



Universidad Nacional Autónoma De México

Facultad De Medicina

División De Estudios De Posgrado



Instituto Mexicano Del Seguro Social Centro Médico Nacional Siglo XXI

Unidad Médica De Alta Especialidad

Hospital De Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund”

Tesis para obtener el grado de especialista en pediatría

“Evaluación del **PEDIATRIC SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT SCORE** (pSOFA) comparado con otras escalas de mortalidad, en pacientes pediátricos con choque séptico”

Presenta:

Dr. Moreno Cruz Pablo

Tutores:

Dra. Barbara Bolaños Téllez

Dr. Horacio Márquez González

Ciudad Universitaria, CD. MX. 2021



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.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL CENTRO
MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA “DR. SILVESTRE
FRENK FREUND”**



Tesis para obtener el grado de especialista en pediatría

“Evaluación del **PEDIATRIC SEQUENTIAL ORGAN FAILURE
ASSESSMENT SCORE** (pSOFA) comparado con otras escalas de mortalidad, en
pacientes pediátricos con choque séptico”

**Esta investigación fue realizada con autorización del comité local de
investigación en salud, registro institucional número:
R-2021-3603-013.**

Tutor:

Presidente:

Dra. Barbara Bolaños Téllez

Dr. Leoncio Peregrino Bejarano

Secretario:

Vocal:

Dra. Abigail Hernández Cabezza

Dr. Miguel ángel Villasis Keever



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3603.
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 042
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 032 2017121

FECHA Viernes, 12 de febrero de 2021

M.E. Bárbara Bolaños Téllez

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Evaluación del PEDIATRIC SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT SCORE (pSOFA) comparado con otras escalas de mortalidad, en pacientes con choque séptico atendidos en la unidad de terapia intensiva del Hospital de Pediatría CMN siglo XXI** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A.P.R.O.B.A.D.O.**

Número de Registro Institucional
R-2021-3603-013

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dra. Rocio Cárdenas Navarrete
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3603

[Imprimir](#)

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

IDENTIFICACIÓN DE LOS AUTORES.

Dr. Moreno Cruz Pablo

Médico residente de pediatría

UMAE Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI

Tel: 9621702777, Correo electrónico: Pab_rally@hotmail.com

Dra. Barbara Bolaños Téllez

Médico especialista en Medicina Crítica pediátrica

UMAE Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI

Tel: 5536595719, Correo electrónico: Barbarabtellez@gmail.com

Dr. Horacio Márquez González

Médico especialista en cardiología pediátrica.

UMAE Hospital de Cardiología de Centro Médico Nacional Siglo XXI

Tel: 5537541562, Correo electrónico: Horaciohimfg@gmail.com

DEDICATORIA.

A mis padres por todo su apoyo, cariño y amor, por enseñarme a ser constante y agradecido, a mi hijo por darme fortalezas, a los amigos que siempre me tendieron su apoyo, ánimos y que en el andar hicieron más amena esta travesía, a mis maestros y tutores por su apoyo sincero, a mi claudia por su paciencia, apoyo y amor, gracias.

Moreno Cruz Pablo

RELACIÓN DE ABREVIATURAS.

AUC	Área bajo la curva o estadístico c.
CMN	Centro Médico Nacional
DS	Desviación estándar
FiO ₂	Fracción inspirada de oxígeno
GCS	Escala de coma de Glasgow
INR	Índice internacional normalizado
Logit o r	Regresión logística
PaCO ₂	Presión arterial de dióxido de carbono
PAM	Presión arterial media
PaO ₂	Presión arterial de oxígeno
PAS	Presión arterial sistólica
PELOD 2_	Escala logística de disfunción orgánica pediátrica 2, aplicada en intervalos de 12 o 24 horas.
PIM 3	Escala índice pediátrico de mortalidad 3
PRISM III_	Escala riesgo pediátrico de mortalidad III aplicada en intervalos de 12 o 24 horas.
pSOFA_	Escala de evaluación secuencial de disfunción orgánica pediátrica aplicada en intervalos de 12 o 24 horas.
RIQ	Rango Intercuartil
SatO ₂	Saturación arterial de oxígeno
SOFA	Escala de evaluación secuencial de disfunción orgánica.
SpO ₂	Saturación capilar de oxígeno
TMS	Puntaje total máximo SOFA.
TP	Tiempo de protrombina
TPT	Tiempo parcial de tromboplastina
UMAE	Unidad Médica de Alta Especialidad
UTIP	Unidad de terapia intensiva pediátrica
X ²	Chi cuadrada.

TABLA DE CONTENIDO.

I.	Resumen
II.	Marco teórico
III.	Justificación
IV.	Planteamiento del problema
V.	Preguntas de investigación
VI.	Objetivos
VII.	Hipótesis
VIII.	Metodología
IX.	Consideraciones éticas
X.	Definición y clasificación de variables
XI.	Análisis estadístico
XII.	Resultados
XIII.	Discusión
XIV.	Limitaciones
XV.	Conclusiones
XVI.	Anexos
XVII.	Bibliografía

I. RESUMEN.

INTRODUCCIÓN: El choque séptico representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad infantil, actualmente se están implementando nuevos modelos de diagnóstico y pronóstico, para estimar la evolución clínica y el pronóstico de estos pacientes, tal es el caso de la escala pSOFA desarrollada y validada, que implementa las definiciones de sepsis-3 en la población pediátrica.

OBJETIVO: Evaluar el desempeño de la escala pSOFA en términos de calibración y discriminación del riesgo de mortalidad hospitalaria, en pacientes pediátricos con choque séptico.

MÉTODOS: Estudio de cohorte, retrospectivo. En la UMAE hospital de pediatría de CMN Siglo XXI. Incluyendo a pacientes pediátricos ingresados con choque séptico en la UTIP. Se calculó la mortalidad esperada basada en la puntuación pSOFA, PIM 3, PRISM III y PELOD-2, comparándola con la mortalidad observada. Se realizó un análisis de calibración y discriminación mediante pruebas de bondad de ajuste χ^2 de Hosmer-Lemeshow y el área bajo la curva ROC (AUC).

RESULTADOS: Se analizaron un total 110 eventos por choque séptico, 57% fueron hombres, con una mediana de edad de 8 años, la tasa de letalidad observada fue del 63%. Las puntuaciones de la escala pSOFA_72 fueron significativamente mayores en el grupo de no sobrevivientes con una mediana de 15, RIQ; 13-17 contra 12, RIQ; 9-14 ($p < 0.0001$). Las predicciones de la mortalidad de pSOFA presentaron un valor de χ^2 de 3.246 y un valor de p de 0,77. El análisis de la curva ROC de la escala pSOFA_72 presento una excelente capacidad para discriminar mortalidad con un AUC de 0.81 (IC 95%; 0,72-0,91), las escalas de mortalidad PIM 3, PRISM III y PELOD-2, presentaron un desempeño sobresaliente con $AUC \geq 0.90$, indicando un mejor desempeño al evaluar pacientes con choque séptico.

CONCLUSIONES: pSOFA cuenta con una excelente capacidad para discriminar mortalidad hospitalaria en pacientes pediátricos con choque séptico (las puntuaciones más altas indican un peor pronóstico). Al realizar la comparación, pSOFA requirió mayor tiempo de evaluación para discriminar adecuadamente mortalidad, las escalas PIM 3, PRISM III y PELOD-2 discriminaron mortalidad en menor tiempo de evaluación.

II. MARCO TEÓRICO.

Las definiciones o criterios diagnósticos de la sepsis y choque séptico a lo largo del tiempo han evolucionado, reconociendo la necesidad de definir dichas patologías, en 1992 se publicó el primer el Consenso de la Conferencia Internacional del American College of Chest Physicians (ACCP) y la Society of Critical Care Medicine (SCCM) definiendo el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), la sepsis, sepsis grave y el choque séptico, en población adulta con la finalidad de uniformizar los criterios diagnósticos y lograr la oportuna “sospecha diagnóstica”, criterios que provocaron controversia desde el momento en que fueron publicados.¹

En el año 2001, en la segunda Conferencia Internacional del Consenso definiendo la Sepsis y Choque Séptico, convocado por el American College of Chest Physicians, la Society of Critical Care Medicine y otras sociedades científicas, se concluyó que no había ninguna prueba que apoyara un cambio de las definiciones de sepsis, pero halló que los signos y síntomas son más variados que los criterios iniciales establecidos en 1991, dando mayor importancia al uso de los biomarcadores para el diagnóstico precoz de la sepsis y el choque séptico.²

Durante el debate del 2001 se planteó el desarrollo de un sistema que caracterizará la progresión de la sepsis (sistema PIRO: Predisposition, Insult, Response, Organ Dysfunction), que estratifico a los pacientes sobre la base de sus condiciones de predisposición (comorbilidad, factores genéticos, otros), insulto de la infección (patógenos, foco, otros), la respuesta del sistema (SIRS, choque, proteína C reactiva, interleucina, factor de necrosis tumoral, procalcitonina, otros) y el grado de disfunción orgánica previo surgimiento de escalas de evaluación como el Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) y el Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD), entre otras, que identificaran estadios de progresión en los pacientes con choque séptico.^{2,3,4}

Reconociendo la necesidad de definición pediátrica en el año 2005, durante la reunión de la Conferencia Internacional de Consenso de Sepsis Pediátrica, se estableció por primera vez las definiciones adaptadas para la población pediátrica, del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), infección, sepsis, sepsis severa y choque séptico en las que se establece que la determinación de la fisiología alterada, requiere de la especificidad de los signos vitales que son dependientes de la edad pediátrica, estableciendo que en el grupo pediátrico la definición de la sepsis y choque séptico se hacen más difíciles debido a la necesidad específica de los signos vitales por grupos etarios y a su enorme reserva fisiológica, por lo que a menudo se enmascara la gravedad de esta condición, se establecieron 6 grupos por edad pediátrica de acuerdo a lo siguiente;⁵

GRUPOS DE EDAD PEDIÁTRICOS.

Recién nacido	0 días a 1 semana
Neonato	1 semana a 1 mes
Lactante	1 mes a 1 año
Preescolar	2 a 5 años
Escolar	6 a 12 años
Adolescente y adulto joven	13 a <18 años

Adaptada de la International Pediatric Sepsis Consensus Conference 2005.⁵

SIGNOS VITALES Y VARIABLES DE LABORATORIO ESPECÍFICOS POR GRUPOS DE EDAD PEDIÁTRICOS.

Grupo etario	Frecuencia cardíaca (FC): Latidos/min		Frecuencia respiratoria (FR): Respiraciones/min	Conteo de leucocitos x 10 ³ /MI	Presión arterial sistólica (PAS), mmHg
	Taquicardia	Bradycardia			
Recién nacido	>180	<100	>50	>34	<65
Neonato	>180	<100	>40	>19.5 o <5	<75
Lactante	>180	<90	>34	>17.5 o <5	<100
Preescolar	>140	NA	>22	>15.5 o <6	<94
Escolar	>130	NA	>18	>13.5 o <4.5	<105
Adolescente	>110	NA	>14	>11 o <4.5	<117

Los valores inferiores de (FC), recuento de leucocitos y (PAS) corresponden al percentil 5, y los valores superiores de (FC), (FR) o recuento de leucocitos corresponden al percentil 95 o >2 DS. NA, no disponible. Adaptada de la International Pediatric Sepsis Consensus Conference 2005.⁵

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). La evidencia de una 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 petequirial o púrpura fulminante).

SEPSIS.

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

CHOQUE SÉPTICO.

Sepsis más disfunción cardiovascular.

Adaptada de la International Pediatric Sepsis Consensus Conference 2005.⁵

SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA. (SIRS)

Presencia de al menos 2 de los 4 criterios siguientes; en los cuales la temperatura o recuento leucocitario deben ser anormales:

1.-Temperatura central > 38,5°C o < 36°C. (La temperatura central debe ser medida a nivel rectal, vesical, oral o por catéter central)

2.-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, betabloqueantes o cardiopatía congénita u otra causa inexplicable por más de 0,5 horas.

3.-Polipnea: frecuencia respiratoria > 2 DS para la edad o ventilación mecánica para un proceso agudo no vinculado a enfermedad neuromuscular o anestesia general.

4.-Leucocitos elevados o disminuidos para la edad (no secundario a quimioterapia) o > 10 % de neutrófilos inmaduros.

Adaptada de la International Pediatric Sepsis Consensus Conference 2005.⁵

DEFINICIONES DE CRITERIOS DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA.

DISFUNCIÓN CARDIOVASCULAR.

Presencia posterior a la administración de bolo de fluido isotónico ≥ 40 ml/kg en una hr de:

Presión arterial $< p5$ para la edad o PA sistólica < 2 DS para la edad, o necesidad de drogas vasoactivas para mantener la PA en rango normal (dopamina $> 5 \mu\text{g/kg/min}$ o dobutamina, adrenalina o noradrenalina a cualquier dosis), o 2 de los siguientes criterios:

- 1.- Acidosis metabólica inexplicable: déficit de base $> 5,0$ mEq/l
- 2.- Aumento del lactato arterial > 2 veces del valor normal
- 3.- Oliguria: diuresis < 0.5 ml/kg/h
- 4.- Relleno capilar > 5 seg
- 5.- Diferencia de temperatura central/periférica $> 3^\circ\text{C}$

DISFUNCIÓN RESPIRATORIA.

PaO₂/FiO₂ < 300 en ausencia de enfermedad cardíaca cianótica o enfermedad pulmonar preexistente o PaCO₂ > 65 torr o 20 mmHg mayor del valor basal de pCO₂, o aumento de requerimientos de O₂ o más de 50 % de FiO₂ para mantener SatO₂ 92%, o necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva.

DISFUNCIÓN NEUROLÓGICA.

Puntaje de coma de Glasgow < 11 o cambio agudo en el estado mental con disminución del puntaje de coma de Glasgow ≥ 3 puntos de la base.

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), o INR > 2 .

DISFUNCIÓN RENAL.

Incremento de la creatinina 2 veces el valor límite normal para la edad o incremento 2 veces el valor de creatinina basal

DISFUNCIÓN HEPÁTICA.

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

Adaptada de la International Pediatric Sepsis Consensus Conference 2005.⁵

PA. Presión arterial, DS. Desviación estándar,

Posteriormente para el año 2008, se estableció que la sepsis y el choque séptico comprenden estadios progresivos de la misma enfermedad, en la cual la respuesta inflamatoria sistémica es secundaria a la activación de diferentes mediadores inflamatorios, que pueden llevar a la disfunción orgánica, siendo cuestionada la validez de los criterios SIRS.^{6,7} La definición de sepsis basada en los criterios de SIRS ha sido ampliamente criticada por su alta sensibilidad, y es que con ello, cerca del 90% de los pacientes admitidos a una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) cumplen con la definición de sepsis.^{8,9} Sin embargo, estos criterios tienen una baja especificidad, como la reportada en el estudio de Nai An Lai and Peter Kruger, que encontró que los criterios de SIRS para predecir una infección confirmada microbiológicamente tienen una sensibilidad de 70,6%, especificidad de 37,5%, valor predictivo positivo de 63,7% y valor predictivo negativo de 45,1%.⁹ Estos valores son similares a los reportados anteriormente por Fabian Jaimes et al¹⁰, quien describió sensibilidad de 69%, especificidad de 35%, valor predictivo positivo de 90% y valor predictivo negativo de 12%, esta baja especificidad se atribuye a que esta definición incluye una respuesta inflamatoria sistémica que se presenta en diversas patologías infecciosas y no infecciosas, como actividad de enfermedad autoinmune, cáncer, pancreatitis, quemaduras, entre otras que son procesos inflamatorios estériles. Por otro lado, si bien es cierto que, por definición, la sepsis es una respuesta inflamatoria con infección, la presencia de infección por sí sola no implica la presencia de sepsis, tal como se da en la colonización.^{11,12,13}

La necesidad entonces de un diagnóstico oportuno y más eficiente aplicación de criterios diagnósticos nos lleva al Tercer Consenso Internacional de definiciones para la Sepsis y el Choque Séptico, 2016, donde se reconoció la necesidad de actualizar estos conceptos. El grupo de trabajo formado por la European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) y de la Society of Critical Care Medicine consideró unánime que el uso de 2 o más criterios SIRS para identificar la sepsis no es útil. Los cambios en el recuento de glóbulos blancos, la temperatura y la frecuencia cardíaca reflejan inflamación, en forma de infección u otros insultos. De esta manera los criterios SIRS están presentes en muchos pacientes hospitalizados, incluyendo aquellos que nunca desarrollarán infección y nunca incurren en resultados adversos (pobre validez discriminante).¹⁴, además 1 de cada 8 pacientes

ingresados en unidades de cuidados críticos con infección o nuevo fallo de órganos no tienen el mínimo necesario de 2 criterios SIRS para cumplir la definición de sepsis pero si tienen cursos prolongados con morbilidad y mortalidad significativas (pobre validez concurrente).^{15,16} Los criterios SIRS, por tanto, funcionan mal en ambos casos. Los criterios SIRS no indican necesariamente una respuesta desregulada y potencialmente mortal, de esa manera, el grupo formado por expertos en el tema (ESICM) y (SCCM) establecieron las siguientes definiciones;¹⁶

SEPSIS.

Disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección que supone una amenaza para su vida, y que puede ser amplificada significativamente por factores endógenos.

La disfunción orgánica puede ser identificada como un cambio agudo en la puntuación de SOFA de 2 puntos como consecuencia de la infección. Una puntuación SOFA de 2 puntos refleja un riesgo global de mortalidad de aproximadamente del 10% en una población hospitalaria general con sospecha de infección.¹⁶

Los pacientes que presentan una disfunción orgánica modesta pueden deteriorarse aún más, haciendo hincapié en la gravedad de esta afección y en la necesidad de una intervención rápida y adecuada.

En términos laicos, la sepsis es una condición potencialmente mortal que surge cuando la respuesta del huésped a una infección lesiona sus propios órganos y tejidos¹⁶.

Los pacientes con sospecha de infección pueden ser identificados al lado de la cama con qSOFA (Quick SOFA) el cual se define de la siguiente manera:

Alteración del estado de conciencia, Glasgow menor de 13 puntos.

Presión arterial sistólica menor o igual de 100 mmHg.

Frecuencia respiratoria mayor o igual de 22/min.

Adaptada de la International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock conference (Sepsis-3).¹⁶

El grupo de trabajo sugirió que se utilicen los criterios de qSOFA para instar a investigar más a fondo la disfunción orgánica e iniciar o escalar la terapia según corresponda, y considerar la derivación a cuidados críticos o aumentar la frecuencia de monitoreo, si tales acciones aún no se han emprendido. Además, se consideró que los criterios positivos de

qSOFA deberían impulsar la consideración de una posible infección en pacientes no reconocidos previamente como infectados.¹⁶

CHOQUE SÉPTICO.

Se definió como: **subconjunto de la sepsis en el cual las anomalías circulatorias y metabólicas/celulares subyacentes son lo suficientemente profundas como para aumentar sustancialmente la mortalidad.**

Los pacientes con choque séptico pueden ser identificados con una construcción clínica de sepsis más hipotensión persistente que requiere de vasopresores para mantener una PAM ≥ 65 mmHg y que tienen un nivel de lactato sérico superior a 2 mmol/L (18 mg/dl) a pesar de la reanimación de volumen adecuada. Con estos criterios, la mortalidad hospitalaria es superior al 40%.¹⁶

Adaptada de la International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock conference (Sepsis-3).¹⁶

Aunque se han intentado aplicar los criterios diagnósticos de Sepsis-3 en niños, las revisiones formales de las definiciones de sepsis pediátrica de 2005 siguen estando pendientes.^{17,18,19} En los últimos años, los avances en los conocimientos de la fisiopatología, han demostrado que las infecciones provocan una respuesta compleja y variable del huésped, con mecanismos proinflamatorios y antiinflamatorios que pueden contribuir por un lado a la eliminación de la infección y a la recuperación de los tejidos y por otro a la injuria de los órganos e infecciones secundarias; la respuesta va a depender del patógeno causal (carga y virulencia) y de las características genéticas y enfermedades coexistentes del huésped.^{20,21}

ESCALAS DE EVALUACIÓN PEDIÁTRICA DE MORTALIDAD.

La aplicación de escalas de mortalidad en la unidad de terapia intensiva pediátrica permite asignar un valor objetivo a la severidad de una enfermedad en niños gravemente enfermos, evaluar la evolución clínica y el pronóstico, tomando en cuenta variables específicas al momento del ingreso a la UTIP o medidas durante la atención médica hospitalaria en intervalos de 12 a 24 hrs, por otra parte nos permiten evaluar la eficiencia y los costos de

la atención médica, comparar una misma unidad en el tiempo y comparar diferencias de atención entre unidades de atención de cuidados intensivos pediátricos.^{22,23}

Gran parte de las variaciones de las tasas de mortalidad entre distintas terapias intensivas pediátricas se debe a factores independientes del manejo médico, tales como el diagnóstico principal y la gravedad al momento del ingreso.^{26,27} La complejidad y el alto costo de los cuidados intensivos pediátricos han generado un creciente interés en el desarrollo de medidas para cuantificar la gravedad de una enfermedad del paciente en estado crítico. Si bien estos índices pueden ayudar a mejorar la calidad de la atención médica y comparar la mortalidad en todos los hospitales, la comprensión integral del propósito y los factores que influyeron en el rendimiento de los índices de estratificación de riesgos son importante para que puedan compararse de manera justa y usarse de la manera más adecuada.^{22,23}

La aplicación de escalas pronósticas de mortalidad como: la escala de riesgo de mortalidad pediátrica (PRISM)²⁸, el índice pediátrico de mortalidad (PIM)^{24,25}, sus versiones actualizadas (PRISM III)³², (PIM 3)²⁷, la escala de disfunción orgánica logística pediátrica (PELOD)²⁹, la puntuación mejorada PELOD-2³⁰, y la más reciente escala de evaluación secuencial de disfunción orgánica pediátrica (pSOFA)¹⁷, están destinadas a ser una herramienta de evaluación pronóstica en pacientes gravemente enfermos como es el caso de pacientes con sepsis y choque séptico.

ESCALA RIESGO DE MORTALIDAD PEDIÁTRICA III (PRISM III).

La escala de evaluación Pediatric Risk of Mortality III (PRISM III), representa un modelo de regresión logística multivariable, desarrollado por Pollack et al. en 1996 actualizada a partir de la puntuación original de PRISM, con el objetivo de minimizar el tiempo de evaluación, en pacientes pediátricos ingresados a una unidades de terapia intensiva, este modelo se basaba exclusivamente en parámetros fisiológicos y no toma en cuenta factores diagnósticos está integrada por 17 variables fisiológicas, subdivididas en 26 rangos.

Para calcular la probabilidad de muerte, utiliza el peor valor de las variables medidas durante las primeras 12 y 24 horas de estancia en la unidad de cuidados intensivos.³²

El cálculo de la puntuación PRISM III se expresa por la siguiente ecuación: $r = a \cdot \text{PRISM III} - b \cdot \text{edad (meses)} + c \cdot \text{estatus operatorio} + d$, donde (a, b y c) representan los coeficientes de regresión logística para PRISM III, edad y estado postoperatorio, (d) representa una constante. La suma de las puntuaciones enteras constituye la puntuación PRISM III que se utiliza para predecir el riesgo de mortalidad pediátrica.

La regresión logística da como resultado la siguiente ecuación: $r = 0.207 \cdot \text{PRISM III} - 0.005 \cdot \text{edad (meses)} + 0.433 \cdot 1$ (Si, estado postoperatorio), 0 (Si, estado no operatorio) $- 4.782$.

La probabilidad de mortalidad se obtiene de la siguiente ecuación $= e^{(r)} / [1 + e^{(r)}]$

En el siguiente cuadro se muestran las variables incluidas y sus correspondientes niveles de gravedad.

Escala de evaluación de Riesgo de Mortalidad Pediátrica (PRISM III)		
Variables	Puntaje del nivel de gravedad	
Neurológico, Cardiovascular, Signos vitales.		
Estado neurológico	Puntaje= 5 Coma o GCS <8	
Respuesta Pupilar	Puntaje = 7 Una Fija	Puntaje = 11 Ambas Fijas
Presión Arterial Sistólica (mm Hg)	Puntaje = 3	Puntaje = 7
Neonatos (0-1 mes)	40–55	<40
Lactantes (1-12 meses)	45–65	<45
Niños (12-144 meses)	55–75	<55
Adolescentes (>144 meses)	65–85	<65
Frecuencia cardíaca	Puntaje = 3	Puntaje = 4
Neonatos	215–225	>225
Lactantes	215–225	>225
Niños	185–205	>205
Adolescentes	145–155	>155
Temperatura	Puntaje = 3 <33°C o >40°C	
Gases Arteriales.		
Acidosis (pH o CO2 total)	Puntaje= 2 pH 7–7.28 o total CO2 5–16.9	Puntaje = 6 pH <7.0 o total CO2 5–16.9
PH	Puntaje= 2 pH 7.48–7.55	Puntaje = 3 >7.55
PCo2 (mm Hg)	Puntaje = 1 50–75	Puntaje = 3 >75

Escala de evaluación de Riesgo de Mortalidad Pediátrica (PRISM III)

Variables	Puntaje del nivel de gravedad		
CO2 total (mmol/L)	Puntaje = 4		
	>34		
PaO2 (mm Hg)	Puntaje = 3		Puntaje = 6
	42-49		<42
Bioquímico.			
Glucosa	Puntaje = 2		
	>200 mg/dL o >11 mmol/L		
Potasio (mEq/L)	Puntaje = 3		
	>6.9 mmol/L		
Nitrógeno ureico en sangre (BUN)	Puntaje= 3		
Neonatos	>11.9 mg/dL o >4.3 mmol /L		
Otras edades	>14.9 mg/dL o >5.4 mmol /L		
Creatinina	Puntaje = 2		
Neonatos	>0.85 mg/dL o >75 mmol/L		
Lactantes	>0.90 mg/dL to >80 mmol/L		
Niños	>0.90 mg/dL or >80 mmol/L		
Adolescentes	>1.30 mg/dL o >115 mmol/L		
Hematológico.			
Recuento Leucocitario (CELS/mm3)	Puntaje = 4		
	<3.000		
Recuento Plaquetario (él/mm3)	Puntaje= 2	Puntaje = 4	Puntaje = 5
	100–200,0000	50–99,000	<50,000
TP o TPT	Puntaje = 3		
Neonatos	PT >22 o PTT >85		
Otras Edades	PT >22 o PTT >57.0		

Adaptada de una puntuación actualizada de Riesgo Pediátrico de Mortalidad PRISM III.³²

ESCALA ÍNDICE PEDIÁTRICO DE MORTALIDAD 3 (PIM 3).

La escala Pediatric Index of Mortality 3 (PIM 3), desarrollada por Straney et al. en 2010-2011 y publicada en 2013. Representa un modelo de regresión logística multivariable que discrimina la mortalidad en pacientes pediátricos, describe el grado de afectación en el que se encuentra el paciente al momento de la atención inicial, por lo que las variables deben ser recolectadas durante el primer contacto entre el médico intensivista y el paciente, consistente en evaluar 9 variables que incluyen: tipo de admisión, examen físico, gasometría arterial, ventilación mecánica y diagnóstico ponderado.

Una de las ventajas de PIM en sus distintas versiones es que incluye datos presentes exclusivamente al momento del ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos, evitando así los problemas del efecto del tratamiento en la evaluación del paciente.²⁷

El cálculo de la puntuación PIM 3 se expresa por la siguiente ecuación: $\text{logit} = (3,8233 \times \text{reacción pupilar}) + (-0,5378 \times \text{ingreso electivo}) + (0,9763 \times \text{ventilación mecánica}) + (0,0671 \times [\text{absoluto } \{\text{exceso de base}\}]) + (-0,0431 \times \text{PAS}) + (0,1716 \times [\text{PAS}^2/1.000]) + (0,4214 \times [\{\text{FiO}_2 \times 100\}/\text{PaO}_2]) - (1,2246 \times \text{procedimiento cardíaco de derivación}) - (0,8762 \times \text{procedimiento cardíaco sin derivación}) - (1,5164 \times \text{procedimiento no cardíaco}) + (1,6225 \times \text{diagnóstico de muy alto riesgo}) + (1,0725 \times \text{diagnóstico de alto riesgo}) - (2,1766 \times \text{diagnóstico de bajo riesgo}) - 1,7928$.

La probabilidad de mortalidad se obtiene de la siguiente ecuación $= e^{\text{logit}} / (1 + e^{\text{logit}})$.

En el siguiente cuadro se pueden ver las variables consideradas para el cálculo de PIM 3.

Escala de evaluación Índice Pediátrico de Mortalidad, (PIM 3)		
Admisión electiva.	(planificada o previsible) (Si/No)	DIAGNÓSTICO PONDERADO
		NO
Reacción Pupilar	(>3mm y ambas fijas / otros o desconocido)	BAJO RIESGO
Ventilación Mecánica	(Si/No)	Asma, Bronquitis, Crup, Apnea Obstructiva Del Sueño, Cetoacidosis Diabética, Desorden Convulsivo
Recuperación postquirúrgica.	No	ALTO RIESGO
	Si, procedimiento no cardíaco	Hemorragia cerebral, cardiopatía,
	Si, procedimiento cardíaco, sin derivación	síndrome de ventrículo izquierdo
	Si, de un procedimiento de bypass	Hipoplástico, desorden neurodegenerativo, enterocolitis necrotizante
PAS mmHg	(0 si PCR o 30 si choque y no se puede medir)	MUY ALTO RIESGO
Fio2 (Rango 0-1)		PCR. previo a la admisión, inmunodeficiencia combinada severa, leucemia/linfoma en inducción a la remisión, trasplante de médula ósea, fallo hepático agudo.
Pao2 mmHg		
Exceso de base mmol		

Adaptada de un modelo actualizado para predecir la mortalidad en cuidados intensivos pediátricos PIM 3.²⁷

PCR: Paro cardiorrespiratorio

ESCALAS DE EVALUACIÓN DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA MÚLTIPLE

ESCALA LOGÍSTICA DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA PEDIÁTRICA-2 (PELOD-2)

En 2013, Leteurtre y col. desarrollaron y validaron la actualización de la escala logística de disfunción orgánica pediátrica (PELOD), denominada PELOD-2. Un modelo clínico-laboratorial desarrollado por medio de análisis de regresión logística multivariable en la cual se identificaron 10 variables que valoran la disfunción orgánica, subdivididas en 6 niveles de gravedad, de 5 sistemas de órganos: Neurológico, Cardiovascular, Respiratorio, Renal y Hematológico, a diferencia de la anterior escala PELOD la actualización excluye la presencia de disfunción hepática, debido a que la disfunción hepática no predijo la mortalidad e incluye el valor de tensión arterial media y el nivel de ácido láctico en la evaluación de la disfunción cardiovascular, las puntuación más altas de PELOD-2 indican un peor resultado.³⁰

El cálculo de la puntuación PELOD-2 se expresa por la siguiente ecuación: $\text{logit}(\text{mortalidad}) = -6.61 + (0.47 \times \text{PELOD-2 score})$.

La Probabilidad de mortalidad se obtiene de la siguiente ecuación $= 1 / [1 + e^{\text{logit}(\text{mortalidad})}]$.

En el siguiente cuadro se muestran las variables incluidas y sus correspondientes niveles de gravedad.

Escala de evaluación Logística de Disfunción Orgánica Pediátrica 2, (PELOD-2)							
Variables	Puntaje del nivel de gravedad						
	0	1	2	3	4	5	6
Neurológico							
Glasgow	>11	5-10			3-4		
Respuesta pupilar	Ambas reactivas					Ambas fijas	
Cardiovascular							
Lactato (mmol/l)	<5	5 - 10.9			≥ 11		
Presión arterial media (mmHg)							
0-<1 mes	≥ 46		31-45	17-30			≤ 16
1-11 meses	≥ 55		39-54	25-38			≤ 24
12-23 meses	≥ 60		44-59	31-43			≤ 30

Escala de evaluación Logística de Disfunción Orgánica Pediátrica 2, (PELOD-2)

Variables	Puntaje del nivel de gravedad						
	0	1	2	3	4	5	6
24-59 meses	≥ 62		46-61	32-44			≤ 31
60-143 meses	≥ 65		49-64	36-48			≤ 35
≥144 meses	≥ 67		52-66	38-51			≤ 37
Renal							
Creatinina (mmol/l)							
0-<1 mes	≥ 69		≥ 70				
1-11 meses	≥ 22		≥ 23				
12-23 meses	≥ 34		≥ 35				
24-59 meses	≥ 50		≥ 51				
60-143 meses	≥ 58		≥ 59				
≥144 meses	≥ 92		≥ 93				
Respiratorio							
PaO2/FiO2	≥ 61		≤60				
PaCO2	≤ 58	59-94		≥95			
Ventilación invasiva	No			Si			
Hematológico							
Leucocitos (x 10 ⁹ /L)	>2		≤ 2				
Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	≥142	77-141	≤ 76				

Adaptada de un modelo actualizado de la puntuación de disfunción orgánica logística pediátrica PELOD 2.³⁰

ESCALA DE EVALUACIÓN SECUENCIAL DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA PEDIÁTRICA (pSOFA)

La escala pediatric SOFA, deriva de la escala de evaluación secuencial de disfunción orgánica (SOFA), creada en la reunión de consenso sobre sepsis en octubre de 1994, por el Grupo de Trabajo European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), en la cual se establecieron los siguientes principios: Primero la disfunción/falla de órganos es un proceso más que un evento, esto quiere decir que la disfunción orgánica, debe verse como un continuo proceso y no debe describirse simplemente como "presente" o "ausente" por lo que la evaluación de los pacientes con sepsis y choque séptico debe basarse en una escala. Segundo el factor tiempo es fundamental por varias razones: 1ro. El desarrollo y la resolución similar de la insuficiencia orgánica pueden llevar algún tiempo, los pacientes que mueren prematuramente pueden no tener tiempo para desarrollar disfunción/Falla orgánica. 2do. El curso temporal de la disfunción/insuficiencia de órganos puede ser multimodal durante un curso clínico complejo, lo que a veces se denomina escenario de "impactos múltiples". 3ro. La evaluación del tiempo permite una mayor comprensión del proceso de la enfermedad como un proceso natural o bajo la influencia de intervenciones terapéuticas, indicando que una recopilación de datos diario parece adecuada. Tercero la evaluación de la disfunción/falla orgánica debe basarse en un número limitado de variables simples pero objetivas que se puedan medir fácilmente y rutinariamente en todas las instituciones, la recopilación de esta información no debe imponer ninguna intervención más allá de lo que se realice habitualmente en cada unidad de terapia intensiva, las variables utilizadas deben ser en la medida de lo posible universales, ya que el manejo terapéutico puede variar de una institución a otra e incluso de un paciente a otro.¹⁶

En dicha reunión se establecieron dos aplicaciones principales de la escala SOFA: primero mejorar nuestra comprensión de la historia natural de la disfunción/insuficiencia de órganos y la interrelación entre las fallas de los distintos órganos, segundo evaluar los efectos de nuevas terapias en el curso de la disfunción/falla orgánica, esto podría usarse para caracterizar a los pacientes al ingresar (e incluso servir dentro de los criterios de ingreso) o para evaluar los efectos del tratamiento.¹⁶

Recientemente la escala de evaluación de disfunción orgánica secuencial SOFA, fue reconocida en la reunión del Consenso Internacional para la Sepsis y el Choque Séptico (Sepsis-3), como el instrumento empleado con mayor frecuencia para cuantificar la disfunción orgánica (sepsis y choque séptico) en adultos críticamente enfermos.

El Grupo de Trabajo Sepsis-3 validó la puntuación SOFA en población adulta con sospecha de infección y encontró que el sistema de puntuación SOFA es comparable o superior a otros sistemas de puntuación, estableciendo que la sepsis debe definirse como la disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección. Para la operacionalización clínica, la disfunción orgánica puede representarse por un aumento en la puntuación de evaluación secuencial de disfunción orgánica (SOFA) de 2 puntos o más (relacionada con la Sepsis), que se asocia con una mortalidad hospitalaria superior al 10%. El choque séptico se define como un subconjunto de la sepsis en el que las anomalías circulatorias, celulares y metabólicas, particularmente profundas se asocian con un mayor riesgo de mortalidad, con esta condición la tasa de mortalidad hospitalaria es superiores al 40%. Se espera que las definiciones de Sepsis-3 sean ampliamente adoptadas.¹⁶

La gravedad de la disfunción orgánica se ha evaluado con varios sistemas de puntuación que cuantifican las anomalías de acuerdo con los hallazgos clínicos, los datos de laboratorio y las intervenciones terapéuticas. La puntuación SOFA califica la anormalidad de los sistemas de órganos tomando en cuenta las intervenciones clínicas. Una puntuación SOFA más alta se asocia con una mayor probabilidad de mortalidad. Existen otros sistemas de puntuación de fallas orgánicas, incluidos los sistemas contruidos a partir de modelos estadísticos, pero ninguno es de uso común.¹⁶

En el año 2017 Travis J. Matics y L. Nelson Sánchez-Pinto desarrollaron la escala de evaluación de disfunción orgánica secuencial pediátrica (pSOFA), adaptando la puntuación original de SOFA a través de 2 enfoques. En primer lugar, las variables cardiovasculares y renales dependientes de la edad se modificaron de la puntuación original de SOFA utilizando límites validados del sistema de puntuación PELOD-2. En segundo lugar, las

subpuntuaciones respiratorias se ampliaron para incluir la relación Spo₂:Fio₂ como sustitutos alternativos de la lesión pulmonar aguda.

pSOFA, es una escala de evaluación secuencial de disfunción orgánica formada por 6 variables, subdivididas en 30 rangos, la cual cuenta con validación retrospectiva para predecir mortalidad en niños críticamente enfermos y que ha despertado un gran interés en la comunidad científica, el cálculo de la puntuación pSOFA oscila entre 0 - 24 puntos; las puntuaciones más altas indican un peor resultado.¹⁷

La probabilidad de mortalidad se obtiene de la siguiente ecuación = $e^{-4.0473+0.2790(\text{TMS})}/1 + e^{-4.0473+0.2790(\text{TMS})}$

En el siguiente cuadro se muestran las variables incluidas y sus correspondientes niveles de gravedad.

Variables	Score ^a				
	0	1	2	3	4
Respiratory					
Pao ₂ :Fio ₂ ^b or Spo ₂ :Fio ₂ ^c	≥400	300-399	200-299	100-199 With respiratory support	<100 With respiratory support
	≥292	264-291	221-264	148-220 With respiratory support	<148 With respiratory support
Coagulation					
Platelet count, ×10 ³ /μL	≥150	100-149	50-99	20-49	<20
Hepatic					
Bilirubin, mg/dL	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
Cardiovascular					
MAP by age group or vasoactive infusion, mm Hg or μg/kg/min ^d					
<1 mo	≥46	<46	Dopamine hydrochloride ≤5 or dobutamine hydrochloride (any)	Dopamine hydrochloride >5 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine bitartrate ≤0.1	Dopamine hydrochloride >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine bitartrate >0.1
1-11 mo	≥55	<55			
12-23 mo	≥60	<60			
24-59 mo	≥62	<62			
60-143 mo	≥65	<65			
144-216 mo	≥67	<67			
>216 mo ^e	≥70	<70			
Neurologic					
Glasgow Coma Score ^f	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinine by age group, mg/dL					
<1 mo	<0.8	0.8-0.9	1.0-1.1	1.2-1.5	≥1.6
1-11 mo	<0.3	0.3-0.4	0.5-0.7	0.8-1.1	≥1.2
12-23 mo	<0.4	0.4-0.5	0.6-1.0	1.1-1.4	≥1.5
24-59 mo	<0.6	0.6-0.8	0.9-1.5	1.6-2.2	≥2.3
60-143 mo	<0.7	0.7-1.0	1.1-1.7	1.8-2.5	≥2.6
144-216 mo	<1.0	1.0-1.6	1.7-2.8	2.9-4.1	≥4.2
>216 mo ^e	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9	≥5

Adaptada de la escala de evaluación secuencial de disfunción orgánica pediátrica pSOFA.¹⁷
MAP: presión arterial media

III. JUSTIFICACIÓN.

En la población pediátrica el choque séptico representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, con una mortalidad estimada cerca de 40%. En la actualidad se cuenta con diferentes escalas de evaluación de la severidad y clasificación del riesgo de mortalidad pediátrica en pacientes con sepsis y choque séptico, las cuales se encuentran en constante estudio a fin de lograr integrar un modelo de predicción diagnóstico y pronóstico más eficiente, que proporcione información relevante sobre la respuesta al tratamiento establecido y del pronóstico de los pacientes.

En la más reciente conferencia internacional de consenso sobre la sepsis y el choque séptico (sepsis-3), se reconoció la necesidad de actualizar los conceptos de sepsis y el choque séptico, estableciendo importancia a la escala de evaluación secuencial de disfunción orgánica (SOFA) para el diagnóstico temprano y la estratificación de riesgo de mortalidad en población adulta, indicando que: en la disfunción orgánica (relacionada a la sepsis y al choque séptico) las puntuaciones más altas de la escala se asocian con una mayor probabilidad de mortalidad (pronóstico), reconociendo la necesidad de implementar estos conceptos en la población pediátrica en futuros estudios.¹⁶

En el año 2017 la escala de evaluación secuencial de disfunción orgánica SOFA fue adaptada para evaluar las definiciones de sepsis-3 en población pediátrica denominada pSOFA, la cual cuenta con validación retrospectiva en niños críticamente enfermos, las definiciones de Sepsis-3 identificaron un grupo de pacientes entre aquellos con infección confirmada o sospechada que tenían 18 veces más probabilidades de morir en el hospital, además, los pacientes con sepsis identificados con estos criterios mostraron que tenían características similares a los niños críticamente enfermos que fueron diagnosticados con sepsis grave por los criterios de la Conferencia Internacional de Consenso de Sepsis Pediátrica de 2005⁵, los autores concluyeron que la puntuación pSOFA mostró una excelente discriminación para la mortalidad hospitalaria en una población general de UTIP y en el subgrupo de pacientes con sospecha o confirmación de infección, mostrando resultados prometedores, sin embargo comentaron que se justifica una mayor validación de los resultados en niños en diferentes entornos y poblaciones.¹⁷

Debió a esto en el presente estudio evaluaremos la capacidad para discriminación de la mortalidad hospitalaria (pronostico) de la escala pSOFA en pacientes pediátricos con choque séptico, atendidos en la unidad de terapia intensiva del hospital de pediatría de CMN siglo XXI, comparando su desempeño con otras escalas de mortalidad pediátrica previamente validadas y a su vez orientaremos sobre la adaptación de esta escala en la población pediátrica mexicana.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Actualmente no existen estudios que evalúen la capacidad de discriminación de la mortalidad hospitalaria (pronostica) por choque séptico de la escala pSOFA en población pediátrica mexicana.

V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

De los pacientes pediátricos con choque séptico atendidos en la unidad de terapia intensiva del hospital de pediatría de Centro Médico Nacional siglo XXI, cuál será la capacidad pronóstica de la escala de evaluación de disfunción orgánica pediátrica (pSOFA) comparada con otras escalas de mortalidad (PIM 3, PRIM III y PELOD-2).

VI. OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL:

Determinar la capacidad pronóstica de la escala pSOFA, comparada con otras escalas de mortalidad pediátrica (PIM 3, PRISM III, PELOD-2) en pacientes con choque séptico, ingresados a la unidad de terapia intensiva pediátrica de un hospital de pediatría de tercer nivel de atención médica.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Describir las variables que se asocian a mayor mortalidad en los pacientes pediátricos con choque séptico ingresados en la unidad de terapia intensiva del hospital de pediatría de CMN siglo XXI.

VII. HIPÓTESIS.

La escala de evaluación pSOFA, tendrá un área bajo la curva mayor de 0.8 para discriminar mortalidad en los pacientes con choque séptico, como se encuentra descrito en estudios de la literatura mundial.

VIII. METODOLOGÍA.

DISEÑO DE ESTUDIO.

Estudio de cohorte, observacional, con recolección de datos retrolectiva y analítica.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 1.- Pacientes que cumplen con los criterios de definición de la Conferencia Internacional de Consenso de Sepsis Pediátrica de 2005 para choque séptico: (1) dos o más criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, (2) infección invasiva confirmada o sospechada, (3) disfunción cardiovascular.
- 2.- Que hayan requerido tratamiento en la UTIP del hospital de pediatría de Centro Médico Nacional siglo XXI.
- 3.- Que cuenten con edades comprendidas entre 1 mes a 17 años y 11 meses.
- 4.- Que cuenten con evidencia en el expediente clínico de todas las variables necesarias para la evaluación de las escalas de mortalidad pronostica pSOFA, PRISM III, PIM 3 y PELOD-2.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- 1.- Pacientes que fallecieron antes de 12hrs, posterior al ingreso a la unidad de terapia intensiva pediátrica.
- 2.- Pacientes con cirugía que involucró bypass cardiopulmonar y que no hayan documentado estabilidad hemodinámica, previo al desarrollo del choque séptico.

MÉTODOS:

Realizamos recopilación de datos de pacientes que ingresaron a la unidad de terapia intensiva del hospital de pediatría de Centro Médico Nacional siglo XXI, que cumplieron con los criterios de inclusión, en el periodo comprendido de enero 2018 a junio 2021.

En todos los pacientes se calculó la puntuación SOFA pediátrica (pSOFA) en las primeras 24 h del ingreso. Evaluando los 6 sistemas de órganos: respiratorio, hematológico, hepático, cardiovascular, neurológico y renal. Si una variable se midió más de una vez durante el día, se utilizó el peor valor de la variable, para cada componente se asignó una puntuación de acuerdo con la escala de gravedad de 0 a 4 puntos. La puntuación total se calculó sumando las puntuaciones para cada componente. En caso de que faltara algún variable al momento de la captura por día, se asignó la puntuación obtenida del día previo. Además de la puntuación pSOFA, se calcularon las puntuaciones de las escalas de mortalidad PIM 3, PRISM III y PELOD-2.

Para evaluar la utilidad pronóstica de la escala pSOFA al momento del primer contacto a la UTIP, la comparamos con las puntuaciones de mortalidad pediátrica (PIM 3) y de Riesgo de Mortalidad Pediátrica (PRISM III), que son escalas de mortalidad aplicadas durante las primeras 24 horas de estancia en UTIP, utilizando información de las primeras 12 y 24 hrs.

Así también comparamos el rendimiento de la puntuación pSOFA con otra escala de disfunción orgánica pediátrica, la puntuación mejorada PELOD-2. Las puntuaciones máximas se calcularon en 4 momentos históricos: a las 12, 24, 48 y 72 hrs después de la admisión de UTIP o hasta la remisión del estado de choque o la muerte o lo que ocurrió primero, el resultado primario fue la mortalidad en la UTIP.

IX. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

De acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud, en materia de investigación en salud, título segundo, capítulo primero, artículo 17. El presente estudio se clasifica como una investigación sin riesgo y de acuerdo con el artículo 23 se especifica que, en caso de tratarse de investigaciones sin riesgo, la Comisión de Ética, por razones justificadas, podrá dispensar al investigador la obtención del consentimiento informado.

El presente estudio se realizó bajo los siguientes valores bioéticos: Confidencialidad y Beneficencia, al no manejar nombre y solo números de folio con fin estadístico y de investigación, estudio realizado con la finalidad de lograr una mejora en la evaluación del riesgo de mortalidad del paciente pediátrico en estado crítico, con el fin de facilitar intervenciones más tempranas y efectivas que conduzcan a mejores resultados.

El presente estudio fue aprobado por el comité local de investigación en salud (No. 3603), del hospital de pediatría del Centro Médico Nacional siglo XXI, con registro institucional número R-2021-3603-013.

Todos los datos obtenidos se registraron en un formulario de recolección de datos diseñado por los autores, manteniendo la confidencialidad de los participantes. La información será resguardada para futuras revisiones.

X. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE VARIABLES.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDICIÓN
Edad	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha actual.	Tiempo desde el nacimiento hasta el momento actual	Cuantitativa continua	1. 1m-23 m (Lactante) 2. 24m-5a.11m (Preescolar) 3. 6a.-9a.11m (Escolar) 4.-10a.-18a (Adolescente)
Sexo	Grupo taxonómico de especies que poseen uno o varios caracteres comunes y características fenotípicas que diferencian entre masculino y femenino	Información obtenida de la ficha de identificación del expediente clínico	Cualitativa nominal	1. Hombre 2. Mujer
Estado Nutricional	Balace entre la ingesta, la absorción y el metabolismo de los nutrientes y las necesidades de un organismo.	Índices nutricionales derivados del peso y talla: 1.- Según percentiles y/o puntuación z: en menores de 5 años, criterios de clasificación por la OMS. y Relación peso/edad de acuerdo con el déficit; por Dr. Federico Gómez. 2.-Gráficas de CDC 2000 para el análisis nutricional en pacientes de 6 a 20 años.	Cualitativa nominal politómica	1. Normal 2. Desnutrición leve 3. Desnutrición Mod. 4. Desnutrición Severa 5. Sobrepeso 6. Obesidad
Comorbilidad	Estado mórbido preexistente que acompaña a la patología de base	Enf. Documentada en el expediente previo al diagnóstico de choque séptico	Cualitativa nominal politómica	1. Neurológica 2. Cardiovascular 3. Pulmonar 4. Gastrointestinal 5. Renal 6. Hemato-oncología 7. reumatológica
Infección.	Invasión de un organismo huésped, por microorganismos patógenos o potencialmente patógenos (bacterias, hongos, protozoos, virus, viroides y priones) de tejidos, fluidos o cavidades normalmente estériles, que puede ser local o sistémica, con establecimiento de una respuesta inmune.	Infección sospechada: ausencia de aislamiento de microorganismos resultados negativos en las pruebas serológicas, se establece en base a datos clínicos, radiológicos o de pruebas de laboratorio que suponen un estado de infección. Infección documentada: Cultivo positivo o documentación de microorganismo patógeno por PCR	Cualitativa nominal politómica	0. Sospechada (cultivo negativo) 1. Confirmada (cultivo positivo)
Sepsis.⁵	SIRS. en la presencia de infección sospechada o documentada causada por cualquier patógeno o síndrome clínico asociado a alta probabilidad de infección. La evidencia de infección incluye hallazgos positivos al examen físico,	SIRS Presencia al menos de 2 de los siguientes 4 criterios (uno de ellos debe ser temperatura o recuento leucocitario anormal) 1. Temperatura central > 38,5°C o < 36°C 2. Taquicardia > 2 DS sobre el valor normal o bradicardia p < 10 (en ausencia de estímulos externos, medicamentos crónicos o estímulos dolorosos) 3. Frecuencia respiratoria > 2DS sobre el valor normal o ventilación mecánica en un proceso agudo 4.	Cualitativa nominal dicotómica	0. Ausente. 1. Presente.

	de laboratorio o de imágenes. ⁵ Refleja un riesgo global de mortalidad de aproximadamente el 10% en una población hospitalaria general con sospecha de infección.	Leucocitosis o leucopenia según edad o > 10% de formas inmaduras.		
Choque séptico. ⁵	Sepsis más disfunción cardiovascular ⁵ Refleja mortalidad hospitalaria superior al 40%.	Disfunción cardiovascular. Tras administración de fluidos isotónicos ≥ 40 ml/kg en 1 h: 1. Presión arterial < p5 para su edad o PAS < 2SD por debajo de normal para su edad o 2. Necesidad de drogas vasoactivas para mantener PA en rango normal o 3. Dos de los siguientes: a. Inexplicable acidosis metabólica: déficit de base < 5 mEq/L b. Incremento de lactato arterial > 2 veces por encima del normal c. Oliguria < 0,5 ml/kg/h d. Llame capilar > 5" e. Gradiente de T° central-periférica > 3°C	Cualitativa nominal dicotómica	0. Ausente. 1. Presente.
Disfunción orgánica. ¹⁷	Cambio agudo en la puntuación total de SOFA ≥ 2 puntos como consecuencia de la infección Adaptada de escala de evaluación de fallo orgánico secuencial pediátrica pSOFA. ¹⁷	-Respiratoria -Hematológica -hepática -Cardiovascular -neurológica -Renal	Cualitativa nominal dicotómica	1. Neurológica 2. Respiratoria 3. Renal 4. Hepática 5. Hematológica 6. Multiorgánica
Índice pediátrico de mortalidad (PIM 3). ²⁷	Sistema de valoración pronóstica sencillo que utiliza 9 variables (diagnóstico y fisiológicas) medibles durante la primera hora de ingreso a la terapia intensiva pediátrica.	Para el cálculo utilice el 1er valor de cada variable medida al primer contacto hasta 1 hora posterior, el primer contacto puede ser en la UTIP, departamento de emergencias, sala de hospitalización o recuperación. Las reacciones de pupilares a la luz son utilizadas como índice de la función cerebral; No registre un hallazgo anormal si probablemente sea causado por medicamentos, toxinas o una lesión local en el ojo. Si falta información (por ejemplo, exceso de base no medido, registre cero), para la TA. en caso de paro cardiaco registre cero, en caso de choque o la TA. es tan baja que no puede ser medido, registre 30, si la TA. es desconocida registre 120.	Cuantitativa continua	Numérica y porcentaje.
Escala pediátrica de Riesgo de mortalidad (PRISM III). ³²	Sistema de valoración pronóstica de tercera generación que utiliza 17 variables fisiológicas subdivididas en 26 rangos. Los datos fisiológicos incluyen los valores más anormales de las primeras 12 horas y las segundas 12 horas de estancia en la UTIP. Se basaba exclusivamente en parámetros fisiológicos y no tenía en cuenta factores diagnósticos.	Utilice los valores más altos y/o más bajos para calificar. Cuando hay rangos tanto bajos como altos, se pueden asignar puntos PRISM III para los rangos bajo y alto. Los reingresos se incluyen como pacientes separados. Excluir los ingresos habitualmente atendidos en otras ubicaciones hospitalarias, permanencia en las UTIP <2 horas; y los admitidos en PCR. que no archivan signos vitales estables durante >2 horas. Las muertes ocurridas en el quirófano se incluyen solo si la operación ocurrió durante la estadía en UTIP y fue una terapia para la Enf. que requirió atención en UTIP. Los pacientes con enfermedades terminales transferidos desde la UTIP para cuidados	Cuantitativa continua	Numérica y porcentaje.

		de confort se incluyen como pacientes de la UTIP durante las 24 horas siguientes al alta de la UTIP o, si reciben apoyo tecnológico, hasta 24 horas después de que se suspende el apoyo tecnológico.		
puntuación de disfunción orgánica logística pediátrica (PELOD-2). ³⁰	<p>Sistema de valoración pronóstica de segunda generación que utiliza 10 variables que valoran la disfunción de 5 órganos y sistemas: Neurológico, Cardiovascular, Respiratorio, Renal y Hematológico.</p> <p>La puntuación máxima para PELOD-2 es de 33 puntos, el mayor número de puntos para una disfunción orgánica es 10,</p> <p>Las puntuaciones más altas indican un peor resultado.</p>	<p>Para el cálculo las mediciones solo se pueden realizar si el estado clínico del paciente lo justifica. Si una variable no se mide, debe considerarse normal. Si una variable se mide más de una vez en 24 horas, se utiliza el peor valor para calcular la puntuación.</p> <p>"Disfunción neurológica: Glasgow Coma Score: utilice el valor más bajo. Si el paciente está sedado, registre el GCS estimado antes de la sedación. Evalúe solo a los pacientes con enfermedad aguda conocida o sospechada del SNC. Reacciones pupilares: las pupilas no reactivas deben ser > 3mm No valorar tras dilatación pupilar iatrogénica.</p> <p>"Disfunción cardiovascular: FC y PAM: no evaluar durante el llanto o la agitación iatrogénica.</p> <p>"Disfunción respiratoria: Pao2: utilice únicamente la medición arterial. La relación Pao2/FiO2 se considera normal en niños con cardiopatía cianótica. La Paco2 se puede medir a partir de muestras arteriales, capilares o venosas. Ventilación invasiva: el uso de ventilación con máscara no se considera ventilación invasiva.</p>	Cuantitativa a continua	Numérica y porcentaje.
Escala de evaluación secuencial de falla orgánica pediátrica (pSOFA). ¹⁷	<p>Sistema de valoración pronóstica que utiliza 6 variables que valoran la disfunción orgánica: Respiratorio, Hematológico, Hepático, Cardiovascular, Neurológico, Renal.</p> <p>El nivel de gravedad mayor para cada disfunción orgánica es de 4 puntos, la puntuación máxima de pSOFA es 24 puntos.</p> <p>Las puntuaciones más altas indican un peor pronóstico.</p>	<p>El cálculo de la puntuación pSOFA se realiza de la misma manera que al cálculo de la puntuación SOFA original.</p> <p>La peor variable en un período de 24 horas se utiliza para asignar una subpuntuación para cada sistema (que va de 0-4 puntos).</p> <p>La suma de las 6 subpuntuaciones en cada período de 24 horas resulta en una puntuación diaria de pSOFA (variando de 0 a 24 puntos).¹⁷</p>	Cuantitativa a continua	Numérica y porcentaje.
Muerte	Término de la vida a causa de la imposibilidad orgánica de sostener el proceso homeostático.	Conjunto de ausencia de signos vitales, durante la atención médica en la estancia en la UTIP.	Cualitativa nominal dicotómica	1. Muerte 2. Sobrevida

XI. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se utilizaron para el análisis descriptivo frecuencias y porcentajes en caso de variables cualitativas nominales u ordinales. Para variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central (media, mediana, rango intercuartílico).

Para evaluar la idoneidad de las puntuaciones y la ausencia de errores de calibración, se empleó la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow. La calibración significa qué tan bien la prueba predice tanto la mortalidad como la supervivencia en todas las subcategorías de riesgo. La calibración aceptable se evidenció por un valor de $(p \geq 0.05)$ ³³. De lo contrario, la puntuación del modelo debe recalibrarse, utilizando la intersección de calibración (λ b) y la pendiente de calibración (β b)³⁴.

La capacidad de discriminación de la mortalidad hospitalaria entre pacientes sobrevivientes y no sobrevivientes de las diferentes escalas de evaluación (pSOFA, PIM 3, PRISM III y PELOD-2), se calculó mediante el área bajo la curva (AUC). La capacidad de discriminación se consideró de acuerdo con lo definido por David W. Hosmer Jr. y Stanley Lemeshow: como aceptable, por un área bajo la curva de ≥ 0.70 – 0.79 , excelente, por un $AUC \geq 0.80$ y sobresaliente discriminación por un $AUC \geq 0.90$.³⁵

Se consideró como valor estadístico significativo al resultado de valor de $p < 0.05$.

Los datos fueron analizados utilizando el Programa IBM SPSS Statistics versión 26.0

XII. RESULTADOS.

De 1924 ingresos que se presentaron en la unidad de terapia intensiva pediátrica, información obtenida de registros médicos de enero del 2018 a junio del 2021, identificamos a 111 pacientes en un total de 120 eventos por choque séptico que ameritaron tratamiento en la unidad de terapia intensiva de nuestro hospital, de los 120 eventos de niños gravemente enfermos admitidos, 10 fueron excluidos debido a criterios de exclusión

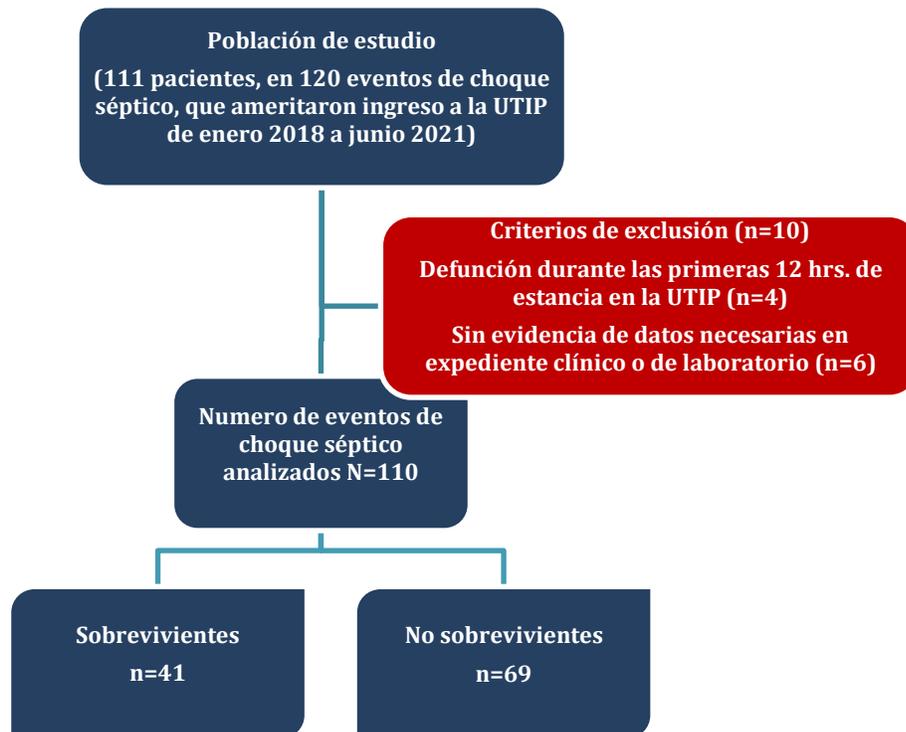


Figura 1. Descripción del proceso de selección de sujetos de investigación.

6 pacientes no contaban en el expediente clínico con los datos necesarios para la aplicación de las escalas de evaluación pronósticas y 4 pacientes fallecieron dentro de las primeras 12 horas de estancia. En la figura 1 se esquematiza la distribución de los pacientes incluidos en el estudio, finalmente se incluyeron a 101 pacientes, con un total de 110 eventos por choque séptico, cada evento fue analizado de forma independiente. 63 pacientes 57.3% correspondieron al sexo masculino, con una mediana de edad de 8 años rango intercuartílico (1-14), la relación hombre/mujer fue mayor en el grupo de no sobrevivientes

con una relación 1.6:1, sin embargo, esto no fue estadísticamente significativo. Los grupos etarios lactantes 30% y adolescentes 43.6% presentaron la mayoría de los casos con diferencias estadísticas significativas observadas en la mortalidad ($p < 0.05$), al comparar ambos grupos la mortalidad hospitalaria fue mayor en el grupo de lactantes observándose una disminución de los casos de mortalidad en el grupo de adolescentes. En la variable de estado nutricional el 60% de los pacientes, presentaron algún tipo de malnutrición, y de estos la mayoría se presentaron en el grupo de no sobrevivientes, con una relación estado nutricional alterado/estado nutricional normal 2:1, sin embargo, esto no fue estadísticamente significativo. La mayoría de los casos de choque séptico se presentaron en niños con comorbilidad hemato-oncológica 59.1% de todos los casos, seguido de pacientes con comorbilidad gastrointestinal 19.1% y cardiovascular 15.5%, encontrando significancia estadística entre los grupos hemato-oncológicos y cardiovascular ambos grupos ($p < 0.05$). La presencia de doble disfunción orgánica o de disfunción orgánica múltiple se asoció a una mayor mortalidad ($p < 0.05$). La infección fue confirmada en el 80% de los pacientes, predominando en el grupo de no sobrevivientes hasta un 88% de los casos ($p < 0,05$). El análisis microbiológico reveló que la mayoría de las infecciones fueron producidas por bacterias gram negativas 68.2% de los casos, siendo mayor en el grupo de no sobrevivientes hasta un 88% de los casos, siendo esto estadísticamente significativo, la duración mediana de la estancia en la UTIP fue de 6.5 días, con una tasa de letalidad hospitalaria por choque séptico observada del 63%, no se encontró significancia estadística entre la edad, sexo, grupo etario (preescolar, escolar), estado nutricional, otras comorbilidades (neurológica, pulmonar, renal o reumatológica), tipo de admisión o la duración de la estancia en la UTIP, en la tabla 1, se describen las características clínicas y demográficas de los pacientes analizados con choque séptico.

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de pacientes analizados con sepsis más disfunción cardiovascular (choque séptico).

Variables	Total N = 110*	Sobrevivientes n = 41 (37%)	No Sobrevivientes n = 69 (63%)	Valor de p
Sexo	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	
Hombre	63 (57.3)	21 (51)	42 (61)	NS
Mujer	47 (42.7)	20 (49)	27 (39)	
Relación H/M	1.3:1	1:1	1.6:1	
Edad (años), (RIQ)	8 (1-14)	10 (3, 14)	4 (1, 13)	NS
Grupo Etario	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	
Lactante (1m.-23m.)	33 (30)	6 (15)	27 (39)	<0.05
Preescolar (24m-71m.)	16 (14.5)	8 (19)	8 (12)	NS
Escolar (72m.-119m.)	13 (11.8)	4 (10)	9 (13)	NS
Adolescente (10a.-18a.)	48 (43.6)	23 (56)	25 (36)	<0.05
Estado Nutricional	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	
Normal	44 (40)	21 (51)	23 (33)	NS
Desnutrición leve	22 (20)	8 (20)	14 (20)	
Desnutrición mod.	21 (19)	7 (17)	14 (20)	
Desnutrición severa	19 (17)	4 (10)	15 (22)	
Sobrepeso	1 (1)	0	1 (1)	
Obesidad	3 (3)	1 (2)	2 (3)	
Rel. edo. nutricional alterado/Normal	1.5:1	1:1	2:1	
Comorbilidad	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	
Neurológica	15 (13.6)	7 (17)	8 (12)	0.4
Cardiovascular	17 (15.5)	2 (5)	15 (22)	<0.05
Pulmonar	7 (6.4)	5 (12)	2 (3)	0.5
Gastrointestinal	21 (19.1)	8 (20)	13 (20)	0.9
Renal	6 (5.5)	1 (2)	5 (7)	0.2
Hemato-oncología	65 (59.1)	30 (73)	35 (51)	<0.05
Reumatológica	1 (0.9)	1 (2)	0	0.1
Tipo de admisión	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	
Medica	81 (73.6)	32 (78)	49 (71)	NS
Recuperación postquirúrgica~	29 (26.4)	9 (22)	20 (29)	
Infección	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	
Confirmada	88 (80)	27 (66)	61 (88)	<0.05
Sospechada	22 (20)	14 (34)	8 (12)	NS
Análisis microbiológico	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	
Bacterias gramnegativas	75 (68.2)	21 (51)	54 (78)	<0.05
Bacterias grampositivas	21 (19.1)	7 (17)	14 (20)	0.6
Polimicrobiana	27 (24.5)	6 (15)	21 (30)	0.06
Virus	3 (2.7)	0	3 (4)	0.1

Hongos	20 (18.2)	6 (15)	14 (20)	0.4
Disfunción orgánica, al ingreso a la UTIP.	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	
Neurológica	10 (9.1)	2 (5)	8 (12)	0.2
Respiratoria	67 (60.9)	13 (32)	54 (78)	<0.05
Renal	72 (65.5)	19 (46)	53 (77)	<0.05
Hepática	43 (39.1)	9 (22)	34 (49)	<0.05
Hematológica	58 (52.7)	15 (37)	43 (62)	<0.05
Multiorgánica	75 (68.2)	15 (37)	60 (87)	<0.05
Días de estancia, RIQ	6.5 (3-16)	6 (5, 11)	7 (2, 17)	NS
Tasa de letalidad por choque séptico				63%
*Cada evento se trató de forma independiente dado que los principales factores de riesgo para el resultado primario (es decir, mortalidad hospitalaria) están inmersos dentro de cada evento. ~Recuperación de una cirugía como razón principal del ingreso a la UTIP., RIQ = Rango intercuartílico, NS = El resultado no fue estadísticamente significativo				

Tabla 2. Calibración de los resultados entre la mortalidad observada y la mortalidad predicha (pronosticada), de las diferentes escalas.

ESCALA	No sobrevivientes		GOF χ^2	
	Mortalidad Observada, No.	Mortalidad Predicha, No.	χ^2	Valor de p^*
pSOFA_72	39	33	3.246	0.77
PIM 3	69	64	3.356	0.91
PRISM III_12	69	64	7.015	0.53
PELOD-2_12	69	65	3.462	0.90

*No hay diferencia significativa entre las mortalidades predichas y observadas ($p > 0,05$),

GOF = prueba de bondad ajustada Hosmer-Lemeshow, $X^2 =$ Chi cuadrada.

Para evaluar la idoneidad de las diferentes escalas de evaluación y la ausencia de errores de calibración, se empleó la prueba de bondad de ajuste χ^2 de Hosmer-Lemeshow (tabla 2). La calibración significa qué tan bien la escala pronóstica tanto la mortalidad como la supervivencia en las diferentes subcategorías de riesgo. En la tabla 2 puede observarse que al evaluar la mortalidad la escala de evaluación pSOFA aplicada a 72 hrs de evaluación, el pronóstico de mortalidad fue correcto en 33 de 39 pacientes con un valor de χ^2 de 3.246 y un valor de p de 0,77. Resultados similares fueron obtenidos para las diferentes escalas de evaluación, estos resultados indican que no existe diferencias estadísticas significativas entre la mortalidad observada y la mortalidad predicha y que los coeficientes de regresión logística multivariables publicados no requieren de algún ajuste en nuestra población de estudio. Estos resultados apoyan que las escalas de evaluación pronostican mortalidad.

Tabla 3. Comparación de los puntajes obtenidos en niños con choque séptico sobrevivientes y no sobrevivientes, de las diferentes escalas de evaluación.

Escala	Puntaje, Sobrevivientes Mediana (RIQ)	Puntaje, No Sobrevivientes Mediana (RIQ)	Valor de <i>P</i>
pSOFA_12	10 (9, 13)	14 (12,16)	<0.0001
pSOFA_24	10 (8, 13)	14 (13, 17)	<0.0001
pSOFA_48	10 (8, 13)	15 (13, 17)	<0.0001
pSOFA_72	12 (9, 14)	15 (13, 17)	<0.0001
PIM 3	-2.47 (-4.02, -1.5)	2.17 (0.62, 2.94)	<0.0001
PRISM III_12	13 (10, 15)	29 (25, 32)	<0.0001
PRISM III_24	11 (9, 14)	28 (24, 33)	<0.0001
PELOD-2_12	7 (6, 8)	15 (13, 16)	<0.0001
PELOD-2_24	6 (4, 8)	15 (13, 16)	<0.0001
PELOD-2_48	7 (5, 8)	15 (13, 17)	<0.0001
PELOD-2_72	7 (5, 8)	13 (12, 15)	<0.0001

RIQ = Rango intercuartílico.

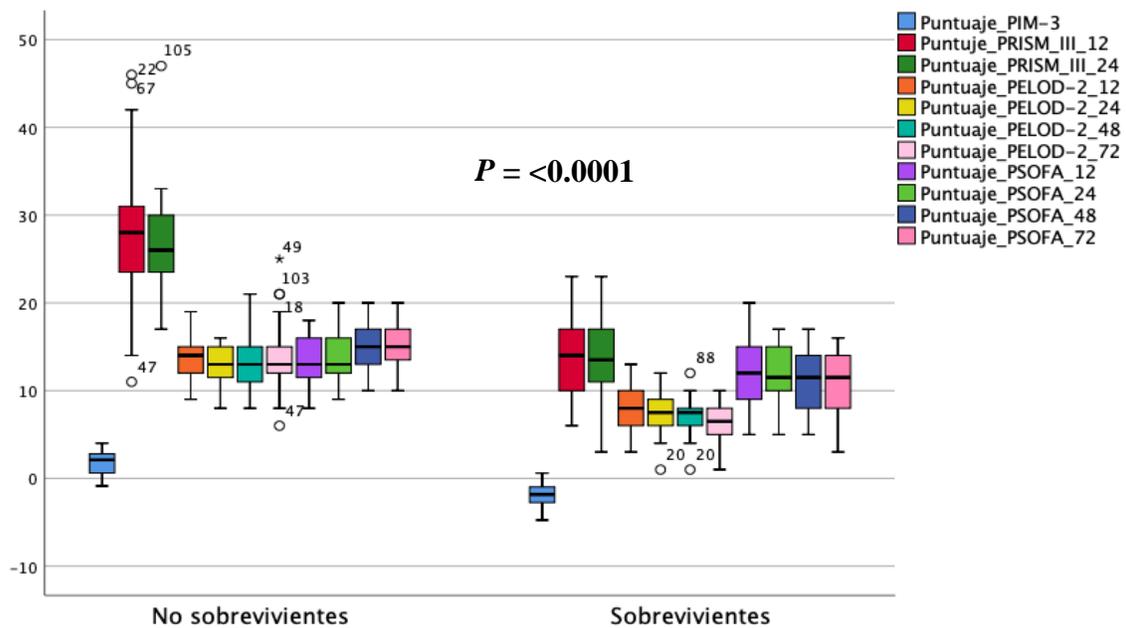
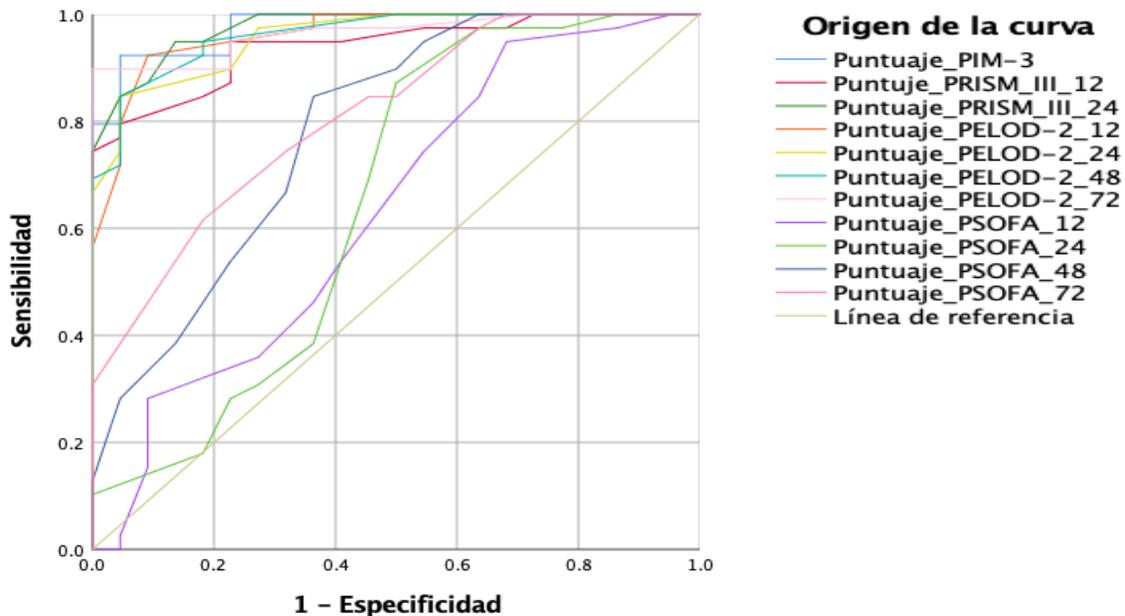


Figura 2. Gráfico de cajas y bigotes que representa los puntajes obtenidos entre los grupos de estudio.

Al evaluar los resultados obtenidos de las diferentes escalas de evaluación (tabla 3 y figura 2) puede observar, que las medianas de puntuación y los rangos intercuartílicos fueron significativamente más altos en el grupo de no sobrevivientes, siendo esto estadísticamente

significativo ($p < 0,0001$), estos resultados confirman que las puntuaciones más altas indican un peor pronóstico.



ESCALA	AUC	IC 95%
pSOFA_12	0.63	0.48-0.78
pSOFA_24	0.65	0.49-0.81
pSOFA_48	0.78	0.66-0.91
pSOFA_72	0.81	0.70-0.92
PIM 3	0.98	0.95-1.00
PRISM III_12	0.94	0.88-0.99
PRISM III_24	0.98	0.95-1.00
PELOD-2_12	0.96	0.92-1.00
PELOD-2_24	0.96	0.91-1.00
PELOD-2_48	0.96	0.92-1.00
PELOD-2_72	0.97	0.92-1.00

AUC = Área bajo la curva, IC = intervalo de confianza.

Figura 3. Área bajo la curva de las diferentes escalas de evaluación, poder de discriminación de la mortalidad hospitalaria en niños con choque séptico.

El análisis de la discriminación de la mortalidad hospitalaria por choque séptico se realizó mediante el cálculo del área bajo la curva, en la figura 3, puede observarse que el AUC de la puntuación pSOFA a las 24 horas de evaluación presento una mala discriminación con un AUC de 0,65, (IC 95%: 0,49-0,81). La evaluación a las 48hrs de ingreso a la UTIP, presento un poder de discriminación aceptable con un AUC de 0,78, (IC 95%: 0,66-0,91).

El rendimiento de la escala de evaluación pSOFA fue mejor a mayor tiempo de evaluación, a las 72 horas de evaluación, pSOFA, presento un poder de discriminación de la mortalidad hospitalaria excelente con AUC de 0,81, (IC 95%: 0,70-0,92). Estos resultados indican que a mayor grado de disfunción orgánica mayor rendimiento tiene la prueba. A diferencia de la escala pSOFA, las escalas de evaluación PIM 3, PRISM III y PELOD-2, mostraron un rendimiento sobresaliente. Desde las primeras 24 horas de evaluación, las 3 escalas presentaron un $AUC \geq 0,90$ con IC 95% mayores que pSOFA, esto indica que las escalas de evaluación PIM 3, PRISM III y PELOD-2 mostraron un mejor rendimiento al evaluar la mortalidad hospitalaria en pacientes con choque séptico.

pSOFA requirió mayor tiempo de evaluación para presentar un poder de discriminación excelente, esto se justifica que a mayor grado de disfunción orgánica mayor rendimiento tiene la prueba en pronosticar mortalidad hospitalaria, sin embargo, no fue superior a otras escalas de evaluación, en nuestra población de estudio.

XIII. DISCUSIÓN.

La sepsis actualmente representa una crisis de salud global que afecta a entre 47 y 50 millones de personas cada año, al menos 11 millones de personas mueren por año y se estima que se presenta una muerte cada 2,8 segundos secundario a complicaciones por la sepsis (choque séptico y/o disfunción orgánica múltiple). Dependiendo del país, la mortalidad varía entre el 15 y más del 50 %. Muchos pacientes sobrevivientes sufren las consecuencias de la sepsis por el resto de sus vidas.³⁷

La reducción de la mortalidad es un objetivo crítico en las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UTIP). Los modelos de predicción de la mortalidad son herramientas importantes y valiosas para evaluar el riesgo de mortalidad de los pacientes. Sin lugar a duda, comprender el riesgo de mortalidad de un paciente es fundamental, pero quizás lo más importante para un médico es contar con herramientas de evaluación con capacidad de predecir con precisión el pronóstico de cada paciente.

Se han utilizado diferentes escalas para proporcionar un marco valioso para caracterizar la gravedad de la enfermedad de un paciente, escalas que han sufrido modificaciones a fin de lograr implementar un modelo de predicción de la mortalidad hospitalaria más eficiente como el caso de las escalas de mortalidad PIM 3, PRISM III, PELOD-2 y la más reciente pSOFA, actualmente la motivación para la adaptación de Sepsis-3 a los niños es que las definiciones actuales de sepsis en pediatría no están exentas de problemas.^{11,12,13}

Uno de los objetivos de Sepsis-3 es armonizar las definiciones de sepsis y choque séptico utilizando datos clínicos objetivos fácilmente disponibles y su adaptación a los niños podría ayudar a equilibrar las discrepancias diagnósticas existentes en los pacientes pediátricos^{11,12,13}, sin embargo, las definiciones de Sepsis-3, predicen el riesgo de mortalidad y la necesidad de estancia en la UTIP. Es decir, pareciera que aumenta la especificidad a expensas de la sensibilidad.¹⁶ Un reciente metaanálisis mostró una mejor sensibilidad del SRIS frente a la escala qSOFA para el diagnóstico de sepsis, mientras que la qSOFA fue ligeramente superior para predecir la mortalidad.

Para hacer uso de estas escalas de evaluación, es importante saber si la puntuación es relevante y válida en una población de pacientes que es diferente de la población en la que se derivó. Hay muy pocos estudios publicados que evalúen el rendimiento de las escalas de mortalidad en las UTIP de nuestro país. El enfoque actual más utilizado son la evaluación de la discriminación y la calibración de los resultados mediante el cálculo del área bajo la curva ROC (AUC) y la prueba de bondad de ajuste χ^2 de Hosmer-Lemeshow. La discriminación es importante para distinguir el resultado, es decir, la supervivencia o el estado no supervivencia, la calibración es más crucial, ya que permite la comparación entre los resultados predichos y observados en diversos grados de gravedad, en la prueba de bondad de ajuste χ^2 de Hosmer-Lemeshow, se considera que un valor de p superior a 0,05 indica una buena calibración. El rendimiento de pSOFA no se ha sido estimado en México anteriormente.^{33,34,35,36}

Matics y Sánchez-Pinto publicaron en 2017 una versión pediátrica de la puntuación SOFA (pSOFA), que se desarrolló adaptando la puntuación SOFA original con puntos de corte ajustados por edad para los sistemas cardiovascular y renal, ampliando los criterios respiratorios para incluir sustitutos no invasivos de la lesión pulmonar, los autores concluyeron que la puntuación máxima de pSOFA tiene una excelente validez predictiva para la mortalidad hospitalaria (AUC: 0,94; IC del 95%: 0,92–0,95), pero se justificaba la investigación adicional, en diferentes poblaciones.¹⁷ en el presente estudio encontramos resultados contradictorios, la capacidad de discriminar mortalidad en nuestra población de estudio fue inferior a lo publicado, pSOFA presentó una excelente capacidad para discriminar mortalidad pero no fue sobresaliente durante el tiempo de evaluación. pSOFA presentó un área bajo la curva ROC (AUC) de 0,81, (IC 95%: 0,70-0,92), en cuanto a la prueba de bondad de ajuste χ^2 de Hosmer-Lemeshow el pronóstico de mortalidad fue correcto en 33 de 39 pacientes que fallecieron, con un valor de χ^2 de 3.246 y un valor de p de 0,77, indicando una buena calibración de las predicciones con la mortalidad observada.

En lo que respecta a la escala de evaluación PRISM III publicada en 1996, en el estudio realizado por Dr. Pollack and Patel la puntuación PRISM III, demostró una gran capacidad para pronosticar mortalidad o supervivencia hospitalaria con un AUC para PRISM III-12

igual a (0.947) y para PRISM III-24 igual a (0.958), al evaluar las diferentes subcategorías de riesgo con la prueba de bondad de ajuste χ^2 de Hosmer-Lemeshow demostró ausencia de errores de calibración con un valor de p : para PRISM III-12 igual a (0.2496) y para PRISM III-24 igual a (0.1374), esto indica que no existieron diferencias estadísticas significativas entre la mortalidad observada y las predicciones establecidas por la escala, indicando una gran capacidad para establecer el grado de severidad de un paciente en estado crítico.³² Comparando estos resultados en nuestra población de estudio obtuvimos resultados similares PRISM III_12 demostró una sobresaliente capacidad para discriminar mortalidad con un área bajo la curva (AUC) de 0.94 (IC del 95%; 0.88,0.99), en la prueba de bondad de ajuste χ^2 de Hosmer-Lemeshow el valor de p fue (0.53), estos resultados fueron concordantes con los estudios previamente publicados, indicando que la escala PRISM III en nuestra población de estudio tiene una excelente capacidad para establecer el grado de severidad de un paciente, así como su pronóstico.

En lo que respecta a la escala de evaluación de mortalidad PIM 3, publicada en el año 2013 recalibrada a partir de PIM 2, en el estudio publicado por Lahn Straney et al, el cual se realizó en población de Australia, nueva Zelanda, Reino Unido e Irlanda, el modelo final discriminó excelentemente la mortalidad con un área bajo la curva (AUC) de 0.88 (IC del 95%; 0.88–0.89); El valor de la prueba de bondad de ajuste no fue significativo χ^2 de Hosmer-Lemeshow de (9,430, $p = 0,31$) indicando una buena calibración.²⁷ Al comparar estos resultados con los obtenidos en nuestra población de estudio obtuvimos resultados superiores a los previamente publicados, al evaluar la prueba de bondad de ajuste encontramos un valor de χ^2 (3,356, $p = 0.91$) indicando una buena calibración, y un (AUC) de 0.98 (IC del 95%; 0.95,1.00) indicando una sobresaliente capacidad de discriminación de la mortalidad, estos resultados pueden indicar que en nuestra población de estudio, que la escala de evaluación PIM 3 es mejor para pronosticar mortalidad en pacientes con choque séptico o quizá que existe una sobreestimación de la mortalidad observada con la predicha, por lo que consideramos estos resultados deben ser verificados en futuros estudios prospectivos, una de las ventajas de la aplicación de esta escala de evaluación y de las diferentes escalas PIM, es su fácil aplicación solo requiere de evaluación de 9 variables fisiológicas, recolectadas al momento del ingreso. El uso de lecturas fisiológicas

hasta 24 horas después del ingreso ha sido criticado por los autores de las escalas PIM, argumentando que tales lecturas pueden estar reconociendo la muerte, en lugar de pronosticarla.

En cuanto a la evaluación comparativa de la escala de Disfunción Orgánica Logística Pediátrica (PELOD-2) desarrollada y validada por Leteurtre y col. en 2013, los resultados obtenidos en cuanto a la predicción de la mortalidad hospitalaria en niños en estado crítico en el estudio original fueron un (AUC) de 0,934 indicando un sobresaliente poder de discriminación de la mortalidad y una prueba de bondad justada χ^2 de Hosmer-Lemeshow de (9,310, $p = 0,317$) indicando ausencia de errores de calibración.³⁰ Al comparar los resultados en nuestra población de estudio pudimos encontrar resultados similares con los previamente publicados, un poder de discriminación sobresaliente con un AUC 0.96 (IC del 95%; 0.92–1.00) y una buena calibración con una prueba de bondad ajustada χ^2 de Hosmer-Lemeshow de (3,462 $p = 0.90$), indicando un poder de discriminación sobresaliente y una adecuada calibración.

En general las 4 escalas de evaluación presentaron un rendimiento excelente a sobresaliente para discriminar mortalidad hospitalaria en pacientes pediátricos con choque séptico, nuestros resultados indican que hubo un mayor rendimiento en las escalas de evaluación PIM 3, PRISM III y PELOD-2, futuras investigaciones pueden ayudar a verificar los resultados obtenidos.

XIV. LIMITACIONES.

Las limitaciones en nuestro estudio se relacionan con el momento en que se calcularon las puntuaciones pronósticas. Dado que el objetivo de nuestro estudio se centra en evaluar los sistemas de puntuación pronóstica en niños ingresados a la unidad de terapia intensiva con diagnóstico de choque séptico, por tanto, no se evaluaron los niños en diferentes fases de la atención aguda (el departamento de emergencias y las salas del hospital). Estas limitaciones reducen la generalización de los resultados obtenidos y resaltan la necesidad de futuros estudios prospectivos multicéntricos.

XV. CONCLUSIONES.

pSOFA cuenta con una excelente capacidad para discriminar mortalidad hospitalaria en pacientes pediátricos con choque séptico (las puntuaciones más altas indican un peor pronóstico). Al realizar la comparación, pSOFA requirió mayor tiempo de evaluación para discriminar adecuadamente mortalidad, las escalas PIM 3, PRISM III y PELOD-2 discriminaron mortalidad en menor tiempo de evaluación.

Las variables que se asociaron a una mayor mortalidad en nuestra población de estudio fueron: grupo etario lactante, comorbilidad hematoncológica o cardiovascular, infección confirmada por bacterias gramnegativas y presencia de más de 2 disfunciones orgánicas.

XVI. ANEXOS.

FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS CHOQUE SEPTICO.

Folio: _____			
Fecha y hora de Ingreso a UTIP: _____		Días de Estancia: _____	
Admisión electiva: (1) Si: <input type="checkbox"/>	(2) No: <input type="checkbox"/>	Sobrevida: (1) Si: <input type="checkbox"/>	(2) No: <input type="checkbox"/>
Edad (años y meses): _____		Peso: _____ Edo. Nutricional: _____	
Sexo:	(1) Masculino: <input type="checkbox"/>	(2) Femenino: <input type="checkbox"/>	
Diagnóstico ponderado:	_____		
(1) Bajo riesgo: <input type="checkbox"/>	(2) Alto riesgo: <input type="checkbox"/>	(3) Muy alto riesgo: <input type="checkbox"/>	
Asma, Bronquitis, Crup, Apnea Obstructiva Del Sueño, Cetoacidosis Diabética, Desorden Convulsivo.	Hemorragia cerebral, cardiopatía, Sx. de ventrículo izquierdo Hipoplásico, desorden neurodegenerativo, enterocolitis necrotizante.	Paro cardiorrespiratorio previo a la admisión, inmunodeficiencia combinada severa, leucemia, linfoma en inducción a la remisión, trasplante de médula ósea, fallo hepático agudo.	
Recuperación postquirúrgica: No: <input type="checkbox"/>	(1) Procedimiento no cardíaco: <input type="checkbox"/>	(2) Procedimiento cardíaco, sin derivación: <input type="checkbox"/>	(3) Procedimiento de bypass: <input type="checkbox"/>
Comorbilidad previa:	(1) Neurológica: <input type="checkbox"/>	(3) Pulmonar: <input type="checkbox"/>	(5) Renal: <input type="checkbox"/>
	(2) Cardiovascular: <input type="checkbox"/>	(4) Gastrointestinal: <input type="checkbox"/>	(6) Hemato-oncología: <input type="checkbox"/>
			7) Reumatológica: <input type="checkbox"/>
Disfunción Orgánica:	(1) Neurológica: <input type="checkbox"/>	(3) Renal: <input type="checkbox"/>	(5) Hematológica: <input type="checkbox"/>
	(2) Respiratoria: <input type="checkbox"/>	(4) Hepática: <input type="checkbox"/>	(6) Multiorgánica: <input type="checkbox"/>
Infección Confirmada Cultivo:	(1) Positivo: <input type="checkbox"/>		(0) Negativo: <input type="checkbox"/>
SIGNOS VITALES:			
FC:	Medición alas 12hrs y 24hrs: _____	Medición alas 48hrs y 72 hrs: _____	
Temperatura:	Medición alas 12hrs y 24hrs: _____	Medición alas 48hrs y 72 hrs: _____	
DISFUNCIÓN NEUROLÓGICA:			
Escala de coma Glasgow:	Medición alas 12hrs y 24hrs: _____	Medición alas 48hrs y 72 hrs: _____	
Respuesta pupilar:	Una fija: <input type="checkbox"/>	Ambas fijas: <input type="checkbox"/>	Ambas reactivas: <input type="checkbox"/>
DISFUNCIÓN CARDIOVASCULAR:			
Lactato:	Medición alas 12hrs y 24hrs: _____	Medición alas 48hrs y 72 hrs: _____	
PAS:	Medición alas 12hrs y 24hrs: _____	Medición alas 48hrs y 72 hrs: _____	
PAM:	Medición alas 12hrs y 24hrs: _____	Medición alas 48hrs y 72 hrs: _____	

Manejo Aminergico:	(1) Dopamina o dobutamina ≤5μg/kg/min. <input type="checkbox"/>	(2) Dopamina >5μg/kg/min. o epinefrina ≤0.1 o norepinefrina ≤0.1 <input type="checkbox"/>	(3) Dopamina >5μg/kg/min. o epinefrina >0.1 o norepinefrina >0.1 <input type="checkbox"/>	
DISFUNCIÓN RESPIRATORIA (ACIDO BASE/GASES EN SANGRE):				
Ventilación Mecánica:	Si: <input type="checkbox"/>	No: <input type="checkbox"/>		
PH:	Medición alas 12hrs y 24hrs:	Medición alas 48hrs y 72 hrs:		
PaO2 (mm hg):	Medición alas 12hrs y 24hrs:	Medición alas 48hrs y 72 hrs:		
Co2 total:	>34 <input type="checkbox"/>			
PCO2 (mm hg):	Medición alas 12hrs y 24hrs:	Medición alas 48hrs y 72 hrs:		
Exceso de base mmol/L:	Medición alas 12hrs y 24hrs:	Medición alas 48hrs y 72 hrs:		
Índice de kirby: Pao2/Fio2 o Spo2/Fio2:	Medición alas 12hrs y 24hrs:	Medición alas 48hrs y 72hrs:		
DISFUNCIÓN HEPÁTICA, RENAL (ANÁLISIS BIOQUÍMICO):				
Glucosa:	Medición alas 12hrs y 24hrs:	Medición alas 48hrs y 72 hrs:		
Potasio:	Medición alas 12hrs y 24hrs:	Medición alas 48hrs y 72 hrs:		
BUN:	Medición alas 12hrs y 24hrs:	Medición alas 48hrs y 72 hrs:		
Creat. (mg/dl):	Medición alas 12hrs y 24hrs:	Medición alas 48hrs y 72 hrs:		
BT. (mg/dl):	Medición alas 12hrs y 24hrs:	Medición alas 48hrs y 72 hrs:		
PT y PTT:	Medición alas 12hrs y 24hrs:	Medición alas 48hrs y 72 hrs:		
DISFUNCIÓN HEMATOLÓGICA (LEUCOCITOS, PLAQUETAS)				
Leucocitos:	Medición alas 12hrs y 24hrs:	Medición alas 48hrs y 72 hrs:		
Plaquetas:	Medición alas 12hrs y 24hrs:	Medición alas 48hrs y 72 hrs:		
Puntaje obtenido	12hrs:	24hrs.	48hrs.	72hrs.
PRISM III:				
PIM 3:				
PELOD-2:				
pSOFA:				
Escala evaluada los días:	1ro <input type="checkbox"/>	2do <input type="checkbox"/>	3ro <input type="checkbox"/>	

PAM: presión arterial media, PAS: presión arterial sistólica. BUN: Nitrógeno Ureico en sangre.

XVII. BIBLIOGRAFÍA:

- 1.** Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992; 101:1644–55.
- 2.** Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003; 31:1250–6.
- 3.** Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, et al: Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32:858–871
- 4.** Opal, Steven M. MD Concept of PIRO as a new conceptual framework to understand sepsis, *Pediatric Critical Care Medicine*: May 2005 - Volume 6 - Issue 3 - p S55-S60 doi: 10.1097/01.PCC.0000161580.79526.4C
- 5.** Goldstein B, Giroir B, Randolph A, Conferencia Internacional de Consenso sobre Sepsis Pediátrica. *Pediatr Crit Care Med*. 2005 Ene; 6(1):2-8.
- 6.** Dulhunty JM, Lipman J, Finfer S, Sepsis Study Investigators for the ANZICS Clinical Trials Group. Does severe non-infectious SIRS differ from severe sepsis? Results from a multi-centre Australian and New Zealand intensive care unit study. *Intensive Care Med*. 2008; 34:1654–61.
- 7.** Bolin Cai, Edwin A. Deitch, Luis Ulloa, "Novel Insights for Systemic Inflammation in Sepsis and Hemorrhage", *Mediators of Inflammation*, vol. 2010, Article ID 642462, 10 pages, 2010. <https://doi.org/10.1155/2010/642462>
- 8.** Sprung CL, Sakr Y, Vincent JL, Le Gall JR, Reinhart K, Ranieri VM, et al. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) study. *Intensive Care Med*. 2006;3(3) 2:421-7.
- 9.** Lai NA, Kruger P. The predictive ability of a weighted systemic inflammatory response syndrome score for microbiologically confirmed infection in hospitalized patients with suspected sepsis. *Crit Care Resusc*. 2011;13(3):146-50.

- 10.** Jaimes F, Garcés J, Cuervo J, Ramírez F, Ramírez J, Vargas A, et al. The systemic inflammatory response syndrome (SIRS) to identify infected patients in the emergency room. *Intensive Care Med.* 2003;29(8):1368-71.
- 11.** Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit Care Med.* 1997;25(2):372-4.
- 12.** Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet.* 2013;381(9868):774-5.
- 13.** Neira-Sanchez, Elsa R Y Málaga, Germán. Sepsis-3 y las nuevas definiciones, ¿es tiempo de abandonar SIRS? *Acta médica. Peru* [online]. 2016, vol.33, n.3, pp.217-222.
- 14.** Churpek MM, Zdravetz FJ, Winslow C, Howell MD, Edelson DP. Incidence and prognostic value of the systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunctions in ward patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(8):958–964.
- 15.** Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med.* 2015;372(17):1629–1638.
- 16.** 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. doi:10.1001/jama.2016.0287
- 17.** Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and validation of a pediatric sequential organ failure assessment score and evaluation of the sepsis-3 definitions in critically ill children. *JAMA Pediatr.* 2017;171:e172352. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.2352.
- 18.** Schlapbach LJ, Straney L, Bellomo R, et al. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2018; 44:179–188. doi: 10.1007/s00134-017-5021-8.
- 19.** Schlapbach LJ, Kissoon N. Defining pediatric sepsis. *JAMA Pediatr.* 2018; 172:312–314. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.5208.
- 20.** Derek C. Angus, M.D., M.P.H., y Tom van der Poll, M.D., Ph.D. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2013; 369:840-851. doi: 10.1056/NEJMra1208623
- 21.** Wiersinga WJ, Leopold SJ, Cranendonk DR, van der Poll T. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence.* 2014;5(1):36-44. doi:10.4161/viru.25436

22. López-Alvarez JM, Limiñana-Cañal JM, Alamán y Laguarda G, Morón Saen de Casas A, Pérez-Rocha C, Sánchez-López JM et al. Índices pronósticos de mortalidad. Evaluación en una unidad de medicina intensiva pediátrica. *Med Intensiva*. 2001;25(2):47-52.
23. Bhadoria P, Bhagwat AG. Severity Scoring Systems in Paediatric Intensive Care Units. *Indian Journal of Anesthesia*. 2008;52: Suppl (5):663-75.
24. Shann F, Pearson G, Slater A, Wilkinson K. Paediatric index of mortality (PIM): a mortality prediction model for children in intensive care. *Intensive Care Med*. 1997;23(2):201-7.
25. Slater A, Shann F, Pearson G; Paediatric Index of Mortality (PIM) Study Group. PIM2: a revised version of the Paediatric Index of Mortality. *Intensive Care Med*. 2003; 29:278-85.
26. M.M. Pollack, U.E. Ruttimann, P.R. Getson Accurate prediction of the outcome of pediatric intensive care. A new quantitative method *N Engl J Med*, 316 (1987), pp. 134-139
27. Straney L, Clements A, Parslow R C et al. Pediatric index of mortality 3: an updated model for predicting mortality in pediatric intensive care. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(07):673–681.
28. Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR. Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Crit Care Med*. 1988; 16:1110-6.
29. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, Gauvin F, Grandbastien B, Nam TV, et al. Development of a pediatric multiple Organ dysfunction score: Use of two strategies. *Med Decis Making*. 1999; 19:399-410.
30. Leteurtre S, Duhamel A, Salleron J, Grandbastien B, Lacroix J, Leclerc F, Groupe Francophone de Réanimation et d’Urgences Pédiatriques (GFRUP). PELOD-2: An update of the Pediatric Logistic Organ Dysfunction score. *Crit Care Med*. 2013; 41:1761-73.
31. Graciano AL, Balko JA, Rahn DS, Ahmad N, Giroir BP. The pediatric multiple organ dysfunction score (P-MODS): Development and validation of an objective scale to measure the severity of multiple organ dysfunction in critically ill children. *Crit Care Med*. 2005; 33:1484---91.
32. Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. PRISM III: an updated Pediatric Risk of Mortality score. *Crit Care Med* 1996; 24:743-52.

- 33.** Lemeshow S, Hosmer DW Jr (1982) A review of goodness of fit statistics for use in the development of logistic regression models. *Am J Epidemiol* 115(1):92–106
- 34.** Janssen KJ, Moons KG, Kalkman CJ, Grobbee DE, Vergouwe Y (2008) Updating methods improved the performance of a clinical prediction model in new patients. *J Clin Epidemiol* 61(1):76–86. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.04.018>
- 35.** David W. Hosmer Jr., Stanley Lemeshow, Rodney X. Sturdivant. *Applied Logistic Regression*. Third edition / Hoboken (N.J.): Wiley, 2013. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781118548387>
- 36.** Gary S. Collins, Johannes B. Reitsma, Douglas G. Altman, et al. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): The TRIPOD Statement. *Ann Intern Med*. 2015; 162:55-63.
- 37.** Weiss, S.L., Peters, M.J., Alhazzani, W. et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med* 46, 10–67 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05878-6>