

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**



**CORRELACIÓN DEL PUNTAJE DE PSOFA Y
MORTALIDAD EN SEPSIS Y CHOQUE SÉPTICO**

MIGDALIA AZUCENA VALDIZÓN MACZ

Tesis

**Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas**

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo Pediátrico

Para obtener el grado de

Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo Pediátrico

Marzo 2020



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.111.2020

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Migdalia Azucena Valdizón Macz

Registro Académico No.: 201170004

No. de CUI : 1575558521601

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Medicina Crítica y Cuidado Intensivo Pediátrico**, el trabajo de TESIS **CORRELACIÓN DEL PUNTAJE DE PFOFA Y MORTALIDAD EN SEPSIS Y CHOQUE SÉPTICO**.

Que fue asesorado por: Dr. Leonardo Alfredo González Ramírez, MSc.

Y revisado por: Dr. Leonardo Alfredo González Ramírez, MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **marzo 2020**.

Guatemala, 16 de septiembre de 2020.

Dr. Rigoberto Velásquez Paz, MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado

Dr. José Arnoldo Saenz Morales, MA.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades



/rdjgs

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com

Ciudad de Guatemala, 25 de febrero de 2020

Doctora

María Victoria Pimentel Moreno

Coordinadora Específica

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Crítica y
Cuidado Intensivo Pediátrico

Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
Presente.

Respetable Dra.:

Por este medio informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora **Migdalia Azucena Valdizón Macz carné 201170004**, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo Pediátrico, el cual se titula "**CORRELACIÓN DEL PUNTAJE DE PSOFA Y MORTALIDAD EN SEPSIS Y CHOQUE SÉPTICO**".

Luego de la asesoría, hago constar que la Dra. **Valdizón Macz**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

Dr. Leonardo Alfredo González Ramírez MSc.

Asesor de Tesis

Dr. Leonardo Alfredo González Ramírez
Carné 101964

Ciudad de Guatemala, 25 de febrero de 2020

Doctor

José Arnoldo Sáenz Morales MA
Coordinador General

Programa de Maestrías y Especialidades
Escuela de Estudios de postgrado

Respetable Dr. Sáenz:

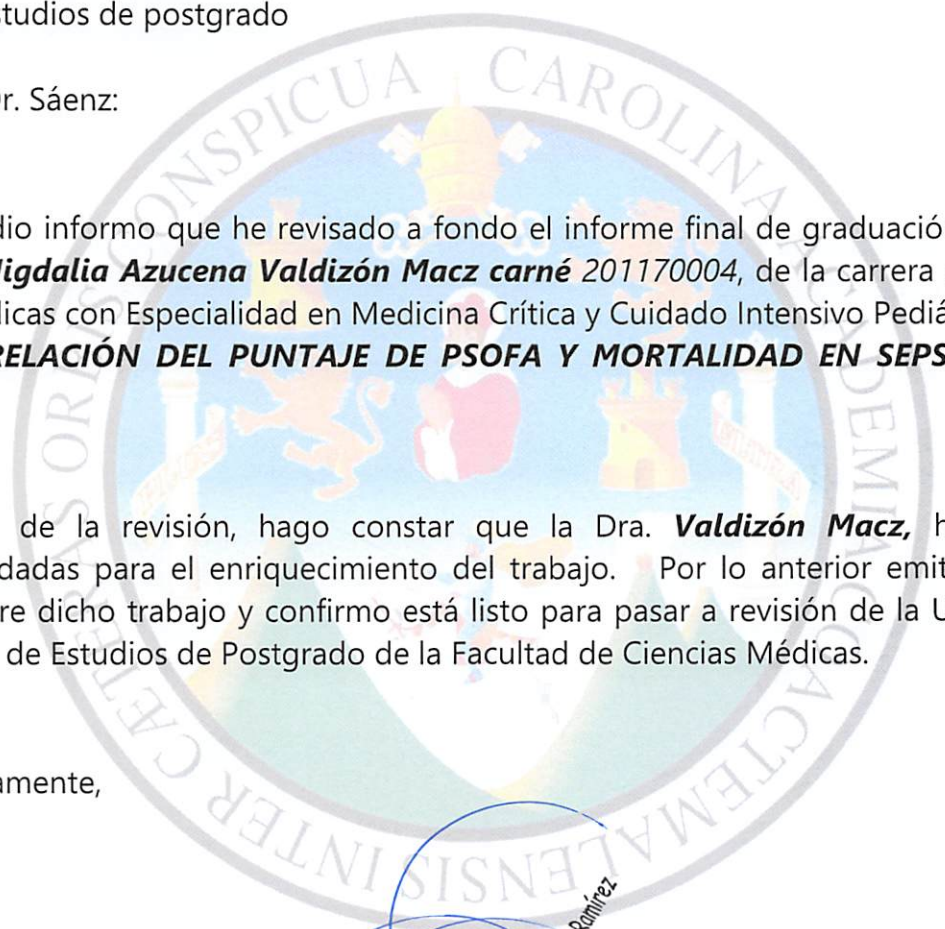
Por este medio informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora **Migdalia Azucena Valdizón Macz carné 201170004**, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo Pediátrico, el cual se titula **"CORRELACIÓN DEL PUNTAJE DE PSOFA Y MORTALIDAD EN SEPSIS Y CHOQUE SÉPTICO"**.

Luego de la revisión, hago constar que la Dra. **Valdizón Macz**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

Dr. Leonardo Alfredo González Ramírez MSc.

Revisor de Tesis



DICTAMEN.UIT.EEP.017-2020
16 de enero 2020

Doctor

Leonardo Alfredo González Ramírez MSc.

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Crítica y Cuidados Intensivos
Pediátricos

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social -IGSS-

Doctor González Ramírez:

Para su conocimiento y efecto correspondiente le informo se revisó el informe final del
médico residente:

Migdalia Azucena Valdizón Macz

Por lo cual se determina **Autorizar examen privado**, con el tema de investigación

“Correlación del puntaje de pSOFA y mortalidad en sepsis y choque séptico”

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



Dr. María Victoria Pimentel Moreno, MSc.
Unidad de Investigación de Tesis
Escuela de Estudios de Postgrado



Cc. Archivo

MVPM/karin

INDICE

Resumen

I. INTRODUCCION	1
II. ANTECEDENTES	3
2.1 Evolución de las definiciones de sepsis y entidades afines	3
2.2 Sepsis.....	4
2.3 Choque Séptico	4
2.4 Epidemiología	4
2.5 Reconocimiento de los patógenos por la inmunidad innata	5
2.6 Criterios Clínicos para identificar el Choque Séptico	5
2.7 Activación del sistema inmune en sepsis	7
2.8 Fisiopatología del Choque Séptico.....	12
2.9 Recomendaciones del consenso sepsis 3	13
2.10 Síndrome de Disfunción Multiorgánica.....	15
2.11 SOFA (Sequential Sepsis- Related Organ Failure Assessment).....	16
III. OBJETIVOS	18
3.1 Objetivo General	18
3.2 Objetivos Específicos	18
IV. MATERIAL Y METODOS	19
4.1 Tipo y Diseño de Investigación	19
4.2 Unidad de Análisis	19
4.3 Población y Muestra	19
4.4 Criterios de Inclusión y Exclusión	20
4.5 Definición y Operacionalización de Variables	21
4.6 Técnicas, procedimientos e instrumentos a utilizar	24
4.7 Procesamiento y Análisis de Datos	24
4.8 Alcances y Limites	25
4.9 Aspectos Éticos de la Investigación	25
V. RESULTADOS	26
VI. DISCUSION Y ANALISIS	32
6.1 CONCLUSIONES	33
6.2 RECOMENDACIONES	34
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	36
VIII. ANEXO	41

RESUMEN

Introducción: Sepsis es “la disfunción orgánica por respuesta anómala del huésped a la infección “mortalidad de 12% (9). Choque séptico, anomalías de la circulación, celulares y del metabolismo con uso de vasopresores para mantener una tensión arterial media ≥ 65 mmHg y lactato ≥ 2 mmol/L en ausencia de hipovolemia reflejando mortalidades superiores al 40% (9). **Objetivo:** Determinar la relación entre el puntaje pSOFA y mortalidad a 28 días en pacientes ingresados en la UTIP con diagnósticos de Sepsis y Choque Séptico. **Metodología:** Se realizó un estudio descriptivo longitudinal mediante recolección de datos de historias clínicas. **Resultados:** El grupo etario con mayor incidencia corresponde a las edades entre 1 a 11 meses con 34 casos para un 47.9%. El sexo masculino (62%), fue predominante sobre el femenino (36%); El servicio donde se encontraban los pacientes antes de ingresar a UTIP fue la Emergencia (74%). El diagnóstico predominante fue Choque Séptico (71.83%). El foco infeccioso con mayor porcentaje es respiratorio 76%. El germen aislado Klebsiella 22% y el sitio donde se aislaron en Aspirados Orotraqueales. En relación al puntaje pSOFA mínimo 3, máximo 16, promedio 7 y desviación estándar 3. Días de hospitalización promedio 22. Las causas de mortalidad con mayor incidencia es fallo multiorgánico. **Conclusiones:** Pacientes con puntaje pSOFA ≥ 10 , tienen 48% más riesgo de morir comparado con pacientes que tienen puntaje ≤ 10 .

Palabras Claves: Falla Multiorgánica, Vasopresores y Lactato.

I. INTRODUCCIÓN

La sepsis es una enfermedad descrita en la medicina desde la antigüedad. El término sepsis tiene origen griego (σηψις) y aparece en un contexto médico en el papiro de Ebers y en los poemas de Homero. Hipócrates, en el siglo IV a. de C., la definía como el proceso de descomposición de la materia orgánica (1). Posteriormente, Galeno consideró la sepsis como el proceso necesario para que las heridas curasen (pus bonum et laudabile). Este concepto proponía que las heridas curaban por segunda intención y que la formación de pus es fundamental para la sanación de estas (2). Este concepto perduró hasta prácticamente el siglo XIX, cuando Semmelweis, Pasteur y Koch, entre otros, introdujeron la “teoría de los gérmenes” como origen de la infección. (2)

El concepto de sepsis pasó a considerarse como una infección sistémica, producida como resultado de la invasión de microorganismos patógenos que se extienden por el torrente sanguíneo (3). Robert Koch estableció los criterios para demostrar infectividad y transmisibilidad. Esta nueva visión revolucionaria, abrió las puertas a nuevas estrategias antiinfecciosas simples pero potentes, tales como el lavado de manos, la cloración del suministro de agua, la pasteurización, la inmunización, y un espectro de medidas de salud pública (4). Sin embargo, el descubrimiento de los antibióticos modernos en el siglo XX hizo que esta teoría perdiera fuerza en la patogénesis de la sepsis, debido a que muchos pacientes fallecían a pesar de la erradicación del patógeno. Por todo ello, muchos investigadores sugirieron que era realmente la respuesta del huésped frente a la infección y no el germen en sí, la piedra angular en la fisiopatología de la sepsis. (5)

La Organización Mundial de la Salud en el 2017 declaró que las cuatro grandes causas de muerte en niños de todo el mundo son enfermedades infecciosas: neumonía (1,9 millones de muertes/año), diarrea (1,6 millones de muertes/año), malaria (1,1 millones de muertes/año) y sarampión (550 000 muertes/año).

Se ha publicado recientemente un estudio de prevalencia internacional (Sepsis Prevalence, Outcomes and Therapies (SPROUT)) de sepsis grave en unidades de cuidados intensivos pediátricos reclutó 128 UCIP en 26 Países: 59 en América del Norte, 39 en Europa, 10 en Sudamérica, 10 en Asia, 7 en Australia / Nueva Zelanda, y 3 en África 2013-2014. El estudio halló que la prevalencia mundial de sepsis grave en unidades de cuidados intensivos pediátricos fue del 8,2% (intervalo de confianza del 95%: 7,6% al 8,9%). (11)

El coste de la asistencia a la sepsis es enorme: en EE. UU., entre 1997 y 2008, cada paciente ingresado por sepsis aumentó un 12% anual (corregido por la inflación). En Alemania, en la última década el coste de la hospitalización por sepsis se ha doblado, de 25.000 a 55.000 €. El 25% de los efectos adversos ocurridos durante la hospitalización son infecciones nosocomiales. De ellas, más de la mitad son evitables. El coste de las infecciones adquiridas en el hospital es enorme: un episodio de bacteriemia asociada a catéter venoso central cuesta en España 18.000 €. Globalmente, el mayor coste se debe a las infecciones del sitio quirúrgico, que son mucho más frecuentes. (12)

En el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social se cuenta con escasos datos por lo cual se recurrió a indagar en tesis previas en la UTIP del Hospital General de Enfermedades del IGSS en donde la sepsis y el choque séptico son las principales causas de morbimortalidad. El Dr. José Cuyan (Facultad de Ciencias Médicas, USAC, Guatemala, observaciones no publicadas, 2013) en su trabajo señaló que la patología con mayor

porcentaje de fallecidos fue choque séptico 30%. La mitad de los pacientes que ingresan por sepsis en la UTIP son provenientes de los diferentes departamentos del país, la otra mitad son pacientes ya hospitalizados que tienen una complicación con infecciones de origen nosocomial.

En Guatemala un país en vías del desarrollo los costes de asistencia en la UTIP son elevados y se cuentan con recursos limitados por lo cual es relevante realizar la correlación de la escala pSOFA y la mortalidad de los pacientes ya que es una escala que permite conocer la evolución del paciente, clasificar y diferenciar el manejo de sepsis y choque séptico a fin de reducir la mortalidad y optimizar los recursos hospitalarios.

A nivel mundial las estadísticas de mortalidad por sepsis se encuentran entre el 10% al 12% y por Choque Séptico entre el 40% el foco infeccioso predominante es el abdominal siguiendo el aparato respiratorio coincidiendo con las causas de mortalidad infantil las cuales pueden ser prevenidas. (10)

La mortalidad en las UCIP europeas fue de 5% ($p=0,005$), mientras que a nivel latinoamericano en promedio fue de 13,29%. La mortalidad se correlacionó de forma inversa con la disponibilidad de UCIP, número de intensivistas pediátricos, número de camas y número de centros pediátricos de especialidad. (50)

Analizando la magnitud del problema se tomaron estadísticas del año 2017 en donde se evidencia que la mortalidad en la UTIP del Hospital General de Enfermedades es del 18.70% equivalente a 69 fallecidos con diagnósticos de Choque Séptico, y con un total de 372 egresos. (Fuente departamento de Estadística del Hospital General de Enfermedades).

En el presente estudio se utilizó la escala pediátrica de SOFA (Valoración secuencial de fallo orgánico en pediatría) en pacientes con diagnósticos de sepsis y choque séptico que ingresen a la UTIP para evaluar la correlación entre la puntuación de dicha escala y la mortalidad. Consiguiendo con esto determinar gravedad de los pacientes y analizar cada variable de la escala y podrá servir en el futuro para otros estudios en busca de disminuir la mortalidad.

Los resultados obtenidos muestran que la escala pSOFA mayor o igual a 10, los pacientes tienen 48.75 veces más riesgo de morir, comparado con los pacientes que tienen un puntaje pSOFA menor de 10. Este dato es estadísticamente significativo, debido a que el intervalo de confianza y el valor p se encuentran dentro de parámetros aceptables. Por lo tanto, se considera el puntaje pSOFA mayor o igual a 10 en estos pacientes como un factor de riesgo. (Dato obtenido en resultados).

Las limitantes que se observaron en dicho estudio es que pacientes no se están diagnosticando y al ser ingresados a UTIP se clasifican adecuadamente y por lo tanto el manejo influye y puede dar sesgo ya que ingresan con diagnóstico de sepsis y ya están en choque séptico o están siendo manejados con aminas las cuales no son necesarias, debido a que no se distingue choque hipovolémico de choque séptico.

Al concluir este estudio se podrán implementar en el corto plazo estrategias para reducir la morbimortalidad por sepsis y choque séptico, así como mejoras en el diagnóstico y manejo inmediato, siendo esto de trascendencia biológica, social, cultural y económica.

II. ANTECEDENTES

2.1 Evolución de las definiciones de sepsis y entidades afines:

La Sepsis es un diagnóstico relativamente frecuente en la edad pediátrica y es uno de los principales motivos de ingreso a las unidades de terapia intensiva pediátrica (UTIP) en el mundo, con una importante morbimortalidad para los pacientes y un elevado costo para la sociedad (8). En 2002, la campaña Sobreviviendo a la Sepsis mediante la Declaración de Barcelona (8) estableció algunos lineamientos esenciales para impactar la alta mortalidad por esta enfermedad en el mundo; entre ellos resaltó la necesidad de conocer las características particulares de cada región e hizo un llamado a los profesionales de la salud y sus organizaciones, a los gobiernos, agencias de salud y al público en general, para reconocer la sepsis como una de las mayores causas de enfermedad y muerte, que genera una gran carga económica y social en las comunidades y que por esto se deben desarrollar estrategias globales de acción, basadas en evidencia sólida frente a esta enfermedad, a la luz de las necesidades individuales de los países, asegurar educación continuada y apoyo logístico adecuado a los profesionales encargados de tratar a estos pacientes.(8)

El principal estudio epidemiológico de sepsis pediátrica es el de Watson, Carcillo y colaboradores , quienes revisaron las bases de datos de los egresos en 1995 en 942 hospitales de siete estados de los Estados Unidos de Norte América (EEUU), aquellas que tuvieran diagnósticos relacionados con sepsis o disfunción orgánica aguda, basados en los códigos de la novena revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9); encontraron una incidencia anual ajustada por sexo y edad para sepsis de 0,56 por 1 000 niños, con una incidencia mayor para los menores de un año (5,16 por 1 000) y una mucho más baja para los niños entre 10 y 14 años (0,2 por 1 000).(15)

En el análisis se incluyeron neonatos (70 % de los menores de 1 año), con incidencia de sepsis de 0,3 por 100 nacidos vivos. El 49 % del total de casos tuvo enfermedades subyacentes (especialmente neuromusculares, cardiovasculares, respiratorias y tumorales). También describieron una frecuencia 15 % mayor en varones (0,6 vs. 0,52 por 1 000), con una diferencia más acentuada (20 %) en los menores de 1 año (5,73 vs. 4,57 por 1 000). En cuanto a la mortalidad, de 9 675 niños con sepsis grave fallecieron 993 antes del alta (10,3 %), que ajustada por edad y por sexo corresponde a una tasa anual de 5,8 por 100 000 niños (del 7 % de todas las muertes pediátricas en 1 995 en los EEUU). Los varones menores de un año tuvieron una mortalidad más alta (63,9 vs. 45,1 por 100 000) que las mujeres y también fue mayor en los pacientes con comorbilidades frente a los que no las tenían. El riesgo de muerte aumentaba progresivamente conforme aumentaba el número de órganos en falla (7 % con un solo órgano vs. 53,1 % con 4 o más órganos). El 19,7 % de las defunciones ocurrieron en los 2 primeros días del ingreso. (15)

Las enfermedades más letales fueron la endocarditis (mortalidad 21,1 %) y las infecciones del sistema nervioso central (SNC) (17,1 %). Los sitios de origen de la infección más frecuentes fueron el respiratorio (37,2 %) y la bacteriemia primaria (25 %). El germen que se aisló con mayor frecuencia fue el *Staphylococcus* sp (17,5 %) especialmente en los neonatos (25,7 % de todas las infecciones neonatales), seguido por el *Streptococcus* sp y los hongos. (15)

Entre el año 2001 y el 2016 se ha tenido intentos de mejora consistentes en alcanzar metas en un tiempo determinado como se describe en las guías de "La Campaña para sobrevivir a la sepsis 2012" en donde se enfatiza que el tratamiento óptimo de la sepsis grave y choque septicémico es dinámico y está en proceso de evolución (8). Estas no teniendo mucha repercusión sin embargo iban orientado a clasificar y diferenciar el manejo de sepsis y choque séptico. La Tercera Conferencia sobre las definiciones de Sepsis y Shock Séptico (Sepsis 3). Este tercer consenso internacional, convocado por la European Society of Intensive Care Medicine y de la Society of Critical Care Medicine reuniendo a reconocidos expertos en este campo, durante 18 meses, para aportar una nueva definición de sepsis con un sustrato más fisiopatológico y pronóstico que el anterior sustrato inmunológico o inflamatorio. (9)

2.2 Sepsis

Disfunción orgánica causada por una respuesta anómala del huésped a la infección que supone una amenaza para la supervivencia" (9). Esta nueva definición conlleva la búsqueda de una nueva herramienta clínica que sustituya a los criterios de SRIS en la identificación de los pacientes con sepsis.

2.3 Choque Séptico

Sepsis 3 "define el choque séptico como aquella situación en la que las anomalías de la circulación, celulares y del metabolismo son lo suficiente importantes para aumentar de forma sustancial la mortalidad" y se identifica clínicamente por la necesidad de vasopresores para mantener una tensión arterial media ≥ 65 mmHg y por presentar una concentración de lactato en suero ≥ 2 mmol/L en ausencia de hipovolemia mortalidad superiores al 40%. (9)

Las nuevas definiciones adoptadas cambian el panorama de la sepsis, sin embargo, en la población pediátrica surgen dificultades ya que la escala SOFA fue diseñada para adultos y es difícil adaptarla a niños. Por lo que es publicada en el 2017 la escala pSOFA (Valoración secuencial de fallo orgánico en pediatría) adaptada al paciente pediátrico (10). Este gran aporte ayuda a aplicar las definiciones del consenso de Sepsis 3 y poder realizar nuevos estudios para seguir en la lucha de la disminución de la sepsis. (9)

2.4 Epidemiología

Los datos mundiales sobre sepsis en niños son incompletos, pero se estima que la infección se corresponde con la mayoría de las muertes (casi 60%) de niños menores de 5 años. La Organización Mundial de la Salud ha declarado que las cuatro grandes causas de muerte en niños de todo el mundo son enfermedades infecciosas: neumonía (1,9 millones de muertes/año), diarrea (1,6 millones de muertes/año), malaria (1,1 millones de muertes/año) y sarampión (550 000 muertes/año). (18)

La sepsis es una preocupación de salud pública mundial. Los datos internacionales demuestran que la sepsis contribuye a más de 5 millones de muertes al año y representa una carga económica significativa para los pacientes y la sociedad. (19)

2.5 Reconocimiento de los patógenos por la inmunidad innata

El grupo de trabajo reconoció que ninguna medición clínica actual refleja el concepto de una respuesta desregulada del huésped, pero muchos datos del examen físico y de los análisis habituales indican inflamación o disfunción orgánica. Por lo tanto, evaluó qué criterios médicos identificaban mejor a los pacientes infectados con más probabilidades de sufrir sepsis. Este objetivo se logró a grandes grupos de pacientes hospitalizados con presunta infección para evaluar si había acuerdo entre las puntuaciones de inflamación (SRIS) o la disfunción orgánica (por ejemplo, SOFA) (validez del constructo) y definiendo su relación con los resultados ulteriores (validez pronóstica). (9)

Se estudiaron las historias clínicas electrónicas de 1,3 millones de personas en 12 hospitales de Pennsylvania, EE. UU. De estos, 148 907 pacientes sufrían presunta infección, que eran aquellos en los que se obtuvieron cultivos y que recibieron antibióticos. (9)

Dos parámetros— la mortalidad intrahospitalaria y la mortalidad, la internación en la UCI durante 3 días o más o ambas—se emplearon para evaluar la validez predictiva. Para los pacientes infectados dentro y fuera de la UCI, la validez pronóstica se determinó con dos mediciones para cada criterio: el área bajo la curva de eficacia diagnóstica (AUROC) y el cambio en los parámetros al comparar los pacientes con una puntuación de 2 puntos o más o con los que tenían menos de 2 puntos en los diferentes sistemas de puntuación. Estos criterios también se analizaron en otros conjuntos de datos de más de 700 000 pacientes fuera de la UCI, con infección extrahospitalaria e intrahospitalaria. (9)

En los pacientes de Pennsylvania con presunta infección, la discriminación para la mortalidad intrahospitalaria con SOFA fue superior a la de aquella con el SRIS. La validez pronóstica de un cambio en la puntuación SOFA de 2 o mayor fue similar. Para los pacientes fuera de la UCI y con presunta infección, la discriminación de la mortalidad intrahospitalaria con SOFA o el cambio en la puntuación SOFA fue similar al del SRIS. Debido a que SOFA es más conocido y más sencillo el grupo de trabajo recomienda emplear un cambio en la puntuación SOFA inicial de 2 puntos o más para representar la disfunción orgánica. La puntuación SOFA inicial se presume que es cero a menos que se sepa que el paciente sufre disfunción orgánica (aguda o crónica) antes del inicio de la infección. Los pacientes con puntuación SOFA de 2 o más tuvieron un riesgo de mortalidad de aproximadamente el 10% en una población hospitalaria general con presunta infección. Según el nivel inicial de riesgo de cada paciente, una puntuación SOFA de 2 o mayor identificó un aumento de 2 a 25 veces del riesgo de muerte en relación con pacientes con puntuación SOFA menor de 2. La puntuación SOFA no se debe emplear como herramienta terapéutica, sino como medio para caracterizar clínicamente al paciente séptico. Varios biomarcadores nuevos pueden identificar la disfunción renal y hepática o la coagulopatía antes que los elementos empleados en SOFA, pero aún necesitan mayor validación. (9)

2.6 Criterios clínicos para identificar el choque séptico

Estos surgieron secundariamente a una revisión sistemática en donde evaluaron cómo hacer operativas las definiciones actuales. Esto sirvió de apoyo a un proceso Delphi para determinar la definición actualizada y los criterios clínicos. El proceso Delphi evaluó los acuerdos en las descripciones de los diferentes términos para incluirlos en los nuevos criterios clínicos. La mayoría (n = 14/17; 82,4%) de los miembros del grupo de trabajo

acordó que hipotensión era una presión arterial media menor de 65mm Hg, según la decisión pragmática de que ésta era la presión más frecuente en la base de datos de pacientes con sepsis. La mayoría (11/17; 64.7%) del grupo acordó que el aumento de la concentración de lactato refleja la disfunción celular en la sepsis, si bien reconociendo que contribuyen múltiples factores, como la llegada insuficiente de oxígeno a los tejidos, la alteración de la respiración aeróbica, la aceleración de la glucólisis aeróbica y la reducción de la depuración hepática. (9)

El aumento del lactato es, sin embargo, un marcador razonable de la gravedad de la enfermedad y su aumento es pronóstico de una mayor mortalidad. Se identificaron por procesos Delphi de consenso, tres variables (hipotensión, aumento del ácido láctico y necesidad sostenida de tratamiento vasopresor) para explorar en estudios de cohortes, examinar distintas combinaciones y diferentes umbrales de lactato. La primera base de datos consultada fue el registro multicéntrico internacional de la Surviving Sepsis Campaign, con 28,150 pacientes infectados con por lo menos 2 criterios SRIS y por lo menos un criterio de disfunción orgánica. Se identificaron 18,840 pacientes con tratamiento vasopresor, hipotensión (presión arterial media <65 mm Hg, o aumento del ácido láctico (>2 mmol/ [18 mg/dl]) tras la reanimación con líquidos. Los pacientes con hipotensión resistente a los líquidos que necesitaron vasopresores y con aumento del ácido láctico fueron el grupo de referencia para comparar las diferencias entre los grupos en los cocientes de probabilidades (OR por las siglas del inglés) ajustados según el riesgo para mortalidad. (9)

La mortalidad intrahospitalaria ajustada según el riesgo fue significativamente mayor ($P < 0,001$ en relación con el grupo de referencia) en los pacientes con hipotensión resistente a los líquidos que necesitó vasopresores y con aumento del lactato (42,3% y 49,7% a umbrales para el ácido láctico > 2 mmol/l [18 mg/dl] o >4 mmol/l [36 mg/dl], respectivamente) en relación con el aumento del ácido láctico solo (25,7% and 29,9% de mortalidad para aquellos con lactato >2 mmol/l [18 mg/d] y >4 mmol/l [36 mg/dl], respectivamente) o con hipotensión resistente que exigió vasopresores, pero con lactato de 2 mmol/l (18mg/dl) o menos (30,1%). Con las mismas 3 variables y clasificación similar, la mortalidad no ajustada en pacientes infectados en 2 grandes bases de datos electrónicas no relacionadas (University of Pittsburgh Medical Center [12 hospitales; 2010-2012; $n = 5984$] y Kaiser Permanente Northern California [20 hospitales; 2009-2013; $n = 54135$]) mostraron resultados reproducibles. La asociación de hipotensión, empleo de vasopresores y lactato >2 mmol/l (18 mg/dl) identificó a pacientes con tasas de mortalidad del 54% en el University of Pittsburgh Medical Center ($n = 315$) y del 35% en el Kaiser Permanente Northern California ($n = 8051$). Estas tasas de mortalidad fueron mayores que las del 25,2% ($n = 147$) y 18,8% ($n = 3094$) en pacientes con hipotensión sola, 17,9% ($n = 1978$) y 6,8% ($n = 30209$) en pacientes con ácido láctico >2 mmol/l (18 mg/dl) solo y del 20% ($n = 5984$) and 8% ($n = 54135$) en pacientes con sepsis en el University of Pittsburgh Medical Center y Kaiser Permanente Northern California, respectivamente(10). El grupo reconoció que el ácido láctico no se puede medir en todos los hospitales. Pero los criterios clínicos se crearon incluyendo hipotensión y aumento del ácido láctico porque la asociación de ambos abarca tanto la disfunción celular como el compromiso cardiovascular y se asocia con una mortalidad ajustada para el riesgo significativamente mayor. Existe controversia sobre el empleo de las cifras de lactato para identificar la sepsis en el paciente infectado. Las cifras de lactato son un indicador sensible, si bien inespecífico, de estrés celular o metabólico más que de “choque”. (10)

2.7 Activación del Sistema Inmune en Sepsis

Inicialmente, se pensó que la semiología clínica de la sepsis derivaba exclusivamente de una respuesta inflamatoria en exceso a nivel sistémico. Posteriormente, Bone et al indicaron que la respuesta hiperinflamatoria inicial se continuaría con una respuesta antiinflamatoria como compensación (18). Definitivamente, parece que la infección desencadena una respuesta con dos componentes, tanto proinflamatorio como antiinflamatorio, que son concomitantes, en mayor o menor medida, aunque inicialmente predominaría el componente proinflamatorio. El objetivo de estas respuestas sería la eliminación del agente infeccioso y la reparación del daño tisular. Aunque, por otro lado, tiene dos consecuencias negativas, el daño orgánico y la susceptibilidad a la aparición de infecciones secundarias. (17)

2.7.1 Reconocimiento de los patógenos por la inmunidad innata

El sistema inmune innato está constituido por el complemento, los fagocitos y las células NK; y activa y controla el sistema inmune adaptativo (18). La respuesta a una infección local pasa a ser sistémica, la activación del sistema inmune innato por los agentes infecciosos y el daño tisular genera lo que se denomina una tormenta de citoquinas y quimiocinas (cytokine-chemokine storm) (19). Ello supone la producción de una serie de citocinas por parte de los granulocitos y células del sistema mononuclear fagocítico que activan al sistema inmune adaptativo, formado por linfocitos T y B que a su vez proliferan y maduran y expresan receptores solubles y de membrana. (20)

La respuesta inmune adaptativa consiste en una activación compleja y en cascada de citocinas, factores de la coagulación, liberación de proteínas de fase aguda, producción de hormonas del estrés, y producción de diversas quimiocinas. La activación del sistema inmune innato se produce porque los patógenos se unen y activan a las células inmunes a través de los PRRs (Pattern Recognition Receptors o receptores de reconocimiento de patrones), éstos son receptores presentes en los fagocitos que reconocen moléculas asociadas a los patógenos y al daño tisular. (21)

Las moléculas derivadas de patógenos que activan los PRRs se denominan PAMPs (Pathogen Associate Molecular Patterns o patrones moleculares asociados a patógenos) y las derivadas del daño tisular se denominan DAMPs (Damage Associate Molecular Patterns o patrones moleculares asociados a peligro) o alarminas. Tras la unión de los PRRs con los PAMPs y/o los DAMPs se produce la transcripción en los fagocitos de múltiples genes implicados en la inflamación y se inicia la respuesta inmune innata (25). Dentro de los DAMPs estarían el ácido úrico, el grupo de proteínas B1, proteínas S100 (similares a la calmodulina), DNA y RNA extracelulares, histonas. Los DAMPs o alarminas también se liberan tras daños traumáticos masivos (politraumatizados, grandes quemados, pancreatitis aguda grave, cirugía mayor, etc.), por lo que es probable que la patogenia del fallo multiorgánico en la sepsis no fuera fundamentalmente distinta de la de otros procesos críticos de naturaleza no infecciosa. (25)

Se ha propuesto la hipótesis de que después del daño celular se liberarían algunas proteínas muy similares a las de algunas bacterias que procederían de las mitocondrias, con las que habría cierta comunidad antigénica dado el origen genético-evolutivo común entre mitocondrias y bacterias (21). En cualquier caso, la inflamación exagerada produce daño tisular, con liberación de DAMPs que actuarían fundamentalmente a través de estos PRRs que los patógenos y ello contribuiría a potenciar y perpetuar la inflamación. (26)

2.7.2 Reclutamiento de células inflamatorias y estrategias de erradicación de los patógenos

Al no eliminar los patógenos con los fagocitos locales, se reclutan células adicionales al lugar de la inflamación para que ayuden en la erradicación de los microorganismos. Para ello, las células locales producen citocinas que estimulan la expresión de proteínas de adhesión en las células endoteliales cercanas (22). Los leucocitos circulantes se unen transitoriamente a las células endoteliales y después atraviesan la pared vascular hacia el lugar de la inflamación.

En sangre periférica hay polimorfonucleares, linfocitos y monocitos. Los neutrófilos y los macrófagos, derivados de los monocitos, eliminan las bacterias mediante diversos mecanismos: el primero es el de la fagocitosis. La bacteria entra en el huésped, ésta es opsonizada, es decir, recubierta por opsoninas, que son proteínas del huésped (como anticuerpos y factores del complemento). Los neutrófilos tienen receptores que reconocen las proteínas opsonizadas de la superficie de la bacteria, estos receptores reconocen la fracción Fc de las inmunoglobulinas o factores del complemento. (25)

La bacteria fagocitada queda dentro de una vacuola o fagosoma y se funde con los gránulos intracelulares para formar la fagolisosoma (23). La unión de los gránulos al fagosoma determina la aparición de un microambiente hostil dentro del mismo, con pH bajo y gran cantidad de proteasas que matan al patógeno. Dentro de los neutrófilos, se distinguen los gránulos primarios o azurófilos que contienen alfa- defensinas, proteasas con función antibiótica (como catepsina G y alfa-elastasa), mieloperoxidasa y proteínas que incrementan la permeabilidad bacteriana; además, están los gránulos secundarios que contienen péptidos antimicrobianos como la lisozima, lactoferrina y metaloproteasas. (25)

El segundo mecanismo por el que los neutrófilos aniquilan los microbios es mediante la generación de radicales libres de oxígeno, como el anión superóxido y los radicales hidroxilos. El tercer mecanismo, recientemente descrito, de aniquilación microbiana por los neutrófilos es mediante una respuesta extracelular conocida como la liberación de Nets (neutrophil extracellular traps) que son redes constituidas por DNA, histonas y péptidos antimicrobianos procedentes de los gránulos. (24)

En condiciones ideales, las bacterias son eliminadas, pero a veces las bacterias escapan y el daño tisular en el huésped es muy intenso. La sepsis sucede al tener respuesta del huésped a la infección es tan potente que se producen alteraciones fisiológicas en el mismo, por lo que se considera que hay una respuesta inflamatoria exagerada y sistémica (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o SIRS). Aunque, como hemos indicado, también hay una respuesta antiinflamatoria exagerada que sobre todo predominaría en fases tardías. (26)

2.7.3 Papel de la apoptosis en la fisiopatología de la sepsis

La muerte celular por apoptosis se diferencia de la necrosis en que en esta última existe una permeabilidad de la membrana celular con salida de componentes citoplasmáticos al exterior que estimulan la respuesta inflamatoria. En la apoptosis, en cambio, hay fragmentación celular con integridad de la membrana en los fragmentos que quedan (con

un contenido nuclear también íntegro, son los cuerpos apoptóticos), por lo que no hay ese estímulo inflamatorio añadido. (25)

Aunque ambas formas de muerte celular necrosis y apoptosis tienen lugar en la sepsis, tiene más importancia la apoptosis en la fisiopatología de esta (25). Durante la sepsis se ha demostrado la existencia de apoptosis en múltiples estirpes celulares como las endoteliales, neuronas y las células musculares; pero la apoptosis afecta sobre todo a linfocitos y células gastrointestinales (26). Es importante señalar que el grado de apoptosis se correlaciona con la severidad de los síntomas de la sepsis y su pronóstico. (27,28)

2.7.4 Anormalidades de la coagulación

La sepsis se suele acompañar de alteraciones de la coagulación, en concreto de coagulación intravascular diseminada (CID) (29). Este exceso de actividad coagulante llevaría a un depósito de fibrina generalizado.

Los pequeños coágulos se forman más rápidamente de lo que se eliminan, por lo que las plaquetas y los factores de la coagulación se consumen antes de que puedan reponerse; el recuento de plaquetas cae, así como los niveles de fibrinógeno, los tiempos de coagulación se alargan y se aumenta el riesgo de sangrado por la coagulopatía de consumo. Los pequeños coágulos se depositan en el lecho vascular de los órganos produciendo isquemia y daño tisular por reperusión. (29)

El exceso de depósitos de fibrina se debería a:

1. exceso de actividad procoagulante por la activación de la coagulación inducida por el factor tisular (glicoproteína que expresan diversos tipos celulares);
2. defecto en la actividad anticoagulante por defecto en el sistema de la proteína C, de la antitrombina-III y de la vía del inhibidor del factor tisular. A la disminución de la proteína C contribuyen la disminución de dos receptores endoteliales: la trombomodulina y el receptor endotelial de la proteína C.
3. Al depósito de fibrina contribuye el defecto del sistema fibrinolítico que dificulta su eliminación. Se debería a un aumento de la liberación del PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno de tipo 1).
4. La liberación por parte de los neutrófilos de NETs (Neutrophil extracellular traps), antes comentados, y que están constituidos por redes de proteínas y cromatina que eliminan patógenos, también favorecerían la formación de trombos. (4)

El eslabón molecular entre la coagulación y la inflamación lo constituyen los receptores PAR (Protease activated receptors o receptores activados por proteasas). De éstos, el PAR-1 está particularmente implicado en la patogenia de la sepsis (29). Este receptor puede tener un doble efecto según su modo de activación, de modo que: Al activar por la proteína C o por concentraciones bajas de trombina tienen un efecto citoprotector (de hecho, el efecto citoprotector de la proteína C en la sepsis sería a través de esta vía y no por su actividad anticoagulante) (29); pero al activar por concentraciones altas de trombina contribuye a la ruptura de la barrera celular endotelial. (29)

Dados los efectos nocivos de la coagulopatía en la sepsis, se ha propuesto que la prevención de la coagulación podría ser una alternativa de tratamiento coadyuvante durante la misma.

Los esfuerzos para regular la coagulación inapropiada durante la sepsis a nivel experimental se centran en actuar sobre los checkpoints de la coagulación. Checkpoints son aquellas moléculas que intervienen en pasos esenciales de la formación de fibrina, éstos son fundamentalmente tres puntos: el factor tisular o tromboplastina que inicia la coagulación; los factores Va y VIIIa que aceleran el proceso; factor Xa que es la enzima central de la coagulación, tanto de la vía extrínseca como intrínseca. (30)

2.7.5 Mecanismos antiinflamatorios y de inmunosupresión

El sistema inmune posee una serie de mecanismos antiinflamatorios para atenuar los efectos potencialmente dañinos de la inflamación que serían responsables de la desactivación sistémica del sistema inmune (CARS) o inmunoparálisis que predomina en las fases tardías de la sepsis (17). Dentro de estos mecanismos antiinflamatorios, distinguimos: mecanismos celulares: así, los fagocitos pueden cambiar a lo que se denomina un fenotipo antiinflamatorio cuyo fin es el de promover la reparación tisular (fenotipo M2 de los macrófagos). (17)

Por otra parte, los linfocitos T reguladores y las células supresoras de origen mieloide o MDSC (Myeloid-derived suppressor cells) de tipo granulocítico reducen la inflamación. Mecanismos nerviosos, el denominado reflejo neuroinflamatorio (32). Los estímulos de tipo sensitivo son recogidos por el nervio vago y llevados al tronco del encéfalo, desde allí fibras eferentes del vago activan al nervio esplénico en el plexo celiaco y, con ello, se libera noradrenalina en el bazo, así como acetilcolina por un subtipo de linfocitos T CD4. La acetilcolina se une a receptores colinérgicos de tipo alfa-7 presentes en los macrófagos y se inhibe la liberación de citocinas proinflamatorias por parte de éstos. (33)

En modelos animales de sepsis se ha comprobado que tanto la estimulación del vago eferente, como la estimulación de receptores colinérgicos alfa-7 de macrófagos atenúan la inflamación sistémica; mientras que la eliminación del reflejo neuroinflamatorio por vagotomía incrementa la susceptibilidad al choque endotóxico. (32)

Los pacientes que sobreviven a la sepsis, pero por su estado tienen que continuar en la UCI presentan signos de inmunosupresión. Ello supone un mayor riesgo para la aparición de nuevos focos de infección a pesar de la antibioticoterapia, así como a la reactivación de infecciones virales latentes (34, 35). Los mecanismos por los que se produce esta inmunosupresión son múltiples, destacamos:

La reducción de moléculas HLA-DR (necesarios para copresentar los antígenos procesados a los CD4) en las células mieloides (36), ello supone una respuesta reducida de los leucocitos de sangre periférica a los patógenos y una disminución funcional de los esplenocitos, observada en pacientes postmortem (36). Tanto en bazo como en pulmón hay un incremento de la expresión de ligandos que activan receptores inhibidores en linfocitos T. (36)

Por otra parte, los linfocitos T en esa fase de inmunosupresión no reciben tampoco los estímulos adecuados desde las células APCs para responder adecuadamente a las infecciones secundarias, lo que contribuye a la inmunosupresión por anergia de los pacientes con sepsis. Entre las razones apuntamos aquí:

- (a) el aumento de la expresión del ligando CTLA4/CD152, que tiene actividad inhibidora sobre los linfocitos T.
- (b) disminución en monocitos de la expresión de CD86, que tiene una función estimuladora. Así, los monocitos aislados de ratones sépticos tienen una mejor capacidad para estimular a los linfocitos T.
- (c) Se observa que en pacientes supervivientes de sepsis hay una disminución progresiva de la apoptosis de linfocitos T a medida que superan la inmunoparálisis, que se acompaña de disminución del ligando inhibidor CTLA4 e incremento del estimulador CD86.
- (d) hay un incremento de los linfocitos T reguladores (Treg) CD4+CD25+ con actividad inhibidora sobre otros linfocitos T.

De modo que se ha observado que la respuesta proliferativa de los linfocitos T ex vivo, como respuesta a los anticuerpos de sangre periférica de los pacientes con sepsis está disminuida. Al disminuir la expresión del gen FOXP3, que codifica un factor de transcripción esencial para el funcionamiento de los linfocitos Treg se restauraría la capacidad de proliferación de los linfocitos T1. (37, 38)

Se observa un incremento de la apoptosis en linfocitos T CD4, en células B y en células dendríticas foliculares (39, 40). Con respecto al último punto, en los pacientes sépticos el número de linfocitos disminuye por apoptosis, ello contribuye al estado de inmunosupresión que acompaña a la sepsis y al desarrollo de nuevas infecciones (26). Ello se ha comprobado mediante estudios de inmunohistoquímica llevados a cabo rápidamente en bazo postmortem donde se observó una disminución de los linfocitos B y de los CD4 esplénicos. Además, también se observó disminución de CD4 en sangre periférica comparado con controles sanos. (26) A medida que la sepsis se resuelve, la apoptosis de linfocitos T disminuye (41).

Se habla también de una reprogramación de los leucocitos a través de una regulación epigenética que disminuiría la expresión de genes con actividad proinflamatoria. (42)

2.7.6 Disfunción y daño de tejidos y órganos

La causa principal del daño tisular en la sepsis se produciría por una hipoxia tisular debido a la hipoxemia, pero también a una dificultad para la utilización del oxígeno a nivel subcelular; por último, hay también una mayor susceptibilidad intrínseca al daño tisular. La hipoxia por hipoxemia tiene un origen multicausal, donde destacamos: (i) la hipotensión; (ii) la microtrombosis generalizada por la alteración de la coagulación; (iii) la disminución de la capacidad de deformación de los hematíes, lo que dificulta su paso por los capilares y lo que contribuye también a la micro trombosis; (iv) por el daño endotelial, debido a la apoptosis de células endoteliales y a la pérdida de integridad de la barrera endotelio-vascular que lleva a la aparición de edema subcutáneo y de cavidades. (43)

En cuanto a la hipoxia por dificultad para el uso del oxígeno a nivel subcelular, se debe a que el estrés oxidativo dañaría a las mitocondrias (44), lo que supondría la liberación de DAMPs o alarminas al espacio extracelular como DNA mitocondrial y péptidos formilados (con grupos formilo, de origen en este caso mitocondrial), con ello se activan los neutrófilos y producen más daño tisular. (21)

Por último, hay una mayor susceptibilidad intrínseca de los tejidos, una hiperreactividad, sobre todo en los órganos que más sufrieron la infección, pero también en el resto, hígado, riñón, pulmón, cerebro, tracto gastrointestinal. (45)

En la resolución final de la respuesta inmunes se ha implicado un balance entre las fuerzas proinflamatorias y antiinflamatorias, lo que depende del balance entre las relaciones entre las actividades de los linfocitos TH1, TH2, TH17 y T gamma/delta (45). Como hemos comentado, en el pasado se pensó que el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) surgía como un desequilibrio entre las respuestas proinflamatorias y antiinflamatorias. La respuesta proinflamatoria predominaría al comienzo, durante 2-4 días. Durante el inicio de la enfermedad, la respuesta inmune adaptativa comienza con una respuesta de tipo TH1. En la segunda fase, la actividad proinflamatoria iría disminuyendo y se produce un cambio a una respuesta de tipo TH2, ello hace que persista la respuesta inflamatoria. (46)

Los linfocitos TH1 producen sobre todo IFN γ e IL-2 y estimulan la inmunidad celular; los TH2 producen IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, y favorecerían la inmunidad humoral. En la sepsis severa predomina una respuesta TH2. En la última fase, como hemos visto, predomina la respuesta antiinflamatoria, situación que se ha denominado inmunoparálisis o síndrome de respuesta antiinflamatoria compensadora (47). El descubrimiento de los linfocitos TH17 (y otras subpoblaciones de TH) ha completado en parte el modelo de respuesta basado solo en los TH1 (pro-respuesta celular) y los TH2 (pro-respuesta humoral), que sigue siendo un modelo simplificado y con limitaciones (48). Los TH17 producen IL17, IL21 e IL22 y tendrían una acción proinflamatoria al reclutar neutrófilos y vía su inhibición de la diferenciación de los linfocitos Treg con actividad supresora. Los linfocitos TH17 están ganando cada vez más importancia en la patogenia de la sepsis. (49)

2.8 Fisiopatología de Choque séptico

La apreciación de la fisiopatología proporciona una base para el desarrollo de nuevas terapias. Las características fundamentales del choque séptico son vasodilatación, aumento de la permeabilidad, hipovolemia y la disfunción ventricular.

2.8.1. Vasodilatación periférica

Una característica fundamental del choque séptico es la hipotensión, aunque la disfunción cardíaca y la hipovolemia contribuyen a la hipotensión, la pérdida de reactividad del músculo liso vascular es el principal mecanismo de la vasodilatación periférica. (53)

2.8.2 La lesión endotelial vascular y la permeabilidad

La lesión endotelial es una característica universal de la fisiopatología del choque séptico y está mediada por los mediadores celulares principalmente por leucocitos y células humorales. La disfunción endotelial es importante en la sepsis, a menudo conduce a la hipotensión, inadecuada perfusión de órganos, choque y la muerte, en parte debido a la disfunción vascular aguda y fugas.

La ley de Frank-Starling establece que el aumento de la presión hidrostática transmural capilar (por ejemplo, debido a la sobrecarga de líquidos) aumenta fuga de líquido transmural en el intersticio del tejido, causa edema de órganos y, en última instancia, la

disfunción de órganos. Edema tisular causa edema pulmonar, cerebral, cardíaca y la disfunción renal en modelos animales de sepsis. (54)

2.8.3 Hipovolemia y volumen de reanimación

Los pacientes con choque séptico casi siempre son hipovolémicos en diferente medida a causa de las pérdidas evidentes de líquido (diarrea, vómitos) o el aumento de las pérdidas insensibles (fiebre, taquipnea). Además, como se describe, puede haber pérdidas de fluido en curso debido a la redistribución de fluido desde el espacio vascular al extravascular debido al aumento de la permeabilidad vascular. (55)

2.8.4 La disfunción miocárdica

Los cardiomiocitos son células diferenciadas dedicadas a la contracción muy coordinada, que genera el gasto cardíaco y la presión arterial. Esta función contráctil de los cardiomiocitos se ve afectada por la forma en que reconocen y responden a las señales de peligro. En cuestión de minutos el “reconocimiento” de infección bacteriana a través de receptores de tipo Toll inmunes innatas de la membrana celular, los cardiomiocitos secretan citocinas proinflamatorias y quimiocinas que inician una respuesta inflamatoria local y reclutan células inflamatorias.

Los cardiomiocitos simultáneamente expresan altos niveles de la superficie celular de moléculas de adhesión ICAM-1, que interactúa primero externamente con células recién reclutadas inflamatorias y la matriz extracelular y, por otra, dentro de la célula con los filamentos de actina a reducir la eficiencia contráctil. Los cardiomiocitos también producen 2 moléculas pequeñas de calcio regulados (S100A8 y S100A9) que reducen el flujo de calcio. (55)

2.9 Recomendaciones del Consenso Sepsis 3

2.9.1. Resucitación Inicial

Comenzar inmediatamente el tratamiento y la reanimación de la sepsis y el choque séptico ya que son emergencias médicas. En la reanimación de la hipoperfusión inducida por sepsis se recomienda administrar al menos 30 ml/kg de líquidos cristaloides IV en las primeras 3 horas. Para predecir la capacidad de respuesta al aporte líquido se sugiere utilizar variables dinámicas en vez de variables estáticas, siempre que estén disponibles. Se recomienda una presión arterial media inicial de 65 mm Hg en pacientes con choque séptico que requieren vasopresores. Guiar la reanimación para normalizar el lactato en pacientes con niveles elevados de lactato como marcador de hipoperfusión tisular. (9)

Uno de los principios más importantes en el tratamiento de estos pacientes complejos es la necesidad de una evaluación inicial y la reevaluación continua de la respuesta al tratamiento, comenzando con el examen y la evaluación de las variables fisiológicas disponibles, que pueden describir el estado clínico del paciente. Ya no se justifica el uso de la PVC sola para guiar la reanimación con líquido ya que la capacidad de predecir una respuesta a la infusión de líquido cuando la PVC está dentro de un intervalo relativamente normal (8-12 mm Hg) es limitada. Lo mismo ocurre con otras medidas estáticas de las presiones o volúmenes cardíacos derechos o izquierdos. (9)

Para mejorar el manejo de los líquidos se han propuesto medidas dinámicas que permiten establecer si un paciente requiere líquido adicional; las mismas han demostrado precisión diagnóstica para predecir cuáles serán los pacientes que responderán a un mayor aporte de líquidos a través del aumento del volumen sistólico. Estas técnicas abarcan la elevación pasiva de las piernas, los desafíos de líquidos con las mediciones del volumen sistólico o las variaciones de la presión sistólica, la presión de pulso o el volumen sistólico para los cambios en la presión intratorácica inducidos por la ventilación mecánica. Se ha demostrado que el uso de la variación de la presión del pulso para predecir la respuesta al líquido en pacientes con sepsis o choque séptico tiene una sensibilidad de 0,72 y una especificidad de 0,91. (9)

La presión arterial media es la presión motora de la perfusión tisular. Mientras la perfusión de órganos críticos (cerebro, riñones) está protegida de la hipotensión sistémica por la autorregulación de la perfusión regional, por debajo de un umbral de la presión arterial media (PAM) la perfusión tisular se torna linealmente dependiente de la presión arterial. (9)

En los pacientes con sospecha de sepsis o choque séptico se recomienda realizar cultivos microbiológicos (incluyendo el hemocultivo) antes de comenzar la terapia antimicrobiana, si es que esta elección no provoca un retraso en el inicio de los antimicrobianos (9).

Se recomienda obtener hemocultivos antes de iniciar la terapia antimicrobiana, siempre que se pueda hacer con rapidez, de lo contrario, la relación riesgo/beneficio se inclina hacia la administración rápida de antimicrobianos. (9)

2.9.2 Terapia Antimicrobiana

La administración de antimicrobianos debe hacerse tan pronto como sea posible después del reconocimiento de la sepsis y el choque séptico, dentro de la primera hora. (9)

2.9.3 Control del origen de la infección

En los pacientes con sepsis o choque séptico, se recomienda realizar un diagnóstico anatómico de la infección para el control de la fuente emergente o para proceder a su exclusión lo más rápido posible, y hacer la intervención requerida para el control de la fuente en el momento de la intervención médica y que sea logísticamente posible después del diagnóstico. (9)

2.9.4 Terapia de fluidos

Se recomienda hacer una sobrecarga líquida durante la continuación de la administración, tanto tiempo como los factores hemodinámicos sigan mejorando. Se recomiendan los cristaloides ya que son los líquidos de elección para la reanimación y el subsiguiente reemplazo del volumen intravascular en pacientes con sepsis y choque séptico. Para la reanimación con fluidos de los pacientes con sepsis o choque séptico se sugiere usar cristaloides balanceados o solución salina. (9)

2.9.5 Medicamentos vasoactivos

Se recomienda la norepinefrina como vasopresor de primera elección.

Se sugiere agregar vasopresina (hasta 0,03 U/min) o epinefrina en lugar de norepinefrina con la intención de elevar la PAM al valor objetivo, o agregar vasopresina (hasta 0,03 U/min) para disminuir la dosis de norepinefrina. Se sugiere usar dopamina como

vasopresor alternativo a la norepinefrina solamente en pacientes altamente seleccionados (por ej., con bajo riesgo de taquiarritmias y bradicardia absoluta o relativa). (26)

No usar dosis bajas de dopamina para la protección renal. Usar dobutamina en pacientes que muestran evidencia de hipoperfusión persistente a pesar de un aporte adecuado de líquido y el uso de agentes vasopresores. (26)

La noradrenalina aumenta la PAM debido a su efecto vasoconstrictor con poco cambio en la frecuencia cardíaca y menos aumento del volumen sistólico comparada con la dopamina. La dopamina aumenta la PAM y el gasto cardíaco, principalmente debido al aumento del volumen sistólico y la frecuencia cardíaca. La noradrenalina es más potente que la dopamina y puede ser más eficaz para revertir la hipotensión en los pacientes con choque séptico. Puede ser particularmente útil en los pacientes con alteración de la función sistólica, pero causa más taquicardia y puede ser más arritmogénica que la norepinefrina. También puede influir en la respuesta endocrina a través del eje hipotalámico hipofisario y tener efectos inmunosupresores. Sin embargo, una revisión y metaanálisis recientes no respaldan el uso rutinario de la dopamina en el manejo del choque séptico. (26)

2.9.6 Corticosteroides

Se sugiere no utilizar hidrocortisona IV para el tratamiento de los pacientes en choque séptico si la reanimación adecuada con líquido y vasopresores logra restaurar la estabilidad hemodinámica. En caso contrario, se sugiere administrar 200 mg/día de hidrocortisona IV (9). Se recomienda transfundir glóbulos rojos al tener hemoglobina <7,0 g/dl en los adultos, en ausencia de circunstancias extenuantes, como la isquemia miocárdica, la hipoxemia severa o la hemorragia aguda. Se recomienda indicar eritropoyetina para el tratamiento de la anemia asociada a la sepsis. Se sugiere no utilizar plasma fresco congelado para corregir las anomalías de la coagulación en ausencia de sangrado o previo a procedimientos invasivos. Se sugiere la transfusión profiláctica de plaquetas con <10.000/mm³, en ausencia de sangrado y si son <20.000/mm³ si el paciente tiene un riesgo significativo de hemorragia. Para el sangrado activo, la cirugía o un procedimiento invasivo se recomiendan umbrales más elevados (≥50.000/mm³). (9)

2.9.7 Inmunoglobulinas

Se sugiere no usar inmunoglobulinas (Ig) IV en los pacientes con sepsis o choque séptico. No hay nuevos estudios que orienten esta recomendación. Un estudio importante no halló beneficios con la Ig IV. El metaanálisis Cochrane más reciente no halló diferencias entre las Ig IV policlonales estándar y la Ig policlonal enriquecida en Ig M. Tampoco reveló beneficio en la supervivencia. (9)

2.10 Síndrome de Disfunción Multiorgánica

Se define el Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple (sDOM) como la falla funcional de dos o más órganos de la economía, en la cual la homeostasis de estos no puede mantenerse sin ningún tipo de intervención. (46)

En la actualidad el sDOM es la mayor causa de morbimortalidad en pacientes críticos; este concepto es utilizado en estos pacientes desde la década del 70 y ha ido cambiando en la medida que la medicina fue evolucionando. (46). En sus comienzos solamente se

asociaba a este síndrome con los cuadros de sepsis incontrolada, pero actualmente se acepta que no necesariamente tiene que existir un cuadro infeccioso para que el mismo se produzca. (46)

El desarrollo de nuevas intervenciones terapéuticas redujo en parte la incidencia y severidad de esta entidad, pero para lograr este propósito es fundamental poder determinar su presencia y poder valorar su progresión a través del tiempo. (47)

Por ello, en la actualidad existen scores que permiten objetivar la presencia de dicho síndrome. En la conferencia de consenso realizado en París en 1.994, organizado por la European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), se creó el Sequential Organ Failure Assessment (SOFA). (9)

De todos los scores existentes, el SOFA es uno de los más utilizados en el mundo a la hora de evaluar la existencia del sDOM. (10)

Este score evalúa morbilidad, tiene una finalidad descriptiva, es simple, fácil de calcular e individualiza el grado de disfunción orgánica de forma cuantitativa obtenida periódicamente, por intermedio del estudio de seis órganos. (10)

2.11 SOFA (Sequential Sepsis-Related Organ Failure Assessment)

Sistema sencillo, diseñado específicamente para la sepsis y para ser evaluado de forma repetida a lo largo de la evolución del enfermo. Incluye la valoración de la función de 6 órganos, con puntuaciones para cada uno de ellos de 0 a 4, denominándose “disfunción” 1 o 2 puntos, y “fallo” del órgano de 3 o 4 (9). De los órganos cuya función evalúa el SOFA, el sistema cardiovascular es el que mayor importancia pronóstica tiene, lo que apoya la clasificación de la sepsis incluyendo el choque séptico como estadio independiente, y no solo como un órgano con disfunción más. Se considera una puntuación basal de 0 a menos que se conozca que el paciente tuviera una disfunción orgánica previamente a la aparición de la infección. (10)

Una puntuación de SOFA ≥ 2 refleja un riesgo de mortalidad global de aproximadamente un 10% en la población general. Además, se desarrolla una nueva escala, denominada quick SOFA (qSOFA), que incluye exclusivamente criterios clínicos (Alteración mental evaluada por la escala de Glasgow, Frecuencia Respiratoria $>22/\text{min}$ y Presión Arterial $<100 \text{ mmHg}$) (9). Los cuales se miden de forma fácil y rápida siendo de gran ayuda para identificar y estratificar el riesgo de los pacientes sépticos, favoreciendo la instauración de tratamiento adecuado desde el inicio del cuadro. (10)

Es una herramienta sencilla para detectar a pacientes con sospecha de infección con alto riesgo de padecer complicaciones fuera de la UTIP por ejemplo en encamamientos, emergencia, clínicas, servicios de salud a nivel primario y en la comunidad. La presencia de 2 o más puntos en la escala qSOFA (se asigna un punto por cada ítem que cumpla), tiene un valor predictivo similar al de la escala SOFA para la detección de aquellos pacientes con sospecha de infección y probabilidad de presentar una evolución desfavorable. (10)

Las nuevas definiciones adoptadas cambian el panorama de la sepsis, sin embargo, en la población pediátrica surgen dificultades ya que la escala SOFA fue diseñada para adultos y es difícil adaptarla a niños. Por lo que es publicada en el 2017 la escala pSOFA

(Valoración secuencial de fallo orgánico en pediatría) adaptada al paciente pediátrico (10). Este gran aporte ayuda a aplicar las definiciones del consenso de Sepsis 3 y poder realizar nuevos estudios para seguir en la lucha de la disminución de la sepsis. (9)

Los órganos/sistemas valorados por esta escala son: Respiratorio, siendo definido por la necesidad y/o modo de ventilación artificial, o por variables que reflejan el insuficiente intercambio gaseoso a nivel pulmonar; la que mejor define aisladamente la función pulmonar es el índice Presión Arterial de Oxígeno entre Fracción inspiratoria de Oxígeno (PaO_2/FiO_2) utilizando alternativamente la Saturación de pulsioximetría entre la Fracción inspiratoria de Oxígeno (SpO_2/FiO_2) en caso de no contar con la previa lo cual aumenta el acceso a esta evaluación en los lugares donde no se cuente con Gases Arteriales y la ventaja de ser un procedimiento no invasivo. (10)

Para identificar la disfunción y fracaso Cardiovascular se ha utilizado la presión arterial media, medida en milímetros de mercurio y la relación con el uso de drogas vasoactivas calculadas en microgramos kilo minuto, variables que son fisiológicamente diferentes en las diferentes edades pediátricas; por ello, los criterios empleados han sido diferentes en los primeros 12 meses de la vida respecto a niños mayores. Disfunción Renal, el parámetro aislado que mejor lo define y que es más ampliamente aceptado es el valor de creatinina sérica la cual también se diferencia según las edades. El parámetro bioquímico que mejor define la función Hepática en ausencia de hemólisis es el nivel de bilirrubina sérica. Disfunción Hematológica el recuento de plaquetas es el criterio más aceptado. La escala de coma de Glasgow adaptada para niños es la que mejor evalúa el estado de conciencia. Aunque el objetivo principal del SOFA no era predecir la mortalidad, se observó una relación directamente proporcional. Para una puntuación total de más de 15 puntos, la mortalidad fue del 90%. (10)

III. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

Determinar la relación entre el puntaje de pSOFA pediátrico y la mortalidad a 28 días en los pacientes ingresados en la UTIP con diagnósticos de Sepsis y Choque Séptico durante diciembre 2018 a junio de 2019.

3.2 Objetivos Específicos

3.2.1 Describir las características sociodemográficas de los pacientes (edad, lugar de origen, sexo y servicio de procedencia).

3.2.2 Describir las características clínicas de los pacientes (diagnóstico, comorbilidades, sitio del foco infeccioso, germen aislado, puntuación de escala pSOFA).

3.2.3 Determinar el tiempo de estancia en UTIP de los pacientes.

3.2.4 Determinar las causas de mortalidad a los 28 días.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Tipo y Diseño de la Investigación

Estudio descriptivo longitudinal

4.2 Unidad de Análisis

4.2.1 Unidad primaria de Muestreo

Pacientes menores de 7 años que ingresaron a la UTIP del Hospital General de Enfermedades con los diagnósticos de Sepsis y Choque Séptico.

4.2.2 Unidad de Análisis

Datos obtenidos sobre características sociodemográficas, características clínicas, tiempo de estancia y causas de mortalidad a los 28 días, los cuales fueron recolectados a través de una hoja de recolección. Asimismo, el puntaje pSOFA se obtuvo tras la evaluación del paciente y los laboratorios.

4.2.3 Unidad de Información

Expedientes clínicos de pacientes ingresados a la UTIP y evaluación del puntaje pSOFA.

4.3 Población y muestra

4.3.1 Población

Pacientes menores de 7 años con diagnóstico de sepsis y choque séptico, ingresados a la UTIP del Hospital General de Enfermedades de la zona 9 del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, durante los meses de diciembre 2018 a junio de 2019.

4.3.2 Muestra

Se manejan en promedio 372 pacientes en la UTIP durante 12 meses. Para el cálculo de muestra, se utilizó el paquete estadístico Decisión Analyst STATS 2.0. Utilizando un error máximo de 5%, nivel de confianza de 95% ($z = 1.96$) y una p de 0.5, se obtiene un total de 71 pacientes.

4.4 Criterios de inclusión y exclusión

4.4.1 Criterio de Inclusión

- Pacientes menores de 7 años
- Pacientes de ambos sexos
- Pacientes ingresados a la UTIP en el periodo de diciembre 2018 a junio de 2019.
- Pacientes que contaron con un expediente médico completo (pruebas de laboratorio y un examen físico completo registrado).

4.4.2 Criterios de Exclusión

- Pacientes cuyo expediente e información clínicos esté incompleta
- Pacientes en cuidados paliativos
- Pacientes con estancia hospitalaria en UTIP menor a 24 horas
- Pacientes que hayan fallecido después de 28 días de estancia en UTIP
- Pacientes con diagnóstico de muerte cerebral, anemia falciforme, cetoacidosis, insuficiencia renal crónica o cardiopatías congénitas complejas no corregidas.

4.5 Definición y Operacionalización de las Variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición	Criterios de Clasificación
Edad	Tiempo que un individuo ha vivido desde su nacimiento hasta el momento de la aplicación de la encuesta	Edad en días registrada en el expediente clínico del paciente.	Cualitativa politómica	Ordinal	Días y meses de vida
Sexo	Condición orgánica de la persona	Sexo registrado en el expediente clínico del paciente	Cualitativa dicotómica	Nominal	Masculino Femenino
Lugar de origen	Lugar de procedencia de una persona	Departamento de origen registrado en el expediente clínico del paciente	Cualitativa politómica	Nominal	Departamento de procedencia
Servicio de procedencia	Lugar en el que se encuentra un paciente previo a su traslado	Servicio en el que el paciente se encontraba previamente a su ingreso a UTIP	Cualitativa politómica	Nominal	Emergencia Encamamiento Infectología Cirugía Pediátrica Neonatología Otros
Diagnóstico	Enfermedad o padecimiento que sufre	Puntaje en la escala de SOFA pediátrica y	Cualitativa	Nominal	Sepsis Choque séptico

	un paciente y que es dado por un médico	clínica del paciente.	dicotómica		
Puntaje de la Escala Pediátrica de SOFA	<p>Sistema diseñado específicamente para ser evaluado de forma repetida a lo largo de la evolución del enfermo. Incluye la valoración de la función de 6 órganos.</p>	Puntaje obtenido al ingreso del paciente a la UTIP (Ver anexo No.10.2)	Cuantitativa discreta	Razón	Puntaje
Foco Infeccioso	. Sistema que inicia con el proceso infeccioso y desencadena la Sepsis y Choque Séptico.	Foco que desencadenó la producción de sepsis y choque séptico	Cualitativa politómica	Nominal	Respiratorio Abdomen Blandos Tracto Nervioso Otros Tejidos Urinario Renal
Germen aislado en cultivos	Germen que se encuentra en cultivos de sangre, orina, aspirado orotraqueal, heces, secreciones, etc.	Germen que se presenta en los cultivos de ingreso	Cualitativa politómica	Nominal	Germen aislado
Comorbilidades	Enfermedades de base que tiene cada paciente	Antecedentes Patológicos	Cualitativa politómica	Nominal	Patologías

		y que puede aumentar la gravedad de la enfermedad.	personales del paciente antes de presentar Sepsis y Choque Séptico, registrados en el expediente clínico			
Estancia en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica		Tiempo en el cual el paciente permanece a partir del día de ingreso a UTIP hasta el día de egreso	Tiempo de estancia en UTIP, según la observación de la investigadora	Cuantitativa discreta	Razón	Días
Causas de Mortalidad		Condición del paciente que lo llevo al desenlace fatal hasta 28 días.	Causas básicas que llevaron a la muerte del paciente ingresado en UTIP	Cualitativa politómica	Ordinal	Diagnóstico anotado en el acta de defunción

4.6 Técnicas, procedimientos e Instrumentos a utilizar en la recolección de datos

4.6.1 Técnica

La información se obtuvo mediante la revisión de expedientes clínicos de pacientes ingresados a la UTIP con diagnósticos de sepsis y choque séptico utilizando una boleta de recolección de datos y calculando la escala de SOFA pediátrico.

4.6.2 Procedimientos

Este proyecto de investigación comprende varias fases

Fase I: Planificación

Esta inicia desde la elección del tema, definición de los objetivos y formulación del marco metodológico. Se llevó a cabo la selección del hospital objeto de investigación, así como la unidad en la cual se llevó a cabo. Posteriormente se seleccionó la población que cumplió los requisitos establecidos en los criterios de inclusión. Durante los primeros 15 días del mes de diciembre del 2018 se realizó la validación del instrumento de recolección de datos.

Fase II: Trabajo de Campo

Se llevó a cabo durante el periodo comprendido entre el 01 de diciembre 2018 al 30 de junio del 2019. Diariamente se evaluó el ingreso de pacientes con diagnóstico de Sepsis y Choque Séptico y se le realizó el llenado de la escala SOFA Pediátrica y se dio seguimiento para saber la evolución hasta los 28 días, evaluando tiempo de estancia hospitalaria, cultivos y mortalidad.

Fase III: Instrumento

Los datos para analizar fueron recabados en una hoja de recolección de datos en la cual se incluyeron datos demográficos, comorbilidades, gérmenes aislados y en la segunda hoja la escala pSOFA (Valoración secuencial de fallo orgánico en pediatría) adaptada al paciente pediátrico (10) en la cual se evaluó el puntaje asignado al ingreso a la UTIP. Ver anexo 10.2.

4.7 Procesamiento y Análisis de Datos.

4.7.1 Procesamiento

La información obtenida en la boleta de recolección de datos se ingresó en una base de datos elaborada en el programa de Microsoft Excel. Los resultados se analizaron y discutieron mediante la presentación de cuadros estadísticos, expresados en números absolutos y por cientos, empleándose la tabulación manual de la escala SOFA Pediátrica. Se confeccionaron tablas y gráficos para su mejor comprensión. Los textos se procesaron

con Microsoft Word y las tablas se realizaron con Microsoft Excel. Cada una de las gráficas presentadas se realizó en base a los objetivos planteados en este estudio.

4.7.2 Análisis de Datos

Se utilizó el programa Epi-info para analizar los datos. Se realizó un análisis descriptivo univariado y bivariado de los datos recabados. Las variables numéricas se analizaron utilizando medidas de tendencia central (media, mediana, moda) y de dispersión (rango, varianza, desviación estándar); las variables categóricas se analizaron a través de tasas, frecuencias, porcentajes y proporciones.

Para las variables mortalidad y puntaje de SOFA se calculó Chi cuadrado la cual se ajustó por diagnóstico de sepsis o choque séptico.

4.8 Alcances y Límites

4.8.1 Alcances

Se dio a conocer la relación directamente proporcional entre el puntaje de la escala pediátrica SOFA y la mortalidad en los pacientes ingresados a la UTIP del Hospital General de Enfermedades y con esto se analizó la gravedad con la que ingresan los pacientes y haciendo énfasis en la prevención de dichos desenlaces fatales. Además, este estudio podrá ser referencia de siguientes estudios.

4.8.2 Límites

Dentro de las limitaciones del estudio se encuentra la dependencia de registros clínicos, los cuales podrían estar incompletos o con datos erróneos.

4.9 Aspectos Éticos de la Investigación

Esta investigación es considerada como Categoría I (sin riesgo), ya que respeta la integridad del paciente. Únicamente se limitará a describir las condiciones clínicas de su ingreso a la UTIP, no se revelarán nombres, ni cualquier tipo de información confidencial.

V. RESULTADOS

Tabla 1. Distribución por edad y sexo

Edad	Masculino	Femenino	Total	Porcentaje
De 0 a 7 días	9	3	12	16.9%
De 8 a 28 días	5	1	6	8.5%
1 mes – 11 meses	20	14	34	47.9%
1 año a 2 años	5	6	11	15.5%
3 años a 5 años	4	3	7	9.9%
5 años a 7 años	1	0	1	1.3%
Total	44	26	71	100%

El grupo etario con mayor incidencia corresponde a las edades entre 1 mes a 11 meses con 34 casos. El sexo masculino fue predominante sobre el femenino. Relación 2:1.

Tabla 2. Lugar de procedencia

Procedencia	No. de pacientes	Porcentaje
Guatemala	59	83.1 %
Escuintla	5	7.04 %
Chimaltenango	3	4.23 %
Suchitepéquez	1	1.41 %
Zacapa	1	1.41 %
Jutiapa	1	1.41 %
Sacatepéquez	1	1.41 %
Total	71	100%

El lugar de procedencia con mayor porcentaje de los pacientes es Guatemala (83%), seguido de Escuintla (7%).

Tabla 3. Servicio de donde proviene el paciente al ingresar a la UTIP

Servicio antes de llegar a la UTIP	No. de pacientes	Porcentaje
Emergencia	52	74%
Encamamiento 2	8	11%
Encamamiento 4	3	4%
Infectología	3	4%
Sala de Operaciones	3	4%
Neonatología	2	3%
Total	71	100%

Como se observa el servicio donde se encontraban los pacientes antes de ingresar a la UTIP fue la emergencia (74%).

Tabla 4. Clasificación según el diagnóstico al ingreso a la UTIP

Diagnóstico	Sepsis	Choque Séptico	Total
Pacientes	20	51	71
Porcentaje	28.17 %	71.83 %	100%

El diagnóstico con más frecuencia fue el choque séptico 71.83%.

Tabla 5. Medidas de tendencia central del puntaje de la escala de SOFA pediátrico

Número de pacientes	71
Media	7,239
Mediana	7
Desviación estándar	3,146
Varianza	9,899
Mínimo	3
Máximo	16

Como se observa el puntaje mínimo durante el estudio fue de 3 puntos, un máximo de 16, en promedio el punteo fue de 7 puntos con una desviación estándar de 3 puntos.

Tabla 6. Foco infeccioso

Foco Infeccioso	Pacientes	Porcentaje
Respiratorio	54	76.06 %
Abdominal	8	11.27 %
Nervioso	6	8.45 %
Tejidos Blandos	2	2.82 %
Renal	1	1.41 %
TOTAL	71	100 %

El foco infeccioso identificado con mayor porcentaje fue el respiratorio 76%, seguido del foco abdominal 11.27%, con menor porcentaje fue el foco renal 1.45%.

Tabla 7. Germen aislado en cultivos

GERMENES	No. de Pacientes	PORCENTAJE
Ninguno	26	37%
klebsiella pneumoniae	16	22%
Pseudomonas aeruginosa	12	17%
Staphylococcus epidermidis	8	11%
Candida albicans	3	4 %
Otros	6	8 %
Total	71	100%

En 37% de los pacientes no se aisló ningún germen, klebsiella pneumoniae se aisló en 22%, con menor porcentaje se aisló Cándida albicans. Entre otros se encuentran enterobacter cloacae, e. coli, Influenza H1 N1, Parainfluenza 3 y cándida tropicalis.

Tabla 8. Sitios de donde se han aislado gérmenes

Sitio	No. de pacientes	Porcentaje
Aspirado Orotraqueal	27	60%
Hemocultivo	15	34%
Urocultivo	1	2%
Herida Operatorio	2	4%
Total	45	100%

Se puede observar que el 60% de los gérmenes aislados fue en cultivo de aspirado oro-traqueal, seguido de hemocultivos con 34 %.

Tabla 9. Comorbilidades

COMORBILIDADES	PACIENTES	PORCENTAJE
Ninguna	22	31%
Prematuros y Bajo Peso al nacer	12	17%
Cardiopatía acianogenas	10	14%
Displasia Broncopulmonar	3	4%
Atresia Yeyuno ileal III B	3	4%
Epilepsia	2	3%
Asma Bronquial	2	3%
Otros	17	24%
Total	71	100%

El mayor porcentaje 31% no tienen comorbilidades asociadas, mientras que el 17% con antecedentes de prematuros y bajo peso, 24% se engloban hipotiroidismo, cirrosis hepática, Síndrome Di George, Hemofilia Tipo A y Síndrome de Down. Entre las cardiopatías se tomaron en cuenta pacientes con Comunicación interauricular y persistencia del conducto arterioso.

Tabla 10. Medidas de tendencia central de los días de hospitalización

Media	22,673
Desviación estándar	15,671
Varianza	245,594
Mínimo	1
Máximo	73

Se observa que en promedio de días hospitalizado fue de 22 días, con un mínimo de 1 días y un máximo de 73 días, y una desviación estándar de 15 días.

Tabla 11. Causas de mortalidad a los 28 días

No. de casos	Mortalidad por
7	Falla Multiorgánica
3	Coagulación intravascular diseminada
2	Choque Séptico

La causa de mortalidad de mayor incidencia es el fallo multiorgánico en pacientes en los cuales coincide un pSOFA en 10 o más.

Tabla 12. Relación del puntaje pSOFA pediátrico y la mortalidad a 28 días

pSOFA	MORTALIDAD		Total
	SI	NO	
> 10	10	4	14
<10	2	39	41
Total	12	43	55

	Estimaciones	95% Intervalo de confianza	
		Límite inferior	Límite superior
Odds Ratio (cross product)	48.7500	7.7883	305.1455 (T)
Odds Ratio (MLE)	42.4204	7.6146	369.4812 (M)
		6.3271	531.3406 (F)
STATISTICAL TESTS	Chi-square	1 cola	2 colas
Chi-square	27.0974		0.0000001935
Chi-square - Mantel-Haenszel	26.6047		0.0000002496
Chi-square - corrected (Yates)	23.3364		0.0000013600

Cuando los pacientes tienen un puntaje pSOFA mayor o igual a 10, estos tienen 48.75 veces más riesgo de morir, comparado con los pacientes que tiene un puntaje pSOFA menor de 10. Este dato es estadísticamente significativo, a pesar de que los intervalos de confianza son amplios. Por lo tanto, se considera el puntaje pSOFA mayor o igual a 10 en estos pacientes como un factor de riesgo.

VI. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El presente estudio de Correlación del puntaje de SOFA pediátrico y mortalidad en sepsis y choque Séptico en la UTIP del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), en niños de 0 a 7 años, durante diciembre 2018 a junio 2019. Es el primer estudio que se realiza utilizando la escala de SOFA pediátrica.

Se hizo una asociación del puntaje de pSOFA y la mortalidad a 28 días en los pacientes ingresados en la UTIP y se dividieron en dos grupos los que tienen un puntaje mayor o igual a 10 tienen 48.75 veces más riesgo de morir, comparado con los pacientes que tienen puntaje menor de 10, lo cual es estadísticamente significativo, debido a que el intervalo de confianza y el valor p se encuentran dentro de parámetros aceptables. Por lo tanto, se considera el puntaje pSOFA mayor o igual a 10 en estos pacientes como un factor de riesgo.

En relación con la distribución por edad y género de los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos con diagnóstico de Sepsis y Choque Séptico el análisis global de los datos por edades mostró que el grupo etario con mayor incidencia corresponde a las edades entre 1 mes a 11 meses con 34 casos. En sexo masculino fue predominante sobre el femenino. Relación 2:1.

Coincidiendo con otros estudios como el presentado por Watson, Carcillo y colaboradores (15), quienes revisaron las bases de datos de los egresos en 1995 en 942 hospitales de siete estados de los Estados Unidos de Norte América (EEUU), buscando aquellas que tuvieran diagnósticos relacionados con sepsis o disfunción orgánica aguda, basados en los códigos de la novena revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9); encontraron una incidencia anual ajustada por sexo y edad para sepsis de 0,56 por 1 000 niños, con una incidencia mayor para los menores de un año (5,16 por 1 000) y una mucho más baja para los niños entre 10 y 14 años (0,2 por 1 000). En el análisis se incluyeron neonatos (70 % de los menores de 1 año), arrojando una incidencia de sepsis de 0,3 por 100 nacidos vivos. El 49 % del total de casos tuvo enfermedades subyacentes (especialmente neuromusculares, cardiovasculares, respiratorias y tumorales). También describieron una frecuencia 15 % mayor en varones (0,6 vs. 0,52 por 1 000), con una diferencia más acentuada (20 %) en los menores de 1 año (5,73 vs. 4,57 por 1 000).

El lugar de procedencia que representa la mayor afluencia de pacientes es el departamento de Guatemala con un 83% seguido de Escuintla 7%.

El servicio del cual se trasladan pacientes a la UTIP es de la Emergencia con un 70 %. El diagnóstico que predomina es el Choque séptico con un 71.83 %.

La mayoría de los pacientes no tenían comorbilidades asociadas (30%), mientras que el 7% fueron prematuros y 2 % tenía asma bronquial.

El foco infeccioso que predominó es el respiratorio con un 76% seguido del foco abdominal 11.27%, con menor porcentaje fue el foco renal 1.45%. Así, las sepsis de origen respiratorio e intraabdominal, son las que se asocian con una mayor mortalidad. (30)

De igual forma, la presencia de fracaso orgánico se relaciona con la mortalidad. Así, a mayor número de órganos que fracasen como consecuencia de la sepsis, el riesgo de muerte se incrementa en estos pacientes. (26)

En el 37% de los pacientes no se aisló ningún germen, *klebsiella pneumoniae* se aisló en 20%. Los microorganismos causales de la sepsis han ido evolucionando a lo largo de los

años. Clásicamente, la etiología más frecuente han sido las bacterias Gram negativas (24), hasta tal punto, que los ensayos clínicos iniciales que se llevaron a cabo para mejorar el tratamiento de estos pacientes, el objetivo prioritario estaba encaminado en el control de la endotoxina de dichos gérmenes.

Posteriormente, se reconoció que la sepsis puede ser debida a cualquier tipo de bacteria (no solo Gram (-)), y otros tipos de microorganismos, tales como hongos o virus. Estudios epidemiológicos revelaron que en los últimos años ha aumentado de forma notable la incidencia de sepsis por microorganismos Gram positivos (Gram (+)) 15,25, convirtiéndose en algunas zonas, la causa más frecuente.

Aunque la etiología bacteriana se ha ido incrementada coincidiendo con el aumento de la incidencia de la sepsis, también hay que destacar que la sepsis por hongos ha crecido a un ritmo muy rápido 25, en probable relación con la mejora de la eficacia en los tratamientos antibióticos, sin olvidarnos en el aumento de la sepsis nosocomial.

De los cuales 60% fue en Aspirado orotraqueal y 33% en hemocultivo.

El puntaje de pSOFA mínimo durante el estudio fue de 3 puntos, un máximo de 16 puntos, en promedio el punteo fue de 7 puntos con una desviación estándar de 3 puntos. Aunque el objetivo principal del SOFA no era predecir la mortalidad, se observó una relación directamente proporcional entre ésta y la puntuación pSOFA. Así, para una puntuación total de más de 15 puntos, la mortalidad fue del 90%.

Los días de hospitalización fueron de 22 días con un mínimo de un día y un máximo de 73 días, con una desviación estándar de 15 días.

Entre las causas de mortalidad Falla multiorgánica fue la que mayor incidencia presento.

6.1 CONCLUSIONES

- 6.1.1 Se evidencia una relación directamente proporcional entre el puntaje de pSOFA y la mortalidad a 28 días en los pacientes ingresados en la UTIP con diagnósticos de Sepsis y Choque Séptico durante los meses de diciembre 2018 a junio 2019. El puntaje pSOFA mayor o igual a 10, se asocia con la mortalidad este dato es estadísticamente significativo, a pesar de que los intervalos de confianza son amplios tienen 48.75 veces más riesgo de morir.
- 6.1.2 El grupo etario con mayor incidencia esta entre 1 mes a 11 meses con 47.9%. El género masculino fue el predominante con 44 casos. Relación 2:1. El lugar de procedencia con mayor porcentaje de los pacientes es Guatemala 83% seguido de escuintla 7%. Y el servicio en donde se encontraban con 70% de porcentaje fue la emergencia.
- 6.1.3 El diagnóstico que predomino es el Choque Séptico con 71.83%. El puntaje de pSOFA mínimo durante el estudio fue de 3 puntos, un máximo de 16, en promedio el punteo fue de 7 puntos con una desviación estándar de 3 puntos. El foco infeccioso identificado con mayor porcentaje fue el respiratorio 76%. En 37% de los pacientes no se aisló ningún germen, klebsiella pneumoniae se aisló en 22%, con menor porcentaje se aisló Cándida albicas y Staphylococcus epidermidis.
- 6.1.4 El mayor porcentaje 31% no tienen comorbilidades asociadas, mientras que el 17% con antecedentes de prematuros y bajo peso, 24% se engloban hipotiroidismo, cirrosis hepática, Síndrome Di George, Hemofilia Tipo A, DPC Severa y Síndrome de Down. Entre las cardiopatías se tomaron en cuenta pacientes con CIA Y PDA.
- 6.1.5 Se observa que en promedio de días hospitalizados fue de 22 días, con un mínimo de 1 días y un máximo de 73 días, y una desviación estándar de 15 días.
- 6.1.6 La causa de mortalidad de mayor incidencia es el fallo multiorgánico en pacientes en los cuales coincide un pSOFA en 10 o más.

6.2 RECOMENDACIONES

- 6.2.1 Implementar la evaluación de la escala pSOFA de todo paciente que ingrese a la UTIP con el fin de relacionar mortalidad, pronóstico y tratamiento.
- 6.2.2 Realizar estrategias de reforzamiento en las áreas de Guatemala de donde es mayor la incidencia de afección de la población, así como crear campañas de prevención. Dentro del hospital trabajar en base a metas la UTIP y el servicio de Emergencia para poder disminuir falla orgánica y con esto el puntaje de pSOFA y mortalidad.
- 6.2.3 Manejar a todo paciente con Choque Séptico de forma multidisciplinaria ya que se observa que se acompaña de comorbilidades que aumentan la gravedad y con ello la mortalidad además de la afección de gérmenes nosocomiales. Concientizar en la UTIP periódicamente al personal médico, enfermería y familiares sobre la importancia de la prevención de la Sepsis.
- 6.2.4 Trabajar el disminuir el número de días de estancia hospitalaria para optimizar los recursos y disminuir el riesgo de reinfecciones.
- 6.2.5 Diagnosticar precozmente falla multiorgánica para poder incidir en ella y disminuir la mortalidad por dicha causa.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Majno G. The ancient riddle of sepsis. *Journal of Infect Dis*es {en línea}. 1991 Mar {citado 10 enero 2018}; 163(5):937-945. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/infdis/163.5.937>.
2. Botero JSH. Recuento histórico y análisis epistemológico de la sepsis secundaria a lesiones y su control quirúrgico. Desde el papiro de Edwin Smith hasta el pus bonum et laudabile. *Iatreia* {en línea}. 2009 {citado 10 enero 2018}; 22(3): 292–300. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180519034010>.
3. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and Septic Shock: A History. *Crit Care Clin*. Elsevier {en línea}. 2009 {citado el 19/02/2018}; 25(1): 83–101. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2008.12.003>.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Morbidity and Mortality a weekly report {en línea}. Estados Unidos: PubMed; 1999 jul {citado el 11/03/2018}. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm4829a1.htm>.
5. Angus D, Van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* {en línea} 2013 {citado el 20/01/2018}; 369(9):840–51. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23984731>.
6. Matot I. Definition of sepsis. *Intensive Care Med* [en línea]. 1992; [citado 8/3/2018];10(16):1644-16653. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11307368>.
7. Brahm G, Brett G, Adrienne R, et al. International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* {en línea} 2003 {citado el 7/03/2018}; 29:530–538 DOI 10.1007/s00134-003-1662-x.
8. Dellinger P, Levy M, Rhodes A, Opal S, Gerlach H et al. Campaña para sobrevivir a la sepsis. Society of Critical Care y The European Society of Intensive Care Medicine {en línea}. 2013 {citado el 9/02/2018}; DOI 10.1097/CCM.0b013e31827e83af.
9. Mervyn S, Deutschman C, Warren C, Shankar-Hari M, Djillali A, et al. The Third International Consensus. Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*; {en línea}. 2016 {citado el 1/03/2018}; 315(8):801-810. doi:10.1001/JAMA.2016.0287.
10. Travis J, Matics L, Nelson S. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatrics*. {en línea} 2017 Mayo. {citado el 2/01/2018}; 171 (10) doi:10.1001/jamapediatrics.2017.2352.
11. Weiss S, Weiss F, Pappachan M, Bustamente J, et al. Global Epidemiology of Pediatric Severe Sepsis: The Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. {en línea} 2015 {citado 10 enero 2018}; 191(10) 1147-1157. doi: 10.1164/rccm.201412-2323OC.

12. Watson S, Carcillo J, Clermont G, Lidicker J, Angus D, et al. The Epidemiology of Severe Sepsis in Children in the United States. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. {en línea} 2003 {citado 10/3/2018}; 167(5) 695-701 DOI: 10.1164/rccm.200207-682OC.
13. Rhodes A, Evans L, Alhazzani W, Palencia E, et al. Guía internacional para el manejo de la sepsis y el shock séptico. *Care Med*. {en línea} 2017 {citado el 19/03/2018} 45(3) 486-552. Disponible en: <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=90858&pagina=2>.
14. Watson R, Carcillo J, Goldstein B, Giroir B, Randolph A, et al. The Epidemiology of Severe Sepsis in Children in the United States. *Department of Critical Care Medicine*. {en línea} 2002 noviembre; {citado el 19/02/2018} 167(5) 695-701. DOI: 10.1164/rccm.200207-682OC.
15. Proulx F, Joyal JS, Mariscalco MM, Leteurtre S, Leclerc F et al. The pediatric multiple organ dysfunction syndrome. *Pediatr Crit Care Med* {en línea} 2009; {citado el 12/02/2018} 10(1) 12–22. DOI: 10.1097/PCC.0b013e31819370a9.
16. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J and Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* {en línea} 2002; {citado el 6/03/2018} 167(5) 695–701. doi.org/10.1164/rccm.200207-682OC.
17. Levy M, Fink M, Marshall J, Abraham E, Angus D, et al. Conferencia Internacional de Definiciones de sepsis. *Intensive Care Med*. {en línea} 2003 {citado el 19/03/2018} 29(4) 530–538. DOI 10.1007/s00134-003-1662-x.
18. Van der Poll T, Opal S. Host-pathogen interactions in sepsis. *Lancet Infect Dis*. {en línea} 2008. {citado el 3/02/2018} 8(1) 32-43.DOI:10.1016/S1473-3099(07)702657.
19. Bone R, Grodzin C, Balk R. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Critical care* {en línea} 1997 {citado el 3/03/2018} 112(1) 235–43. Disponible en: <https://sci-hub.tw/10.1378/chest.112.1.235>.
20. Strober W, Fuss I. Proinflammatory cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. {en línea} 2011 {citado el 3/04/2018} 140(6)1756–67 Disponible en: sci-hub.tw/10.1053/j.gastro.2011.02.016.
21. Chan J, Roth J, Oppenheim J, Tracey KJ, Vogj T, et al. Alarmins: awaiting a clinical response. *Journal of Clinical Investigation*. {en línea} 2012 {citado el 3/04/2018} 122(8) 2711–2719. doi:10.1172/JCI62423.
22. Zhang Q, Raouf M, Chen Y, Sumi Y, Sursal T, et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature*. {en línea} 2010 {citado el 3/05/2018} 464(7285) 104–107. doi:10.1038/nature08780.

23. Alcaide P, Auerbach S, Luscinskas F. Neutrophil recruitment under shear flow: It's all about endothelial cell rings and gaps. *Microcirculation*. {en línea} 2009 {citado el 3/05/2018}; 16(1):43–57. DOI: 10.1080/10739680802273892.
24. Urban C, Lourido S, Zychlinsky A. How do microbes evade neutrophil killing?. *Celular Microbiology*. {en línea} 2006 agosto {citado el 3/05/2018}; 8(11):1687–1696. doi:10.1111/j.1462-5822.2006.00792.x.
25. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss D, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. {en línea} 2004 marzo {citado el 3/05/2018}; 303(5663) 1532–1535. DOI: 10.1126/science.1092385.
26. Hotchkiss R, Karl I. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* {en línea} 2003 enero {citado el 1/03/2018}; 348(2) 138–150. DOI: 10.1056/NEJMra021333.
27. Hotchkiss R, Nicholson D. Apoptosis and caspases regulate death and inflammation in sepsis. *Nat Rev Immuno* {en línea} 2006 octubre {citado el 4/01/2018}; 6:813–22. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nri1943>.
28. Le Tulzo Y, Pangault C, Gacouin A, Guilloux V, Tribut O, et al. Early circulating lymphocyte apoptosis in Human Septic Shock is Associated with Poor Outcome. *Wolters Kluwer*. {en línea} 2002 diciembre {citado el 5/02/2018} 18(6):487–494. Disponible en: https://journals.lww.com/shockjournal/Fulltext/2002/12000/Early_Circulating_Lymphocyte_Apoptosis_in_Human.1.aspx.
29. Hotchkiss R, Osmon S, Chang K, Wagner T, Coopersmith C, et al. Accelerated lymphocyte death in sepsis occurs by both the death receptor and mitochondrial pathways. *The Journal of immunology*. {en línea} 2015 marzo {citado el 2/01/2018}; 174(8) 5110–5118. DOI: 10.4049/jimmunol.174.8.5110.
30. Levi M, Van der Poll T. Inflammation and coagulation. *Critical Care Medicine*. {en línea} 2010 {citado el 11/02/2018} 38(2) 26–34. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181c98d21.
31. Ruf W. New players in the sepsis-protective activated protein C pathway. *The journal of clinical investigation*. {en línea} 2010 agosto {citado el 19/03/2018}; 120(9) 3084–3087. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2929744/>.
32. Warren B, Eid A, Singer P, Pillay S, Carl P, et al. High-dose antithrombin III in severe sepsis. *J Am Med Assoc*. {en línea} 2001 octubre {citado el 5/02/2018}; 286 (15) 1869–1878. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/194284>.
33. Andersson U, Tracey K. Reflex principles of immunological homeostasis. *Annual Reviews of Immunology*. {en línea} 2012 {citado el 5/03/2018}; 30:313–335. doi.org/10.1146/annurev-immunol-020711-075015.
34. Rosas-Ballina M, Olofsson P, Ochani M, Levine Y, Reardon C, et al. Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit. *Science*. {en línea}

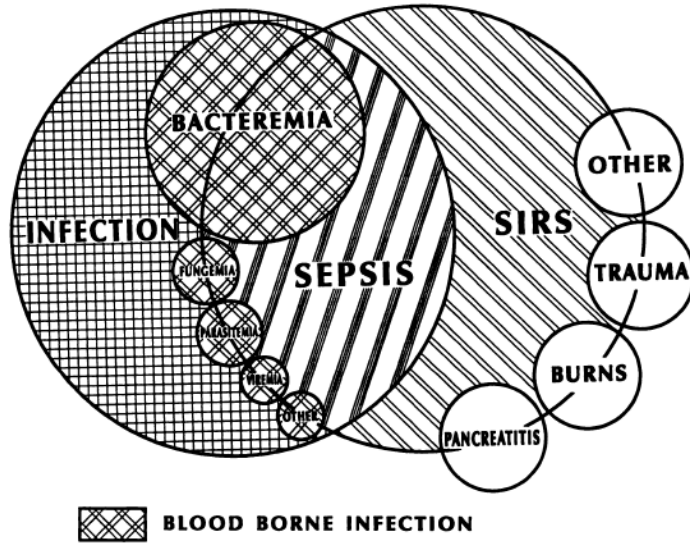
- 2011 octubre {citado el 5/03/2018}; 334(6052) 98–101. DOI: 10.1126/science.1209985.
35. Limaye A, Kirby K, Rubenfeld G, Leisenring W, Bulger E, et al. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *JAMA*. {en línea} 2008 julio {citado el 2/03/2018}; 300(4) 413–422. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2774501/>.
 36. Torgersen C, Moser P, Luckner G, Mayr V, Jochberger S, et al. Macroscopic postmortem findings in 235 surgical intensive care patients with sepsis. *Anesthesia & Analgesia*. {en línea} 2009 junio {citado el 1/03/2018}; 108(6)1841–1847. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19448210>.
 37. Boomer J, To K, Chang K, Takasu O, Osborne D, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA*. {en línea} 2011 diciembre {citado el 19/03/2018}; 306(23) 2594–2605. doi: 10.1001/jama.2011.1829.
 38. Monneret G, Debard A, Venet F, Bohe J, Hequet O, et al. Marked elevation of human circulating CD4+CD25+ regulatory T cells in sepsis-induced immunoparalysis. *Critical Care Medicine*. {en línea} 2003 julio. {citado el 4/02/2018}; 31(7) 2068–2071. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12847405>.
 39. Venet F, Chung C, Kherouf H, Geeraert A, Malcus C, et al. Increased circulating regulatory T cells (CD4+CD25+CD127–) contribute to lymphocyte anergy in septic shock patients. *Intensive Care Medicine*. {en línea} 2008. {citado el 29/03/2018}; 35(4) 678–686. DOI 10.1007/s00134-008-1337-8.
 40. Hotchkiss R, Tinsley K, Swanson P, Schmiegel R, Hui J, et al. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T lymphocytes in humans. *The Journal of Immunology*. {en línea} 2001. {citado el 2/05/2018}; 166(11) 6952–6963. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.11.6952>.
 41. Hotchkiss R, Tinsley K, Swanson P, Grayson M, Karl I, et al. Depletion of dendritic cells, but not macrophages, in patients with sepsis. *The Journal of Immunology*. {en línea} 2002. 168(5) 2493–2500. DOI: 10.4049/jimmunol.168.5.2493.
 42. Hotchkiss R, Swanson P, Freeman B, Tinsley K, Cobb J, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med*. {en línea} 1999 {citado el 29/03/2018}; 27(7) 1230–1251. DOI: 10.1097/00003246-199907000-00002.
 43. Carson W, Cavassani K, Dou Y, Kunkel S. Epigenetic regulation of immune cell functions during post-septic immunosuppression. *Epigenetics*. {en línea} 2011 {citado el 9/06/2018}; 6(3) 273–283. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3092675/>.
 44. Goldenberg N, Steinberg B, Slutsky A, Lee W. Broken barriers: a new take on sepsis pathogenesis. *Science Translational Medicine*. {en línea} 2011. {citado el 20/03/2018}; 3(88) 1-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21697528>.

45. Mantzaris K, Tsolaki V, Zakyntinos E. Role of Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis and potencial therapies. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. {en línea} 2017. {citado el 19/03/2018}; 2017: 1-10. doi.org/10.1155/2017/5985209.
46. László I, Trásy D, Molnár Z, Fazakas J. Sepsis: From Pathophysiology to Individualized Patient Care. *Journal of Immunology Research*. {en línea} 2015. {citado el 1/06/2018}; 2015:1-13. doi.org/10.1155/2015/510436.
47. Cavillon J, Adrie C, Fitting C, Adib-Conquy M. Reprogramming of circulatory cells in sepsis and SIRS. *Journal of Endotoxin Research*. {en línea} 2005. {citado el 1/08/2018}; 11(5) 311–320. Disponible en: <http://ini.sagepub.com/content/11/5/311>.
48. Adib-Conquy M, Cavillon J. Compensatory anti-inflammatory response syndrome. *Thrombosis and Haemostasis*. {en línea} 2009. {citado el 1/09/2018}; 101(1):36–47. DOI: 10.1160/TH08-07-0421.
49. Nakayamada S, Takahashi H, Kanno Y, O'Shea J. Helper T cell diversity and plasticity. *Current Opinion in Immunology*. {en línea} 2012. {citado el 11/09/2018}; 24(3) 297–302. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22341735>.
50. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Medicine*. {en línea} 1996. {citado el 3/03/2018}; 22(7) 707–710. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8844239>.
51. Prescott HC, Angus DC. Enhancing Recovery From Sepsis. *JAMA*. {en línea} 2018. {citado el 1/03/2019};319(1) 62–75. doi:10.1001/jama.2017.17687.
52. Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, et al. Global Regional and national causes of child mortality in 200-13, with projections to inform post 2015 priorities: an updated systematic analysis. *The Lancet*. {en línea} 2015. {citado el 13/04/2018} 385(9966) 430-440. doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61698-6.
53. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog C, Tsaganos T, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. {en línea} 2016. {citado el 9/04/2018};193(3) 259–272. doi: 10.1164/rccm.201504-0781OC.
54. Angus DC, Van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *The New England Journal of Medicine*. {en línea} 2013. {citado el 2/04/2019}; 369(9) 840–851. DOI: 10.1056/NEJMra1208623.
55. Campos-Miñoa S, Sasbón J y B. von Dessauer. Los cuidados intensivos pediátricos en Latinoamérica. *Medicina Intensiva*. {en línea} 2012. {citado el 2/06/2019};36(1) 3-10. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/medinte/v36n1/original1.pdf>.

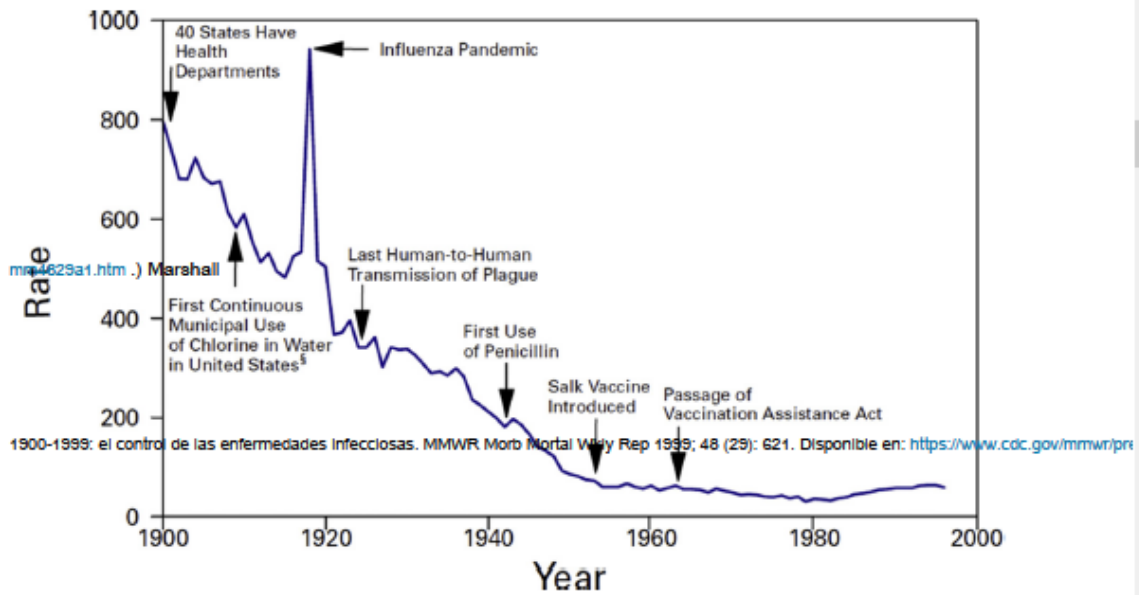
Anexo No. 2 Escala pediátrica SOFA (valoración secuencial orgánico de fallo en pediatría (10))

Variables	0	1	2	3	4	Total
Respiración						
PaO ₂ /FiO ₂	≥ 400	300-399	200-299	100-199 con soporte respiratorio 148-220 con soporte respiratorio	<100 con soporte respiratorio <148 con soporte respiratorio	
SpO ₂ /FiO ₂	≥292	264-291	221-264			
Coagulación						
Plaquetas 10 ³ /mm ³	≥150	100-149	50-99	20-49	<20	
Hígado						
Bilirrubinas mg/dl	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	≥12	
Cardiovascular						
Presión Arterial Media o uso de drogas vasoactivas en infusión, mmHg o mcg/kg/min						
<1 mes						
1-11 meses						
12-23 meses						
24-59 meses	≥46	<46	Dopamina a <5 o dobutamina a cualquier dosis	Dopamina >5 o epinefrina ≤0.1 o norepinefrina ≤0.1	Dopamina >15 o epinefrina >0.1 o norepinefrina >0.1	
60-143 meses	≥55	<55				
144-216 meses	≥60	<60				
>216 meses	≥62	<62				
	≥65	<65				
	≥67	<67				
	≥70	<70				
Sistema Nervioso Central						
Escala de Glasgow modificada	15	13-14	10-12	6-9	<6	

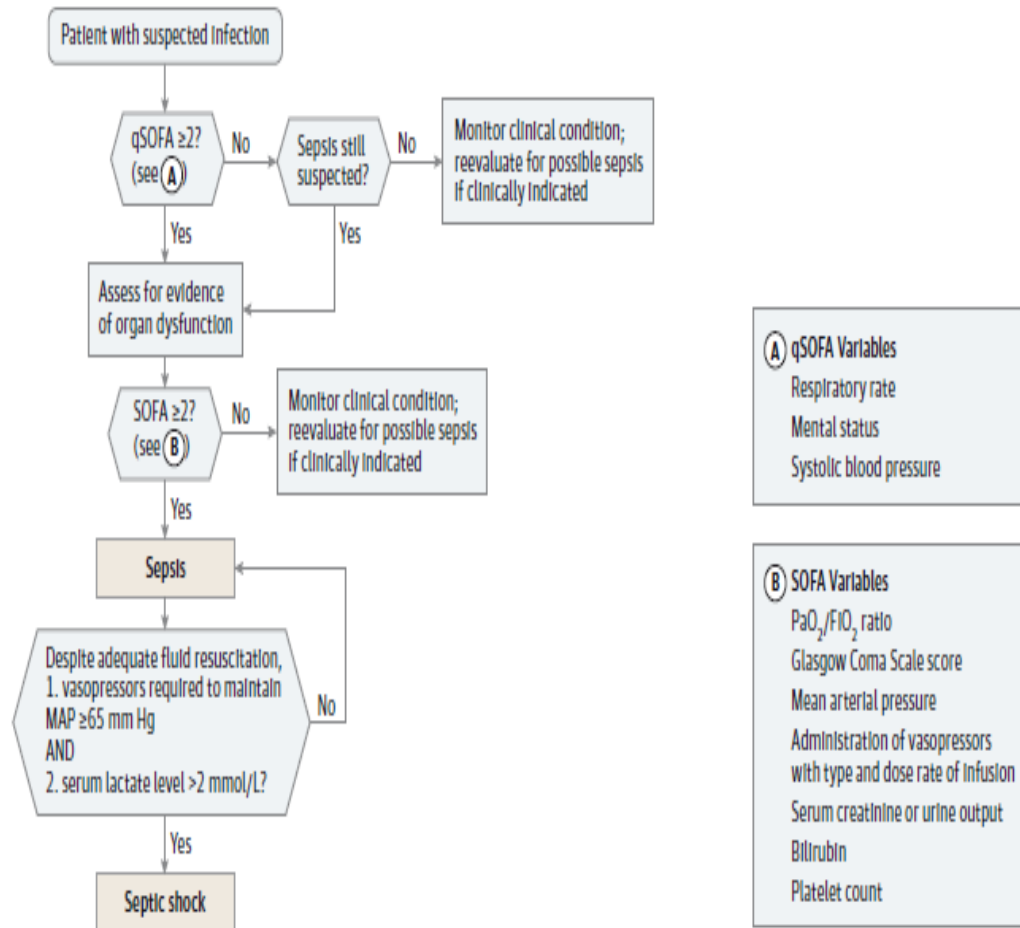
Anexo No. 3 Relación entre Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS), sepsis e infección. SCCM. Definiciones para sepsis y fallo de órganos y las directrices para el uso de terapias innovadoras en la sepsis. Chest 1992; 101:1644-55). (6)



Anexo No. 4 Tasa bruta de mortalidad por enfermedades infecciosas, Estados Unidos 1900-1996. (6)



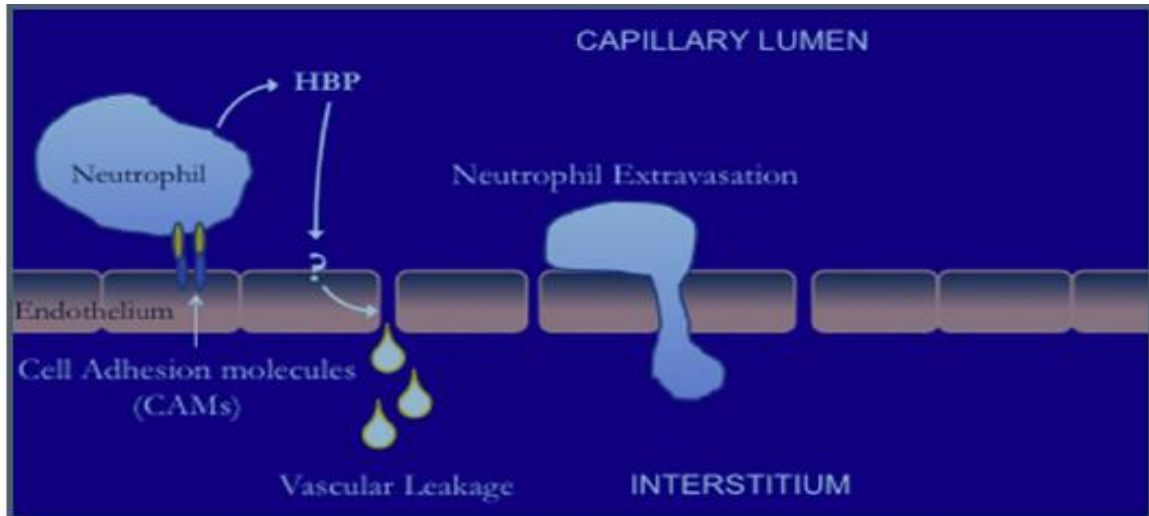
Anexo No. 5 Operacionalización de los criterios clínicos que identifican a los pacientes con Sepsis y Choque séptico.



The baseline Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment (SOFA) score should be assumed to be zero unless the patient is known to have preexisting (acute or chronic) organ dysfunction before the onset of infection. qSOFA indicates quick SOFA; MAP, mean arterial pressure.

Fuente: The Third International Consensus Definitions

Anexo No. 6 Fisiopatología de Choque Séptico



La proteína de unión a heparina (HBP) se libera de los neutrófilos después de la estimulación bacteriana, se une a los receptores (aún no identificados) y aumenta la permeabilidad de las células endoteliales causando una fuga vascular de líquido desde el lumen capilar al intersticio. (18)

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada "CORRELACION DEL PUNTAJE PSOFA EN SEPSIS Y CHOQUE SÉPTICO" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.