



**UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS "DR. ENRIQUE
ORTEGA MOREIRA"**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA LA OBTENCIÓN
DEL TÍTULO DE MÉDICO**

TÍTULO:

**"SOFA pediátrico al ingreso a unidad de cuidados
intensivos como predictor de mortalidad en pacientes
con sepsis del Hospital Roberto Gilbert durante el año
2017"**

ALUMNO: JONATHAN XAVIER PÉREZ GÓMEZ

CÓDIGO ESTUDIANTIL: 2012100868

TUTOR: DRA. VERÓNICA IDROVO

SAMBORONDÓN, SEPTIEMBRE DEL 2019

Dedicatoria:

Este trabajo de investigación lo dedico a mis abuelos María Piedad Espinoza y Maximiliano Pérez, por ser siempre una luz en mi camino y darme la oportunidad , el ánimo y sobre todo, el ejemplo, para llegar cada día más lejos en mi vida personal y profesional. Ya que sin ellos nada de esto sería posible.

A mi familia, incluyendo a mis padres Tania Gómez e Iván Pérez por su apoyo incondicional durante todos estos años de carrera. A todos y cada uno de mis hermanos, mi tía Jackeline Pérez y sobrinos que me acompañaron en el largo camino. Y a mis amigos que de una u otra manera aportaron a mi crecimiento y en cada aspecto importante de mi vida.

A todos los médicos que durante la carrera supieron aportar con su experiencia y conocimientos a mi formación. Especialmente, al Dr. Miguel Ángel Flor Rodríguez que ha sido mi guía y mi ejemplo a seguir en el ejercicio de esta noble profesión.

Agradecimientos

En primera instancia agradezco a los tutores, doctores y profesores, que contribuyeron a mi formación con el fin de hacer posible la realización de este trabajo de investigación.

A mi tutora del trabajo titulación, la dra Verónica Idrovo Alvarado, por su guía durante el proceso, el aporte de su experiencia y su conocimiento para hacer de este, un trabajo que cumpla con todos los estándares que requiere.

Finalmente, a la Junta de Beneficencia de Guayaquil y en especial al Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde por permitirme ingresar a su institución y acceder a la información necesaria para llevar a cabo esta tarea.

ÍNDICE DE TABLAS	5
ÍNDICE DE GRÁFICOS	5
INTRODUCCIÓN	6
CAPÍTULO I	7
Antecedentes científicos	7
Planteamiento del problema	9
Justificación	11
Objetivos	11
Objetivo general:	12
Objetivos específicos:	12
Hipótesis o pregunta de investigación	12
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	12
Aspectos teóricos	12
Sepsis pediátrica	12
Definición	13
Etiología	14
Fisiopatología	16
Clínica	19
Diagnóstico	21
Tratamiento	22
Daño orgánico relacionado a sepsis	24
Herramientas para la evaluación del daño orgánico relacionado a sepsis	25
Score SOFA y qSOFA	27
Validación del score SOFA	29
SOFA score como predictor de mortalidad en sepsis	30
Score SOFA en población pediátrica	31
Mapa conceptual	35
Aspectos legales	35
Constitución de la República del Ecuador	35
Reglamento para la aprobación, monitoreo, seguimiento, evaluación de los proyectos de investigación	37
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	38
Diseño de la investigación	38
Población y muestra	38
Operacionalización de variables	39
Instrumentos, herramientas y procedimientos de investigación	40

Aspectos éticos y legales	41
Cronograma, recursos y presupuesto	42
Cronograma	42
Recursos humanos	42
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	43
Análisis descriptivo	43
Mortalidad asociada a sepsis	43
Determinación del punto de corte del SOFA pediátrico	47
Valor predictivo del SOFA pediátrico en mortalidad intrahospitalaria	49
Discusión	51
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	54
BIBLIOGRAFÍA	55
Referencias bibliográficas	55

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) pediátrico adaptado por Matics & Sanchez-Pinto

Tabla 2. Operacionalización de variables

Tabla 3. Características de los pacientes ingresados en UCI pediátrica del Hospital Roberto Gilbert con diagnóstico de sepsis durante el año 2017

Tabla 4. Distribución de pacientes vivos y fallecidos de acuerdo al grupo etéreo

Tabla 5. Coordenadas de la curva COR del SOFA pediátrico

Tabla 6. Pacientes clasificados de acuerdo al valor de SOFA al ingreso a UCI y condición de egreso

Tabla 7. Valor diagnóstico del SOFA pediátrico al ingreso a UCI para la predicción de mortalidad intrahospitalaria

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribución de pacientes según el puntaje de pSOFA al ingreso a UCI

Gráfico 2. Mortalidad según el puntaje de pSOFA obtenido al ingreso a UCI

Gráfico 3. Curva COR del SOFA pediátrico al ingreso a UCI con respecto a la predicción de mortalidad en pacientes con sepsis

INTRODUCCIÓN

La sepsis en pediatría es un tema de gran importancia debido a que se asocia a un alto índice de morbilidad y mortalidad. El estudio SPROUT sobre incidencia y resultados en sepsis pediátrica publicado en 2015 sugiere una mortalidad del 25% en pacientes con sepsis severa. Este último valor demostró ser variable en dependencia de la región y condiciones de los centros incluidos en el estudio (1).

La definición de sepsis es un concepto básico para el diagnóstico, el cual ha sido modificado en varias ocasiones durante las últimas décadas. En 2016, el consenso Sepsis-3, elaboró una nueva definición de sepsis que incluye la detección de disfunción orgánica mediante el uso del SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score. El SOFA score, diseñado originalmente para adultos, ha sido recientemente adaptado para su uso en la población pediátrica por Matics et. al (2).

El SOFA en adultos ha demostrado utilidad no solo en el diagnóstico sino también en el pronóstico de mortalidad de pacientes con sepsis. Sin embargo, su capacidad predictiva en niños requiere más evaluación como lo sugiere Schlapbach et al. (3) en su estudio publicado utilizando bases de datos de Australia y Nueva Zelanda.

El objetivo del presente estudio es obtener datos acerca de la mortalidad asociada a sepsis y evaluar por primera vez la capacidad predictiva de la adaptación pediátrica del SOFA score en nuestra población. Se graficó una curva COR utilizando los valores calculados de SOFA al ingreso a la unidad de cuidados intensivos pediátricos versus la mortalidad. Utilizando el punto de corte obtenido de este gráfico se calcularon la sensibilidad, especificidad, valores predictivos e índices de verosimilitud correspondientes.

1. CAPÍTULO I

1.1. Antecedentes científicos

En 1992 fue publicado el primer consenso internacional para la definición de la sepsis y el daño orgánico. Según esta primera definición la sepsis era parte de la respuesta inmunitaria normal contra la invasión de un microorganismo manifestada como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS, en inglés) (4). El SIRS puede aparecer en otras circunstancias, tales como trauma múltiple, daño tisular o pancreatitis, por lo cual se decidió limitar el término sepsis al SIRS que aparecía únicamente en el contexto de una infección confirmada. Además, se presentó el síndrome de disfunción orgánica múltiple (MODS, en inglés) como un patrón de múltiples síntomas y signos progresivos que aparecen a raíz del SIRS, lo cual caracteriza el cuadro conocido como "sepsis severa" (5).

Esta primera definición fue ratificada en una segunda publicación realizada en el año 2003 conocida con el nombre de Sepsis-2. Sin embargo, dada la experiencia obtenida del desempeño de los criterios de 1992, la misma guía indica que hasta el momento estos podían ser utilizados únicamente como una ayuda para la toma de decisiones y no como una condición definitiva debido a que carecían de la suficiente sensibilidad y especificidad (6). En esta publicación se recomienda por primera vez el uso del score de SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) como una herramienta objetiva para determinar el daño orgánico en la sepsis severa. Posteriormente este score pasaría a formar parte de la definición de sepsis tras demostrar gran utilidad para discriminar a los pacientes con mayor riesgo de mortalidad (7).

Durante los años posteriores al consenso de Sepsis-2 se realizaron numerosos ensayos clínicos relacionados al manejo de la sepsis y el shock séptico, los cuales demostraron la importancia del daño orgánico más allá de la respuesta inflamatoria al momento de realizar el diagnóstico (8). Por ejemplo, en 2015 Kaukonen llevó a cabo un estudio con más de 100.000 pacientes diagnosticados con sepsis severa, entre los cuales cerca del 20% desarrollaron disfunción orgánica sin cumplir los 2 o más criterios necesarios para clasificar el SIRS, estos pacientes presentaron un considerable índice de mortalidad (9).

El daño orgánico en sepsis se produce por numerosos mecanismos asociados principalmente a la liberación de mediadores proinflamatorios que afectan a los órganos de forma tanto directa como indirecta, por medio de trastornos en la oxigenación tisular y cambios en la microvasculatura (10). La disfunción orgánica compromete a varios órganos entre los cuales se destacan el sistema cardiovascular, tracto gastrointestinal, sistema nervioso central, aparato pulmonar, hígado, médula ósea y el aparato renal (11). Por lo cual se presentan un alto número de manifestaciones que pueden variar desde los trastornos de la oxigenación tisular hasta el colapso circulatorio (12).

Debido al rol fundamental que desempeña la disfunción orgánica en la fisiopatología de la sepsis Singer publicó en 2016 el último consenso internacional sobre la definición de sepsis. En esta nueva definición se elimina el criterio de SIRS y se reemplaza por la detección del daño orgánico mediante el uso del SOFA como herramienta para diagnosticar y predecir el desenlace de los pacientes con sepsis (13). Sin embargo los criterios de SOFA únicamente se adaptaron a la población adulta por lo que en el caso de la sepsis pediátrica aún se mantiene la definición previa establecida en el año 2005 en base al Sepsis-2 (14).

1.2. Planteamiento del problema

La sepsis pediátrica representa un problema con alta prevalencia a nivel mundial y mayor aún en regiones como África y América del Sur. El estudio SPROUT publicado en 2015 representa la evidencia más reciente en cuanto a la prevalencia, desenlaces y terapias en sepsis pediátrica a nivel global. Según este trabajo la prevalencia de sepsis severa a nivel mundial es de aproximadamente el 8% y su mortalidad se calcula cerca del 25%. Las dos regiones con mayor prevalencia fueron África con 23.1% seguido de Sudamérica con 16.3% de los casos reportados de sepsis (1). Un estudio llevado a cabo en Colombia entre los años 2009 y 2010 calculó que de entre 1.051 pacientes incluidos cerca del 25% fueron ingresados con diagnóstico de sepsis severa y a un 47.9% se los catalogó al ingreso como shock séptico, con una mortalidad asociada de 5.5% y 34% respectivamente (15).

La definición actual de sepsis en pediatría proviene del consenso publicado en el año 2005, utilizando el criterio de SIRS, el cual ha sido debatido y reemplazado recientemente, para la población adulta, con el fin darle mayor importancia al daño orgánico que a la respuesta inflamatoria sistémica. Para aplicar esta nueva definición a la sepsis pediátrica se ha adaptado y validado el SOFA con valores ajustados de acuerdo a la edad (2). Esta herramienta ha permitido detectar la disfunción orgánica de manera temprana y diseñar modelos de predicción con altos niveles de sensibilidad y especificidad (3).

En la población adulta el SOFA ha demostrado ser de mayor utilidad que otros criterios utilizados previamente para predecir el desenlace de los pacientes con sepsis. Un estudio retrospectivo realizado

en Australia y Nueva Zelanda se encontró que un puntaje igual o mayor a 2 en SOFA era más sensible para el diagnóstico de sepsis en comparación al uso de 2 o más criterios del SIRS, además, un cambio de 2 o más puntos en comparación al SOFA de inicio predecía más eficazmente la mortalidad intrahospitalaria (16). En un trabajo realizado en el hospital Teodoro Maldonado Carbo de Guayaquil se halló que el SOFA a las 96 horas de ingreso a UCI presentaba una sensibilidad del 79% y especificidad del 81% para el pronóstico de mortalidad, lo cual mostraba un alto grado de correlación con lo reportado por otros autores (17).

Modelos previamente utilizados en pediatría para la predicción de mortalidad basados en la disfunción orgánica incluyen los scores PRISM III (Pediatric Risk of Mortality) y PELOD (Pediatric Logistic Organ Dysfunction). En una comparación publicada en 2017 de ambos modelos estos demostraron una sensibilidad de 70.2% para el PELOD y 63.8% para el PRISM III con respecto a la mortalidad, utilizando como punto de corte un score mayor o igual a 13 y mayor o igual a 20 respectivamente (18). Por otro lado el SOFA calculado durante las primeras 24 horas ha demostrado una sensibilidad del 92.1%, especificidad del 26.9% y un valor predictivo negativo del 98.1% utilizando un punto de corte de mayor o igual a 2 (3).

La eficacia de los modelos predictivos de mortalidad en sepsis es variable dependiendo de numerosos factores como lo son la población analizada, la disponibilidad de tecnología para el diagnóstico y tratamiento, las distintas conductas terapéuticas llevadas a cabo en los centros de salud (19). Por lo que, entre sus recomendaciones, tanto Matics como Schlapbach resaltan la importancia de evaluar el desempeño de dichas herramientas en diferentes escenarios, similar a lo realizado hasta ahora con el SOFA en adultos (2,3).

1.3. Justificación

El presente tema de investigación se incluye en el área de "Infecciones Comunes" dentro de las líneas de investigación definidas por el Ministerio de Salud Pública. Las principales causas de sepsis corresponden a las infecciones de vías respiratorias inferiores e infecciones gastrointestinales (20). La neumonía y la sepsis del recién nacido corresponden a la segunda y tercera causa más frecuente de mortalidad infantil en el año 2016, representando el 5,8% y 5,65% respectivamente (21). Un estudio prospectivo, llevado a cabo en el año 2015 con datos de 26 países en diferentes continentes, encontró una prevalencia de sepsis pediátrica de alrededor del 8% dentro del área de cuidados intensivos pediátricos. La mortalidad asociada a esta condición se calculó cercana al 25% y en el 40% de los casos el foco infeccioso primario fue el aparato respiratorio (1).

El Hospital Roberto Gilbert de la ciudad de Guayaquil fue elegido para realizar la presente investigación debido a que se trata de un centro de referencia a nivel regional para pacientes pediátricos. Esto le confiere una alta tasa de ingresos de pacientes con patologías severas tales como sepsis pediátrica, ya sean estos ingresados de manera directa como derivados de otras unidades de salud.

1.4. Objetivos

1.4.1. Objetivo general:

- Evaluar la utilidad del SOFA pediátrico al ingreso a la unidad de cuidados intensivos para la predicción de mortalidad en pacientes con sepsis.

1.4.2. Objetivos específicos:

- Estimar la tasa de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con sepsis en el Hospital Roberto Gilbert durante el año 2017.
- Establecer el punto de corte del SOFA pediátrico para predicción de mortalidad.
- Calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, del SOFA pediátrico al ingreso, en relación a la mortalidad por sepsis.

1.5. Hipótesis o pregunta de investigación

- El score de SOFA pediátrico calculado al ingreso a la unidad de cuidados intensivos permite estimar el riesgo de mortalidad en pacientes con sepsis del Hospital Roberto Gilbert.

2. CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. Aspectos teóricos

2.1.1. Sepsis pediátrica

2.1.1.1. Definición

La definición de sepsis ha sido sujeto cambios que han reflejado los numerosos avances en cuanto al conocimiento relacionado a esta condición. La primera definición formal de sepsis se dió en el año de 1992

por el *American College of Chest Physicians* (ACCP) y la *Society for Critical Care Medicine* (SCCM), los cuales además de esto también publicaron los primeros criterios del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS, por sus siglas en inglés), sepsis severa, shock séptico, hipotensión inducida por sepsis y el síndrome de disfunción orgánica múltiple. De acuerdo a este panel el término sepsis se refiere a la respuesta sistémica provocada por una infección, siendo esta última la invasión de tejidos normalmente estériles por microorganismos viables (4).

Este primer concepto de sepsis produjo confusión ya que al ser una respuesta generada por el organismo su efecto tenía que ser principalmente beneficioso, lo cual no siempre se cumplía. Debido a esto, el mismo consenso acuñó el término de "sepsis severa", mediante el cual se describe la asociación de sepsis con disfunción orgánica, para distinguir aquellos casos en los que dicha respuesta sistémica producía efectos negativos. Finalmente, en los casos en los que la sepsis se acompaña de hipotensión y alteración de la capacidad de oxigenación tisular se instituyó el término de "shock séptico" (5).

En la actualidad el concepto vigente de sepsis en pediatría se basa en el consenso internacional de sepsis pediátrica publicado en el año 2005. De acuerdo a esto la sepsis se define como "SIRS en presencia de, o como resultado de, una infección sospechada o comprobada" (14). Sin embargo este concepto ha sido ampliamente criticado dada la inespecificidad del término SIRS, ya que sus criterios toman en cuenta cambios en la temperatura, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y la fórmula leucocitaria, que pueden ocurrir por muchas otras causas además de una infección. Estudios adicionales mostraron que en cerca del 12% de los pacientes adultos ingresados en unidad de cuidados intensivos (UCI) el daño orgánico asociado a sepsis se establecía aún

cuando no se cumplía el criterio de SIRS y este mismo grupo de pacientes presentaba un índice de mortalidad considerable (22).

Debido a las limitaciones asociadas a la anterior definición y a la nueva evidencia presentada sobre la fisiopatología de la sepsis, en el año 2016 la SCCM junto con la *European Society of Intensive Care Medicine* publicaron el nuevo consenso llamado "Sepsis-3" donde se redefine a la sepsis como "una disfunción orgánica que pone en peligro la vida y se produce a raíz de una respuesta mal regulada del organismo a una infección". Adicionalmente, se eliminó el término de sepsis severa argumentando que este era redundante dada la nueva definición y se concluyó que el término "shock séptico" describe a un subgrupo de pacientes con sepsis en los cuales se presenta un grado profundo de anormalidades circulatorias, metabólicas y celulares, que generan una mortalidad elevada en comparación a la sepsis sola (13). Sin embargo, esta definición actualmente puede ser utilizada únicamente en pacientes adultos.

2.1.1.2. Etiología

La determinación del agente causal de un cuadro séptico representa un reto debido a que los cultivos suelen aportar esta información en menos de la mitad de los pacientes. Un estudio que analizó los datos obtenidos entre 1995 y 2005 en 7 diferentes estados de Estados Unidos mostró una disminución en el índice de detección del microorganismo infectante, de 42.9% en 1995 hasta el 29.7% en 2005, en los casos de sepsis severa (23). Otro estudio multicéntrico llevado a cabo en Colombia confirma los bajos niveles de detección del agente causal con un índice del 48.5% en un total de 1051 casos de 19 unidades de cuidados intensivos pediátricos y además sugiere posibles explicaciones

para esto como podrían ser la limitada tecnología, la falta de pruebas moleculares o el uso previo de tratamiento antimicrobiano frecuente en estos pacientes (15).

El microorganismo predominante en los casos de sepsis varía en dependencia de numerosos factores como el sitio de infección, la edad del paciente, la epidemiología local, el estado de vacunación de la población, entre otros. En el caso de la sepsis neonatal un estudio realizado en un hospital de Guadalajara entre 2013 y 2014 halló una alta frecuencia de infección por enterobacterias en especial *Klebsiella pneumoniae* tanto en los casos de sepsis neonatal temprana como tardía, seguidas por estreptococos en el caso de la sepsis temprana y estafilococos en la sepsis neonatal tardía (24). Este resultado contrasta con lo demostrado en países desarrollados donde el principal agente causal en estos casos suelen ser los estreptococos del grupo B.

En cuanto a la sepsis pediátrica no neonatal los microorganismos más frecuentes han variado desde el inicio de la campaña global de vacunación contra el *Streptococcus pneumoniae* (25). Según el estudio de Hartman en Estados Unidos el principal agente causal identificado fue el *Staphylococcus aureus* seguido por las infecciones por hongos, las segundas siendo más comunes en pacientes con comorbilidades tales como cáncer o condiciones de inmunosupresión (23). Este resultado concuerda con lo demostrado por Jaramillo en Colombia donde el *Staphylococcus aureus* encabeza la lista siendo detectado en 15.8% de los casos, seguido por enterobacterias como *Klebsiella* y *Escherichia coli*. En este último estudio se identificó como los focos sépticos más frecuentes el tracto respiratorio seguido por las infecciones intraabdominales (15).

2.1.1.3. Fisiopatología

La respuesta inmunitaria normal de un individuo es un proceso complejo y ampliamente regulado. La secuencia de eventos inicia cuando se produce el reconocimiento del agente ofensivo por medio de los receptores de reconocimiento de patrón (PRRs), los cuales se activan mediante la unión de los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) o también de moléculas endógenas conocidas como alarminas o patrones moleculares asociados a daño (DAMPs). Los PAMPs corresponden a componentes de los microorganismos que entran en contacto con distintos tipos de receptores como los receptores de tipo toll (TLRs), entre otros. Los DAMPs se liberan en cuanto una célula del organismo sufre algún tipo de daño. La activación de los PRRs produce una cascada de reacciones que involucran la liberación de citocinas proinflamatorias como el TNF α , la interleucina 1, ICAM-1, VCAM-1 y óxido nítrico. Finalmente, estos componentes inducen la activación de distintos tipos de células del sistema inmunitario las cuales responden produciendo inflamación y eliminando al microorganismo mediante distintas formas (26).

La regulación de la respuesta inmunitaria se da gracias al balance entre los mediadores proinflamatorios y las moléculas antiinflamatorias endógenas. Ciertas citoquinas inhiben la producción del TNF α y la interleucina 1 con la finalidad de atenuar la respuesta inflamatoria y evitar que esta provoque daño a nivel de los tejidos. Como ejemplos de estas citoquinas tenemos a la interleucina 10 cuya función es principalmente la de controlar la respuesta inmunitaria innata, o la TGF beta que se encarga de promover la cicatrización y controlar principalmente la respuesta inmunitaria de tipo adaptativo (26).

La sepsis se produce cuando la liberación de mediadores proinflamatorios sobrepasa la capacidad del organismo de mantener controlada la respuesta y esta última se vuelve generalizada. Cuando este fenómeno se origina de una causa no infecciosa se lo conoce con el nombre de SIRS. Es decir que la sepsis se podría conceptualizar como una inflamación intravascular maligna, debido a que no se encuentra regulada, se extiende a través de la sangre gracias a mediadores solubles y representa una exageración de la respuesta inflamatoria normal (27).

A nivel de órganos y tejidos la sepsis repercute sobre varios órganos y sistemas incluyendo el sistema cardiovascular, respiratorio, renal, nervioso, hematológico y hepático. Las repercusiones a nivel cardiovascular pueden variar dependiendo de la severidad, la mayoría de los pacientes con sepsis presentan un gasto cardíaco normal o elevado con una disminución de la resistencia vascular periférica, este fenómeno sumado a una disfunción en la extracción normal de oxígeno por parte de los tejidos es lo que conduce a la elevación del lactato presente en los pacientes que desarrollan shock séptico (28).

Las alteraciones vasculares en la sepsis afectan a la microcirculación provocando una disrupción en las barreras epiteliales tanto pulmonar como gastrointestinal, siendo la primera una pieza clave en la disfunción multiorgánica asociada a la sepsis. Mientras que en el caso de la barrera gastrointestinal se produce una elevada translocación bacteriana que desencadena un ciclo permanente de amplificación de la respuesta inflamatoria. Cuando se ve afectada la microcirculación hepática el hígado pierde la capacidad de eliminar la bilirrubina causando colestasis, entre otras funciones importantes como el transporte y procesamiento de los antígenos que cruzan la barrera gastrointestinal (27).

Otros sistemas afectados durante el proceso son el aparato renal y el sistema nervioso central. En cuanto a aparato renal se pensaba que se afectaba debido a los cambios en su perfusión, sin embargo en la actualidad la evidencia indica que más que un deterioro por isquemia, la injuria renal aguda en pacientes sépticos se trata de un proceso complejo de disfunción microvascular y tubular inducida por citoquinas. El sistema nervioso central, más allá de ser afectado por la sepsis, juega un rol importante en su fisiopatología ya que se ha logrado observar principalmente en modelos animales que existe un aumento del tono vagal que busca atenuar las señales transmitidas por las citoquinas proinflamatorias (28).

Debido al compromiso multiorgánico, las consecuencias de la sepsis incluyen entidades como el síndrome de distrés respiratorio agudo, encefalopatía y delirio, distorsión de la barrera intestinal y deterioro del estado nutricional, y una disfunción del sistema inmunitario que deja al huésped con una alta probabilidad de reinfección por microorganismos menos patogénicos (26).

En cuanto al shock séptico existe una interacción de procesos de vasodilatación, incremento de la permeabilidad vascular, hipovolemia y disfunción ventricular. La primera explicada anteriormente y producida principalmente por dos mecanismos que son la liberación incrementada de óxido nítrico junto con la síntesis de prostaciclina. El daño vascular debido a los cambios producidos en las células endoteliales que aumenta la permeabilidad al mismo tiempo que se ve aumentada la presión hidrostática por el incremento en el gasto cardíaco y termina provocando edema y finalmente disfunción orgánica debido al trastorno en la difusión de oxígeno hacia los órganos. La hipovolemia casi siempre está presente debido a pérdidas sensibles (diarrea y/o vómito) como por el aumento de

las pérdidas insensibles (fiebre y taquipnea). Finalmente, se cree que la disfunción miocárdica se debe a la respuesta de los cardiomiocitos a la liberación de moléculas proinflamatorias como ICAM 1 las cuales parecen tener un efecto depresor de la contractilidad ventricular (29).

2.1.1.4. Clínica

Las manifestaciones clínicas de los pacientes pediátricos con sepsis dependen de numerosos factores tales como el foco infeccioso primario, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, el grado de disfunción orgánica y la presencia o no de shock séptico (30).

Dentro del examen físico los pacientes pediátricos con sepsis pueden presentar petequias o púrpuras (especialmente aquellos con shock séptico), fiebre, tos y manifestaciones asociadas a una infección subyacente como pueden ser diarrea y dolor abdominal en el caso de infecciones gastrointestinales, dificultad respiratoria en los casos de neumonía, alteraciones del estado de conciencia y rigidez de nuca cuando existe neuroinfección, entre otros (31). La confirmación del sitio de infección se puede probar mediante el uso de cultivos o pruebas moleculares, aunque estos resultados no suelen estar disponibles durante las fases iniciales del tratamiento .

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en pediatría se identifica como la presencia de anormalidades en la temperatura (ya sea esta hipotermia o hipertermia) o un conteo leucocitario anormal de acuerdo a la edad del paciente, sumado a uno o más de los siguientes criterios: taquicardia, bradicardia, requerimiento de ventilación mecánica o distrés respiratorio (22). Sin embargo se ha demostrado que en cerca del

50% de los casos no se reúnen todos los criterios para definir la presencia de SIRS, sin embargo existe ya daño orgánico relacionado a la sepsis.

Cuando existe evidencia de trastornos de la perfusión tisular y la distribución de oxígeno, ya sea que esta se presente con o sin hipotensión, se considera que el paciente está en fase de shock séptico. Se considera que la hipotensión es un signo tardío de shock especialmente en infantes y escolares, por lo que a pesar de su baja especificidad se prefiere utilizar la taquicardia como indicador de la existencia de shock séptico (31).

En dependencia de las manifestaciones clínicas se ha clasificado el shock en dos tipos: frío y caliente. En el shock frío existe un aumento de la resistencia vascular periférica sumado a una disminución del gasto cardíaco y se caracteriza por un llenado capilar lento (mayor a 2 segundos), disminución de los pulsos periféricos y extremidades frías. Por el contrario, el shock caliente o distributivo se debe a un aumento del gasto cardíaco con disminución de la resistencia vascular periférica, lo cual se manifiesta por un llenado capilar rápido (menor a 1 segundo), pulsos saltones, extremidades calientes y una elevada presión de pulso (por lo general mayor a 40 mmHg en niños mayores y adultos) (30).

Otros hallazgos durante el examen físico pueden aparecer dependiendo del grado de daño orgánico como pueden ser la depresión o falla respiratoria, apariencia tóxica, signos de deshidratación (mucosas secas, ojos hundidos, disminución del volumen urinario, llenado capilar prolongado), edema periférico, trastornos del estado de conciencia (como irritabilidad, ansiedad, confusión, letargo y somnolencia), petequias o púrpuras, entre otros (32).

Dentro de los exámenes de laboratorio que deben solicitarse para un paciente con sepsis constan los siguientes: glucosa plasmática (la hipoglucemia es más común que la hiperglucemia), oximetría de pulso y gases arteriales (acidosis láctica, hiposaturación, hipoxemia), biometría hemática completa (leucocitosis o leucopenia, trombocitosis o trombocitopenia, pueden presentarse), lactato sérico (elevado en casos de shock), electrolitos séricos (sodio, potasio, cloro y fosfato, principalmente), nitrógeno uréico sanguíneo y creatinina sérica, calcio sérico, bilirrubina total y alanina aminotransferasa, tiempos de coagulación, marcadores inflamatorios (proteína C reactiva y procalcitonina, su uso no se recomienda de rutina), uroanálisis y cultivos (hemocultivos, cultivos de orina, entre otros dependiendo del sitio sospechado de infección) (20).

Las pruebas imagenológicas serán necesarias dependiendo de los hallazgos de la historia clínica y el examen físico, si existen datos de hipoxemia, taquicardia, dificultad respiratoria, ruidos respiratorios anómalos, se solicitará una radiografía de tórax que puede revelar la presencia de neumonía o edema pulmonar. El uso de otras modalidades diagnósticas tales como la tomografía computarizada, ultrasonido o resonancia magnética se llevarán a cabo dependiendo de cada caso (22).

2.1.1.5. Diagnóstico

En la actualidad los criterios utilizados para el diagnóstico de sepsis en pediatría son motivo de discusión. Al momento se mantiene vigente la definición de sepsis como la presencia de SIRS sumado a la evidencia o la sospecha de un foco infeccioso (1). En orden de frecuencia las principales infecciones subyacentes suelen ser neumonía, infecciones gastrointestinales, bacteriemias primarias, infecciones de piel y partes

blandas e infecciones del tracto urinario, y de forma menos común infecciones del sistema nervioso central como la meningitis .

El diagnóstico de sepsis es principalmente clínico. Se pensaba que la sepsis seguía un continuo que pasaba de ser sepsis a convertirse en sepsis severa y posteriormente a shock séptico, siendo la sepsis severa caracterizada por la presencia de daño orgánico. Un fuerte cuerpo de evidencia señala que el daño orgánico puede presentarse en ausencia del SIRS, es decir que un paciente puede presentarse con "sepsis severa", sin necesidad de haber llenado criterios diagnósticos para sepsis en primer lugar (20). Debido a esto se realizó el cambio en pacientes adultos de la definición de sepsis con el fin de considerar el daño orgánico como punto focal del diagnóstico de sepsis. La adaptación de este nuevo concepto se encuentra en proceso para la población pediátrica.

2.1.1.6. Tratamiento

El tratamiento de la sepsis y el shock séptico en pacientes pediátricos se divide en varias fases críticas, de entre las cuales la más importante es sin duda el reconocimiento temprano y establecimiento de medidas de soporte vital. Numerosas guías y consensos han sido publicados por distintas sociedades. Las siguientes recomendaciones se basan en el algoritmo de la guía de Soporte Vital Pediátrico Avanzado (PALS, por sus siglas en inglés) (33).

La primera fase del tratamiento debe llevarse a cabo durante los primeros 0 a 5 minutos de admitido el pacientes en los cuales se debe realizar el reconocimiento de los signos de perfusión deficiente, verificar el ABC (vía aérea, ventilación y circulación) y establecer un acceso venoso periférico mediante la colocación de dos vías de grueso calibre o, de no

ser posible, establecer una vía intraósea, Adicionalmente se debe contar con un equipo de monitorización hemodinámica y deben tomarse muestras para realizar los exámenes de laboratorio correspondientes.

La segunda fase se desarrollará durante los 5 y 15 minutos del reconocimiento del cuadro de sepsis o shock séptico. En esta fase se encuentran comprendidos la resucitación mediante el uso de fluidos y la corrección de la glucemia y trastornos hidroelectrolíticos. En cuanto al uso de fluidos se prefiere las soluciones cristaloides isotónicas en dosis de 20 mL/kg en bolo que se pueden repetir hasta 3 veces, seguido del establecimiento de un plan de mantenimiento adecuado. Para el restablecimiento de la glucemia se pueden utilizar soluciones de glucosa al 10% o al 25%, y la hipocalcemia puede ser tratada mediante la administración de gluconato de calcio o cloruro de calcio, en dosis calculadas de acuerdo al peso del paciente.

La tercera fase corresponde al control de la infección, es decir, el inicio de una terapia antibiótica apropiada. Esto dependerá de la sospecha clínica del cuadro infeccioso desencadenante. Como regla general las guías coinciden en que la administración de la primera dosis de antibióticos debe darse dentro de los primeros 60 minutos del reconocimiento del cuadro de sepsis, ya que esto disminuye considerablemente la mortalidad y la estancia hospitalaria, y además debe ser inmediatamente posterior a la toma de los cultivos pertinentes, a no ser que estos se retrasen. Se prefiere una cobertura inicial amplia con posterior desescalamiento dependiendo de los resultados de los cultivos u otros exámenes solicitados. Por lo general la terapia antibiótica se mantendrá por los siguientes 7 a 10 días, o más dependiendo de la respuesta clínica.

En caso de que el paciente presente hipotensión refractaria a la administración de líquidos se considerará el uso de vasopresores tales como dopamina, epinefrina o norepinefrina. Para el uso de vasopresores es importante contar con un acceso venoso central, sin embargo no debe retrasar el inicio de la terapia en casos en los cuales exista dificultad para colocarlo. En caso de que el shock sea refractario al tratamiento o dependiente de vasopresores es importante considerar la presencia de insuficiencia adrenal y administrar hidrocortisona tras haber obtenido una muestra para realizar el diagnóstico mediante la determinación del nivel de cortisol.

Otras terapias que pueden utilizarse en escenarios específicos son la circulación extracorpórea (en casos donde se encuentre comprometido el gasto cardíaco), transfusión de sangre o hemoderivados en caso de que la hemoglobina se encuentre por debajo de 10 g/dL, ventilación mecánica, sedación y analgesia en caso de necesitar ventilación. Se desconoce el beneficio del uso de inmunoglobulina intravenosa sin embargo puede ser considerada su administración.

2.1.2. Daño orgánico relacionado a sepsis

La sepsis es la causa más común del síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM) (34). Por definición, el SDOM es un grupo de signos y síntomas que se producen por un mecanismo común. Esta caracterizado por la falla o disfunción simultánea de varios órganos o sistemas como pueden ser: respiratorio, cardiovascular, neurológico, renal, hematológico y hepático (35). Este síndrome puede ser desencadenado por numerosas condiciones como pueden ser infecciones, trauma, shock, falla hepática, transplantes, entre otros. Es altamente frecuente en

pacientes pediátricos, en especial en aquellos que ingresan a unidades de cuidados intensivos (1).

A partir del primer consenso internacional para la definición de sepsis publicado en 1992, se ha reconocido el daño orgánico como parte del síndrome séptico (4). En el consenso de Sepsis-2 se lo incluyó como un criterio necesario para la definición de sepsis severa, dado el aumento en la mortalidad que producía su presencia (6). Estudios posteriores demostraron que se podía desarrollar incluso antes que el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Debido a esta evidencia en el consenso de Sepsis-3 se lo incluyó como criterio para el diagnóstico de sepsis en pacientes adultos y se eliminó la categoría de sepsis severa (13).

2.1.2.1. Herramientas para la evaluación del daño orgánico relacionado a sepsis

Se han desarrollado numerosas herramientas con el fin de cuantificar el daño orgánico en pacientes con sepsis. Los primeros scores desarrollados para la detección de la disfunción orgánica se publicaron alrededor del año 1985, sin embargo estos simplemente contaban el número de órganos que se consideraban dentro de la categoría de fallo orgánico. Dada la simplicidad de estos scores que ubicaban a cada órgano en dos categorías: funcional y no funcional, se obtenía muy poca información acerca del grado de daño orgánico individual (36).

Posteriormente se empezaron a desarrollar scores que, utilizando parámetros fisiológicos simples, permitieran determinar el estado de cada órgano y los cambios en su función a lo largo del tiempo. El primer score de este tipo se denominó MODS (*multiple organ dysfunction score*) y fue reportado por primera vez en el año de 1995. Los criterios del MODS

incluían parámetros de seis sistemas principales, entre ellos: cardiovascular, respiratorio, hematológico, renal, sistema nervioso central y hepático. Sin embargo, la principal limitación de este sistema fue la utilización de un parámetro conocido como frecuencia cardiaca ajustada a la presión arterial, el cual podía estar normal incluso en aquellos pacientes con falla circulatoria severa (37).

El score de Bruselas fue desarrollado en ese mismo año con el fin de mejorar la detección del daño orgánico medida por el MODS. Para esto se decidió reemplazar el parámetro cardiovascular del MODS por la concentración del lactato sérico y el pH sanguíneo. Sin embargo, a pesar de aumentar la sensibilidad, este parámetro seguía siendo subóptimo dado que la concentración del lactato sérico se eleva únicamente cuando existe shock e hipercapnia, y el pH sanguíneo puede ser alterado por otras causas de acidosis metabólica aparte de la falla circulatoria (38). Finalmente, la Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos (ESICM) publicó el SOFA (*sequential or sepsis-related organ failure assessment*) en 1996, el cual sigue siendo utilizado hasta la actualidad y recientemente ha sido incluido dentro de los criterios diagnósticos de sepsis en adultos (11,13).

En pacientes pediátricos la medición del daño orgánico requiere sus propios parámetros dados los cambios en las variables fisiológicas que ocurren conforme a la edad. Se han diseñado numerosas herramientas que se han ido modificando con el fin de aumentar su exactitud al momento de predecir desenlaces o determinar el grado de daño orgánico (39). Entre estas se describen el P-MODS (*Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score*), PRISM (*Pediatric Risk of Mortality*), PIM (*Pediatric Index of Mortality*), PELOD (*Pediatric Logistic Organ Dysfunction*) y más recientemente el P-SOFA (*Pediatric Sepsis-Related*

Organ Failure Assessment). Los scores más actuales son el PELOD-2, PRISM III y el P-SOFA, que se encuentran en proceso de validación en distintas poblaciones (40).

2.1.2.2. Score SOFA y qSOFA

El score SOFA es una herramienta para la medición objetiva de la disfunción y daño orgánico que forman parte del diagnóstico del síndrome de disfunción orgánica múltiple. Consiste en la evaluación de 6 parámetros fisiológicos entre los cuales se incluyen la función cardiovascular representada como la presión arterial y la necesidad de medicamentos vasoactivos, la función renal mediante la medición de creatinina sérica, la función hepática usando la determinación de bilirrubina sérica, la función respiratoria mediante el cálculo de la relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno (PaO_2/FiO_2), la función hematopoyética expresada mediante el valor de plaquetas y finalmente el estado neurológico valorado mediante la escala de Glasgow (11).

Los puntajes individuales para cada órgano varían entre 0 y 4 dependiendo del grado de disfunción o daño que presente dicho componente. De acuerdo con lo establecido por la ESICM al proponer este sistema de medición los puntajes entre 1 y 2 representan la categoría de disfunción orgánica, mientras que un puntaje entre 3 y 4 va a clasificar a dicho órgano dentro de la categoría de falla orgánica (11).

A partir del año 2016 con la elaboración del nuevo consenso internacional para la definición de sepsis y shock séptico (Sepsis-3) el score SOFA reemplaza al criterio anterior que utilizaba el SIRS como una variable para determinar el diagnóstico de sepsis en un paciente con

infección documentada (5,13). Esto se produce debido a la evidencia de que un número considerable de pacientes presentaba daño orgánico incluso antes de haber cumplido con los criterios de SIRS. Según el consenso Sepsis 3, para cumplir con el diagnóstico de sepsis se requiere la presencia o sospecha de una infección más un puntaje de 2 o más en el score SOFA. Anteriormente, la presencia de daño orgánico en el contexto de sepsis era considerado una entidad distinta conocida como sepsis severa. Término que, en el último consenso, sería eliminado dado que el nuevo criterio lo volvería redundante (13).

Con el fin de simplificar el cálculo del puntaje SOFA se decidió escoger tres variables clínicas, dentro de las 6 originalmente propuestas (13). Las variables elegidas fueron la función respiratoria, cardiovascular y neurológica, debido a su alta correlación con el pronóstico y la facilidad de su determinación (41). Usando estas variables se creó la versión simplificada conocida con el nombre de qSOFA (quick SOFA), sin embargo este nuevo puntaje simplificado cuenta con menor capacidad discriminativa que el score SOFA original, por lo que su uso se ha visto limitado a manera de screening considerando un puntaje de 2 o mayor una indicación para evaluar todos los parámetros del SOFA (42,43).

El score SOFA modificado es una variante de esta herramienta que busca facilitar la determinación del puntaje completo en más escenarios (44). Entre las modificaciones que ha experimentado el score SOFA está el uso del cociente de saturación de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno (SaO_2/FiO_2) como un subrogado de la PaO_2/FiO_2 para definir el parámetro de función respiratoria (45). Este cambio fue realizado con el fin de facilitar su cálculo en escenarios donde sea difícil obtener el valor de PaO_2 de manera oportuna. Otra de estos cambios es la adición del gasto urinario como parámetro para clasificar los grados de fallo orgánico renal,

es decir 3 y 4. A pesar de ser una herramienta más accesible su uso aún no ha sido completamente validado para el diagnóstico de sepsis.

2.1.2.3. Validación del score SOFA

Como se indicó anteriormente, en el año 1996 la Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos propuso por primera vez el score SOFA con la finalidad de describir la disfunción y falla orgánica (11). Para 1998 el mismo grupo publicó el primer artículo donde se demostró la existencia de una correlación entre la variabilidad del SOFA y el resultado clínico de pacientes admitidos en UCI. Entre los datos más remarcables de este estudio se encontró que los puntajes altos en cualquiera de los seis componentes se correlacionaron con un aumento en la mortalidad, la presencia de infección incrementó considerablemente la puntuación que recibía un paciente al ingreso y el aumento del puntaje se dió con más frecuencia en aquellos pacientes que no sobrevivieron durante la estancia hospitalaria en comparación a los que sí lo hicieron (46).

Posteriormente se realizaron numerosos estudios que demostraron la utilidad del score SOFA tanto dentro como fuera del área de cuidados intensivos (47). La mayoría de las investigaciones realizadas comprobaron la capacidad de la herramienta para predecir el desenlace de los pacientes ingresados en UCI mostrando una alta correlación la mortalidad intrahospitalaria, el tiempo de estancia hospitalaria y la cantidad de días en el área de cuidados críticos (48). En un estudio llevado a cabo con 269 pacientes admitidos en UCI desde el departamento de emergencias se demostró la utilidad del puntaje obtenido al ingreso en relación al pronóstico. Para este propósito se utilizaron dos modelos de predicción distintos, uno basado en el puntaje obtenido al ingreso del paciente y otro basado en la variación entre el SOFA de ingreso y el puntaje calculado

durante las primeras 72 horas de la admisión, teniendo este último un área bajo la curva mayor de 0,81 en comparación a 0,75 de sólo el SOFA de ingreso (49).

En los últimos años el uso del score SOFA ha ido más allá que la predicción de mortalidad intrahospitalaria. En un estudio realizado en el año 2014 se evaluó la utilidad de la combinación del score SOFA, junto con el valor de procalcitonina y la albúmina sérica, con el fin de determinar su correlación con la mortalidad durante los 90 días posteriores al alta del área de cuidados intensivos obteniendo como resultado un área bajo la curva de 0,91, es decir una excelente capacidad discriminativa para identificar pacientes con alto riesgo de mortalidad tras el egreso (50). Otros escenarios en los que se ha utilizado el score SOFA incluyen el pronóstico de pacientes politraumatizados, grandes quemados, insuficiencia hepática aguda, entre otros (51–53).

2.1.2.4. SOFA score como predictor de mortalidad en sepsis

El uso de herramientas para medir el compromiso orgánico en sepsis responde a la necesidad de predecir el riesgo de mortalidad asociado a ese episodio. Con este propósito el SOFA ha sido probado en numerosos escenarios y utilizando distintos modelos que han buscado aumentar su capacidad discriminativa entre pacientes con alto y bajo riesgo de mortalidad (41). Estos modelos han incluido la evaluación de los valores de SOFA al ingreso, la variabilidad del SOFA entre el ingreso y durante las primeras 48 a 72 horas de internación, la mayor puntuación obtenida durante toda la estancia hospitalaria y el promedio de SOFA obtenido mediante el cálculo diario del score durante el ingreso en UCI (44).

En 2016 Saroa et al. publicaron un estudio comparativo donde se evaluaban los distintos modelos predictivos que utilizan el puntaje de SOFA. Entre las conclusiones de este estudio destacan que el SOFA en el día 1 de ingreso hospitalario se correlaciona de manera satisfactoria con el desenlace de los pacientes por lo que podría ser considerada una herramienta importante al momento de realizar el triage en el área de emergencias. Sin embargo, al momento de comparar el SOFA al ingreso con los demás modelos el autor coincide con estudios previos que indican que la mayor correlación con el desenlace se encuentre en el promedio del SOFA durante la estancia hospitalaria (54).

Al ser comparado con otros métodos de estratificación de riesgo de mortalidad en sepsis, el SOFA ha demostrado ofrecer numerosas ventajas. Al comparar el criterio previo de SIRS con el SOFA y qSOFA se encontró que en los pacientes ingresados a UCI el SOFA y qSOFA fueron superiores a la presencia de 2 o más criterios de SIRS en cuanto a su capacidad discriminativa de mortalidad con áreas bajo la curva de 0,753 (SOFA) y 0,607 (qSOFA) vs 0,589 (SIRS) (55). Al realizar la comparación entre los criterios de Apache II con el SOFA y qSOFA, en este estudio se evidenció que los primeros superaron la capacidad discriminativa del SOFA, sin embargo los autores señalan que dada la simplicidad del cálculo del puntaje SOFA, debido a que considera menos variables y el cálculo puede realizarse sin la necesidad de mayor equipo su uso se vería favorecido especialmente fuera del área de cuidados intensivos (56).

2.1.2.5. Score SOFA en población pediátrica

En la población pediátrica el score SOFA ha sido recientemente adaptado para permitir la determinación del grado de daño orgánico en las

distintas edades que engloba este grupo (57). Para realizar la adaptación se utilizaron las variables de función cardiovascular y renal utilizadas en el PELOD-2 (otra herramienta para determinar el daño orgánico en poblaciones pediátricas) y se aumentó el valor de SaO₂/FiO₂ como subrogado de la PaO₂/FiO₂ (2) (Tabla 1).

Tabla 1. Score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) pediátrico adaptado por Matics & Sanchez-Pinto (2)

Variables	Score				
	0	1	2	3	4
Respiratorio					
PaO ₂ :FiO ₂	≥400	300-399	200-299	100-199 con soporte respiratorio	<100 con soporte respiratorio
SpO ₂ :FiO ₂	≥292	264-291	221-264	148-220 con soporte respiratorio	<148 con soporte respiratorio
Coagulación					
Conteo plaquetario x10 ³ /uL	≥150	100-149	50-99	20-49	<20
Hepático					
Bilirrubina mg/dL	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
Cardiovascular					
Presion Arterial Media ajustada a la edad (mmHg) o infusión de vasoactivos (ug/kg/min)					
<1 mes	≥46	<46	Clorhidrato de dopamina <5 o clorhidrato de dobutamina (cualquier dosis)	Clorhidrato de dopamina >5 o epinefrina <0.1 o bitartrato de norepinefrina <0.1	Clorhidrato de dopamina >15 o epinefrina >0.1 o bitartrato de norepinefrina >0.1
1-11 meses	≥55	<55			
12-23 meses	≥60	<60			
24-59 meses	≥62	<62			
60-143 meses	≥65	<65			
144-216 meses	≥67	<67			
>216 meses	≥70	<70			
Neurológico					
Escala de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6

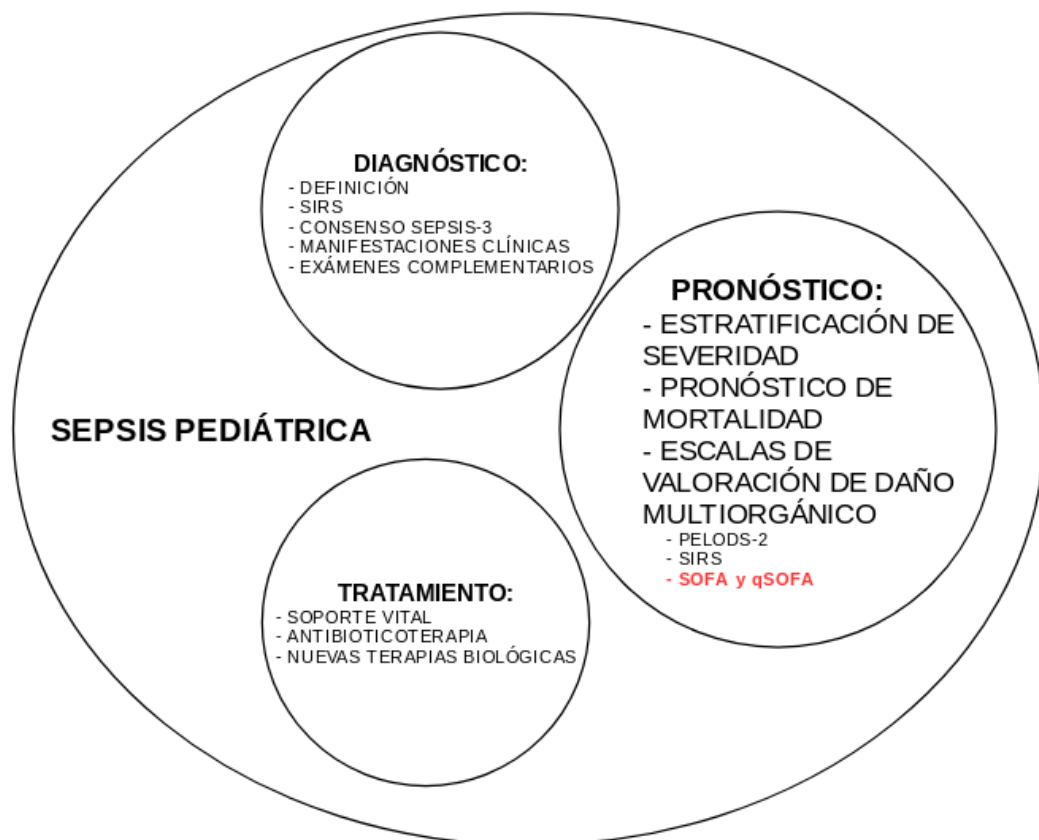
Renal					
Creatiina ajustada a la edad mg/dL					
<1 mes	<0.8	0.8-0.9	1.0-1.1	1.2-1.5	≥1.6
1-11 meses	<0.3	0.3-0.4	0.5-0.7	0.8-1.1	≥1.2
12-23 meses	<0.4	0.4-0.5	0.1-1.0	1.1-1.4	≥1.5
24-59 meses	<0.6	0.6-0.8	0.9-1.5	1.6-2.2	≥2.3
60-143 meses	<0.7	0.7-1.0	1.1-1.7	1.8-2.5	≥2.6
144-216 meses	<1.0	1.0-1.6	1.7-2.8	2.9-4.1	≥4.2
>216 meses	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9	≥5

En su trabajo, publicado en el año 2017, Matics y Sanchez-Pinto evaluaron el desempeño de la versión adaptada del SOFA analizando un total de 8711 episodios de 6303 pacientes ingresados en una sola unidad hospitalaria entre los años 2009 y 2016. Los resultados de este trabajo demostraron que el pSOFA máximo durante la hospitalización contaba con una alta capacidad discriminatoria en cuanto a la mortalidad intrahospitalaria con un área bajo la curva de 0,94, en tanto que el pSOFA al ingreso tenía un área bajo la curva de 0,88, que comparado con otras herramientas de evaluación del daño orgánico, como el PELODS y PELODS-2, demostraba un mejor rendimiento. Adicionalmente, se evaluó el mejor punto de corte para el SOFA mediante el uso de curvas ROC y se concluyó que era similar a lo demostrado por otros autores en pacientes adultos, es decir que el mejor discriminador de mortalidad era una puntuación de SOFA >8 puntos. Sin embargo el autor recomienda que esta última observación requiere de más estudios en diferentes poblaciones con el fin de comprobar su validez (2).

En febrero del 2018 Schlapbach et al. publicaron la primera investigación acerca del potencial de predicción de mortalidad de esta versión adaptada del SOFA y comparan su rendimiento con el de los criterios de SIRS y PELOD-2. Se analizaron los datos de una cohorte de

2594 pacientes menores a 18 años ingresados en distintos centros de atención hospitalaria localizados en Australia y Nueva Zelanda entre los años 2000 y 2016. En esta publicación se destaca que tanto el SOFA adaptado y el PELOD tuvieron un rendimiento superior a los criterios de SIRS, en actual vigencia para la definición de sepsis pediátrica. Mientras que al comparar los criterios de pSOFA con el PELOD-2, los primeros presentaron mejor capacidad discriminadora en cuanto a mortalidad y el PELOD-2 demostró desempeñarse mejor para la discriminación del tiempo de estancia hospitalaria, sin embargo las diferencias entre ambas herramientas no fue altamente significativa. Finalmente los autores señalan que es importante considerar el desempeño de esta herramienta en el próximo consenso de sepsis pediátrica y continuar con su evaluación en distintos escenarios (3)

2.2. Mapa conceptual



2.3. Aspectos legales

El presente trabajo de investigación se ha de llevar a cabo acorde a lo dispuesto en la Constitución de la República del Ecuador y el Reglamento para la aprobación, monitoreo, seguimiento, evaluación de los proyectos de investigación.

2.3.1. Constitución de la República del Ecuador

Art. 66 Se reconoce y garantiza a las personas: **Numeral 3:** “El derecho a integridad personal que incluye: d) La prohibición del uso de material genético y la experimentación científica que atenten contra los derechos humanos.”

Art. 66 Se reconoce y garantiza a las personas: **Numeral 19:** “El derecho a la protección de datos de carácter personal, que incluye el acceso y la decisión sobre información y datos de este carácter, así como su correspondiente protección. La recolección, archivo, procesamiento, distribución o difusión de estos datos o información requerirán la autorización del titular o el mandato de la ley.”

Art.92: “Toda persona, por sus propios derechos o como representante legitimado para el efecto, tendrá derecho a conocer de la existencia y a acceder a los documentos, datos genéticos, bancos o archivos de datos personales e informes que sobre sí misma, o sobre sus bienes, consten en entidades públicas o privadas, en soporte material o electrónico. Asimismo tendrá derecho a conocer el uso que se haga de ellos, su finalidad, el origen y destino de información personal y el tiempo de vigencia del archivo o banco de datos.

Las personas responsables de los bancos o archivos de datos personales podrán difundir la información archivada con autorización de su titular o de la ley.

La persona titular de los datos podrá solicitar al responsable el acceso sin costo al archivo, así como la actualización de los datos, su rectificación, eliminación o anulación. En el caso de datos sensibles, cuyo archivo deberá estar autorizado por la ley o por la persona titular, se exigirá la adopción de las medidas de seguridad necesarias. Si no se atendiera su solicitud, ésta podrá acudir a la jueza o juez. La persona afectada podrá demandar por los perjuicios ocasionados.”

2.3.2. Reglamento para la aprobación, monitoreo, seguimiento, evaluación de los proyectos de investigación

Art. 1.- El Ministerio de Salud Pública, a través de la Dirección del Proceso de Ciencia y Tecnología, aprobará los protocolos, proyectos y/o programas de investigación en salud cuyos objetivos y fines se desarrollen dentro de las áreas de investigación biomédica (estudios clínicos controlados), predictiva, preventiva y curativa.

Art. 2.- Las instituciones que ejecutan proyectos o programas de investigación en salud deben precautelar el cumplimiento de las normas que tienen relación con los protocolos, los investigadores y los grupos de personas participantes, deben contribuir a la calidad de la ciencia y ética de las investigaciones biomédicas y deberán poseer las siguientes características: independencia política e institucional, ser multidisciplinarios, multisectoriales, con experiencia científica y de naturaleza pluralista y libre de prejuicios.

Art. 3.- De los objetivos y/o propósitos de los protocolos, proyectos o programas de investigación en salud:

- a) Contribuir al desarrollo de la ciencia y la tecnología en salud con elevada calidad y constancia ética;
- b) Salvaguardar la dignidad y el respeto de las personas, derechos de seguridad, confidencialidad y buen proceder de la investigación biomédica de la institución, así como también el derecho a ser informado y consentir voluntariamente en participar en una investigación; y,
- c) Conocer, aplicar y cumplir todas las normas que internacionalmente han sido aceptadas y que tienen relación con la observancia de todos los aspectos técnicos, científicos y éticos que conlleva la responsabilidad personal e institucional para la ejecución de investigaciones en salud.

3. CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1. Diseño de la investigación

Estudio de tipo observacional, de corte transversal, retrospectivo y con enfoque cuantitativo. Se llevará a cabo en el Hospital de niños "Dr. Roberto Gilbert Elizalde" ubicado en Cdla. Atarazana, Av. Roberto Gilbert y Nicasio Safadi, Guayaquil, Ecuador, utilizando datos registrados entre los meses de enero y diciembre del año 2017.

3.2. Población y muestra

Muestreo de tipo no probabilístico por conveniencia incluyendo pacientes ingresados en el Hospital de niños "Dr. Roberto Gilbert" entre los meses de Enero y Diciembre año 2017 con diagnóstico de sepsis o septicemia.

- **Criterios de inclusión**

- Entre 1 mes y 17 años de edad cumplidos.
- Pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos pediátricos en quienes se haya realizado el diagnóstico de sepsis, septicemia o shock séptico.
- Pacientes en quienes se haya determinado los parámetros necesarios para el cálculo del SOFA durante las primeras 24 horas del ingreso a UCI.

- **Criterios de exclusión**

- Diagnóstico de sepsis neonatal.
- Pacientes que hayan sido transferidos o soliciten alta a petición cuyo desenlace se desconozca.
- Pacientes con más de dos datos faltantes para el cálculo del SOFA al ingreso a UCI.

3.3. Operacionalización de variables

Tabla 2. Operacionalización de variables

Variable	Definición	Tipo de variable	Operacionalización		Indicadores
			Escala	Descripción	
Sexo	Conjunto de características biológicas que clasifican a un individuo como masculino o femenino	Cualitativa Nominal	Masculino	Hombre	Establecido de acuerdo al sexo registrado
			Femenino	Mujer	
Edad	Número de meses o años cumplidos contados a partir de la fecha de nacimiento	Cuantitativa Ordinal	Lactante menor	1 a 11 meses	Determinado como meses o años cumplidos según la fecha de nacimiento al momento del ingreso
			Lactante mayor	12 a 23 meses	
			Preescolar	2 a 5 años	
			Escolar	6 a 11 años	

			Adolescente	12 a 17 años 11 meses	
SOFA pediátrico	Escala utilizada para determinar la presencia y el grado de daño orgánico en pacientes pediátricos con sepsis mediante la determinación de parámetros fisiológicos relacionados a 6 aparatos: respiratorio, renal, cardiovascular, hematopoyético, sistema nervioso central y gastrointestinal.	Cualitativa Nominal	Menor que el punto de corte calculado según tendencia de los datos	Bajo riesgo de mortalidad	Suma de 6 parámetros fisiológicos medidos durante las primeras 24 horas de ingreso: - PaO ₂ /FiO ₂ o SaO ₂ /FiO ₂ - Creatinina sérica - Bilirrubina total - Presión arterial media o uso de vasopresores - Escala de Glasgow - Conteo plaquetario
			Mayor que el punto de corte calculado según tendencia de los datos	Alto riesgo de mortalidad	
Mortalidad	Cantidad de personas que mueren en un lugar y durante un periodo de tiempo determinado	Cualitativa Nominal	Fallecido	Egreso fallecido	Condición al egreso asignada al paciente en la historia clínica.
			No fallecido	Egreso vivo	

3.4. Instrumentos, herramientas y procedimientos de investigación

Las historias clínicas utilizadas en esta investigación se escogieron en base al registro escrito de pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos aplicando como único criterio que hayan recibido el diagnóstico de sepsis o septicemia durante su hospitalización.

El cálculo de la tasa de mortalidad se realizó mediante la revisión de dichas historias, almacenadas en el sistema del Hospital de niños "Dr. Roberto Gillbert Elizalde", que cumplieron con los criterios de inclusión y

exclusión, y fueron ingresadas durante el período comprendido entre enero y diciembre del 2017.

Se registraron los siguientes datos: identificador individual (número de historia clínica), sexo, edad, diagnóstico de ingreso, diagnóstico definitivo, condición al egreso y los datos necesarios para el cálculo del SOFA pediátrico. Para el registro de los resultados y el análisis estadístico se utilizó el software de Hojas de Cálculo de Google.

Se calculó el SOFA pediátrico se mediante la versión adaptada por Matics y publicada en 2017. Se utilizaron aquellos datos que, dentro de las primeras 24 horas del ingreso a UCI, calificaron el daño orgánico en su mayor categoría. En el caso de aquellos pacientes con un dato faltante para el cálculo del SOFA al inicio del episodio se realizó una imputación simple del dato faltante basado en la media del grupo al que este pertenecía, es decir paciente egresado vivo o fallecido. Se determinó la correlación entre la mortalidad y el puntaje de SOFA midiendo el coeficiente de correlación biserial puntual.

El gráfico de la curva ROC permitió determinar el punto de corte más apropiado dentro de esta cohorte de pacientes. La herramienta utilizada fue el software SPSS Statistics creado y distribuido por SPSS Inc. Finalmente, se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del SOFA utilizando el punto de corte previamente calculado para medir la capacidad discriminativa de la herramienta..

3.5. Aspectos éticos y legales

Debido a que se tratará de un estudio retrospectivo y los datos

serán obtenidos del sistema informático del Hospital de niños "Dr. Roberto Gilbert Elizalde" no se considera necesario obtener el consentimiento informado de cada uno de los participantes, sin embargo, será necesario solicitar el acceso y permiso para la utilización de los datos al departamento de docencia de esta unidad hospitalaria. Este estudio no presenta conflictos en cuanto a ética.

Los datos obtenidos de las historias clínicas se manejarán de acuerdo a lo establecido en las disposiciones previamente señaladas de la Constitución de la República del Ecuador y el Reglamento de aprobación de proyectos de investigación emitido por el Ministerio de Salud Pública.

3.6. Cronograma, recursos y presupuesto

3.6.1. Cronograma

3.6.2. Recursos humanos

Investigador (estudiante): Jonathan Xavier Pérez Gómez

Tutor: Dra. Verónica Idrovo

Revisor: Dra. Yolanda Valdes

4. CAPÍTULO IV: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Al final del presente estudio se logró recolectar una muestra de 118 pacientes, ingresados en el área de cuidados intensivos pediátricos del

Hospital Roberto Gilbert durante el año 2017, los cuales cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión previamente descritos.

A continuación se ofrece un análisis descriptivo de la población incluida en el estudio recalcando las características demográficas y clínicas más relevantes, seguido del análisis estadístico que permite responder la pregunta de investigación respecto a la utilidad del SOFA pediátrico calculado al ingreso a UCI como predictor de mortalidad en pacientes con sepsis del Hospital Roberto Gilbert.

4.1. Análisis descriptivo

4.1.1. Mortalidad asociada a sepsis

De un total de 118 pacientes incluidos en la muestra, 64 (54.2%) pertenecieron al sexo masculino y 54 (45.8%) al sexo femenino. La mediana de la edad fue 8.5 meses con una edad mínima de 1 mes hasta un máximo de 192 meses. El cuadro clínico más común al ingreso fue la insuficiencia respiratoria presentándose en 78 pacientes, el 61.02%. La mortalidad representó un 36.4% con un total de 43 pacientes fallecidos.

En cuanto al índice de mortalidad según el sexo se registró que para el sexo masculino la mortalidad fue de 35,94%, habiendo fallecido 23 de 64 pacientes de sexo masculino; mientras que para el sexo femenino la mortalidad fue de 36,36% con 20 pacientes fallecidos de un total de 55 incluidos en el estudio.

Al clasificar a los pacientes según el motivo de ingreso se evidenció una mortalidad mayor en los que fueron recibidos con trastornos neurológicos y depleción de volumen, mostrando un índice de mortalidad

de 80% y 71,43%, respectivamente. La mayoría de los pacientes fallecidos fueron ingresados con el diagnóstico de insuficiencia respiratoria (62,79%).

Tabla 3. Características de los pacientes ingresados en UCI pediátrica del Hospital Roberto Gilbert con diagnóstico de sepsis durante el año 2017

Variables	Vivos	Fallecidos	Total
Población	75	43	118
Edad promedio (meses)	9	5	8,5
Masculino (n)	41	23	64
Femenino (n)	34	20	54
Motivo de Ingreso			
Insuficiencia Respiratoria	45	27	72
Síntomas			
Gastrointestinales	10	1	11
Trastornos Neurológicos	8	2	10
Depleción de Volumen	2	5	7
Infección de Piel y Partes Blandas	3	2	5
Fiebre de Origen Desconocido	4	1	5
Otros	3	5	8

La distribución de los pacientes según la edad se realizó acorde con los grupos incluidos en el score de SOFA pediátrico (pSOFA) propuesto por Matics & Sánchez-Pinto (2). Siguiendo este parámetro

existieron 5 categorías: lactante menor (1 a 11 meses), lactante mayor (12 a 23 meses), preescolar (24 a 59 meses), escolar (60 a 143 meses) y adolescentes (144 a 216 meses). Del total de 43 pacientes fallecidos, 28 pertenecieron al grupo de lactantes menores, el 65,12%.

Tabla 4. Distribución de pacientes vivos y fallecidos de acuerdo al grupo etáreo

Edad	Vivos	Fallecidos	Total
1 - 11 meses	40	28	68
12 - 23 meses	8	4	12
24 - 59 meses	7	5	12
60 - 143 meses	13	1	14
144 - 216 meses	7	5	12
Total	75	43	118

El puntaje de SOFA pediátrico al ingreso a UCI se calculó en todos los pacientes. El valor mínimo registrado fue 2 puntos de un total de 24 posibles, mientras que el máximo fue de 16 puntos. Los resultados se distribuyeron en 4 categorías: 0 a 4 puntos, 5 a 8 puntos, 9 a 12 puntos y 13 a 16 puntos. La categoría que incluyó al mayor número de pacientes fue la de 5 a 8 puntos, con un total de 41 pacientes. A esta le sigue la categoría de 0 a 4 puntos y 9 a 12 puntos, con 33 y 30 pacientes respectivamente. El grupo con 13 a 16 puntos incluyó 14 pacientes.

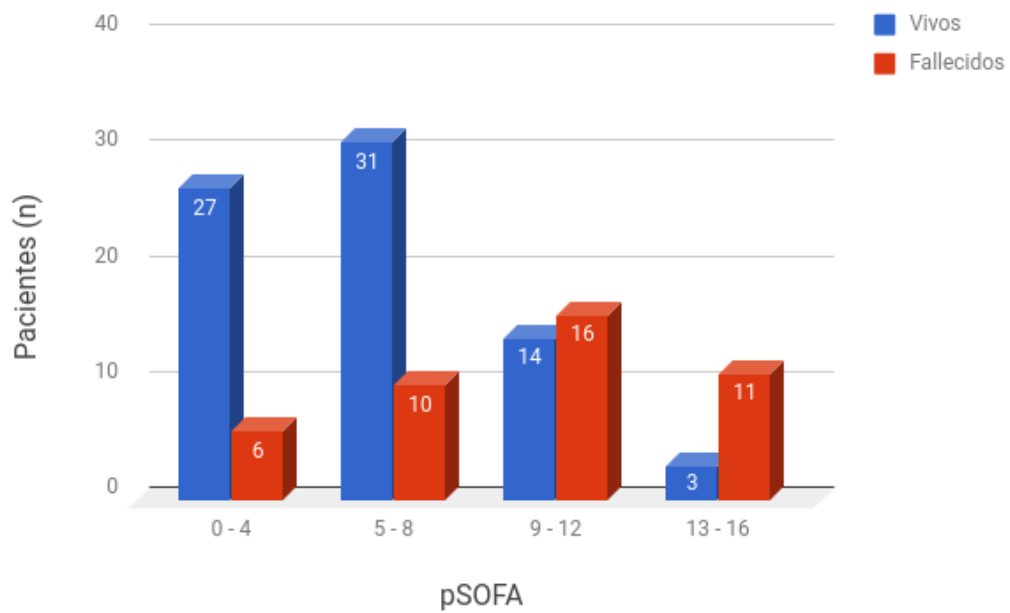


Gráfico 1. Distribución de pacientes según el puntaje de pSOFA al ingreso a UCI

Al analizar la mortalidad frente al puntaje de SOFA, el grupo de pacientes con mayor mortalidad registrada fue el de 13 a 16 puntos. A este le siguieron las otras categorías de forma descendente. El índice de mortalidad fue de 78,60% para aquellos que obtuvieron un puntaje de entre 13 y 16, con 11 de 14 pacientes fallecidos dentro de este grupo. Mientras que la mortalidad para los pacientes con puntajes de 0 a 4 y de 5 a 8 fue de 18,20% y 24,40%, respectivamente.

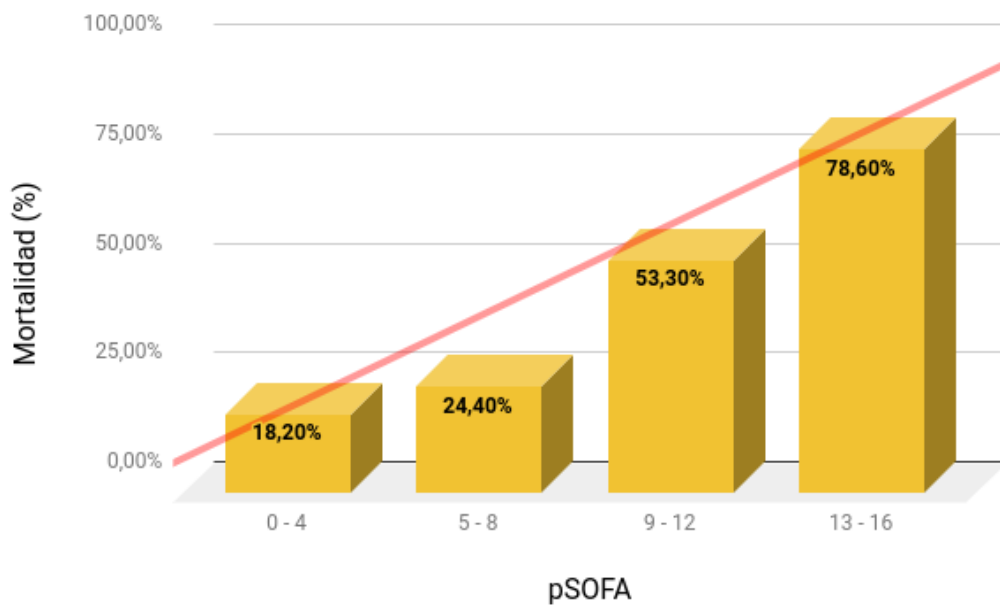


Gráfico 2. Mortalidad según el puntaje de pSOFA obtenido al ingreso a UCI

4.1.2. Determinación del punto de corte del SOFA pediátrico

Con el fin de determinar el punto de corte del SOFA pediátrico más apropiado para la predicción de la mortalidad en este grupo de pacientes se graficó una curva ROC. Tras el análisis se obtuvo como resultado un área bajo la curva de 0.77 (IC 95% 0.68 - 0.86) y el valor de sensibilidad y especificidad de los distintos puntos, los cuales se describen a continuación en la tabla.

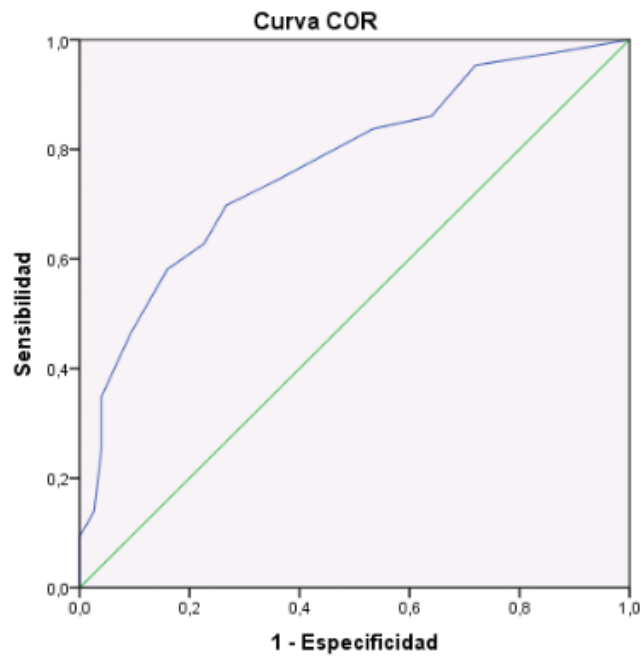


Gráfico 3. Curva COR del SOFA pediátrico al ingreso a UCI con respecto a la predicción de mortalidad en pacientes con sepsis

Tabla 5. Coordenadas de la curva COR del SOFA pediátrico

Positivo si es mayor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
1,0000	1,000	1,000
2,5000	,977	,867
3,5000	,953	,720
4,5000	,860	,640
5,5000	,837	,533
6,5000	,744	,360
7,5000	,698	,267
8,5000	,628	,227
9,5000	,581	,160
10,5000	,465	,093
11,5000	,349	,040

12,5000	,256	,040
13,5000	,140	,027
14,5000	,093	,000
15,5000	,070	,000
17,0000	,000	,000

El punto de corte utilizado en este estudio para evaluar la capacidad predictiva del SOFA pediátrico fue de 7. De esta manera se procedió a realizar una tabla de doble entrada (tabla) clasificando a los pacientes en 2 grupos según su puntaje de SOFA al ingreso, siendo este "mayor a 7" o "menor o igual a 7" y comparando esto con el desenlace durante la hospitalización.

Tabla 6. Pacientes clasificados de acuerdo al valor de SOFA al ingreso a UCI y condición de egreso

	SOFA >7	SOFA ≤7	Total
Fallecido	30	13	43
No fallecido	20	55	75
Total	50	68	118

4.1.3. Valor predictivo del SOFA pediátrico en mortalidad intrahospitalaria

De acuerdo con los resultados del análisis estadístico se evidenció que en este grupo de pacientes, utilizando el punto de corte de 7, la sensibilidad y especificidad del SOFA pediátrico para la predicción de

mortalidad fue de 60% (IC 95%, 0.51-0.69) y 81% (IC 95%, 0.74-0.88), respectivamente.

El valor predictivo positivo, del SOFA pediátrico mayor a 7 para la predicción de mortalidad intrahospitalaria, fue de 70% (IC 95% 0.61-0.78). En tanto que el valor predictivo negativo de la herramienta fue de 73% (IC 95% 0.65-0.81). La razón de verosimilitud positiva y negativa fueron de 3.14 y 0.49, respectivamente. La razón de probabilidades de diagnóstico (Diagnostic Odds Ratio, DOR) se calculó en 6,35.

Tabla 7. Valor diagnóstico del SOFA pediátrico al ingreso a UCI para la predicción de mortalidad intrahospitalaria

Parámetro	Valor	Intervalo de confianza	
Sensibilidad	0,60	0,51	0,69
Especificidad	0,81	0,74	0,88
VPP	0,70	0,61	0,78
VPN	0,73	0,65	0,81
LR+	3,14		
LR-	0,49		
DOR	6,35		

4.2. Discusión

Es importante, que para la evaluación del valor pronóstico del SOFA pediátrico en cuanto a mortalidad, se tomen en cuenta las características de la población analizada. Esto se debe a que variables como la edad, el motivo de admisión o el tipo de episodio pueden significar un cambio en el riesgo de muerte secundario a sepsis o shock séptico.

En este estudio se analizó una población total de 118 pacientes, entre los cuales se encontraron 54.2% varones y 45.8% mujeres. La predominancia del sexo masculino coincide con lo que indican otros trabajos en cuanto a la epidemiología de la sepsis, como por ejemplo el estudio SPROUT donde el sexo masculino representó el 53% de 569 pacientes analizados (1,15). Esta predominancia no ha demostrado ser estadísticamente significativa.

La edad promedio registrada en los pacientes de esta población fue de 8.5 meses. Este dato difiere de lo que indican estudios como el SPROUT en donde la edad promedio fue de 3 años, sin embargo, coincide con lo referido por Jaramillo-Bustamante en el primer estudio multicéntrico realizado en una población sudamericana donde el 65% de los pacientes analizados fueron menores de 2 años (1,15,58). Esto sugiere que probablemente existen diferencias importantes en cuanto a la edad de los pacientes con sepsis entre los países desarrollados en comparación a los países en vías de desarrollo.

La mortalidad de pacientes con diagnóstico de sepsis, septicemia o shock séptico fue de 36,4%. Lo cual es mayor a lo indicado por estudios previos donde se calcula una mortalidad de entre 18% y 24% (1,15). Esta diferencia puede atribuirse al tipo de pacientes que se manejan en esta unidad hospitalaria, ya que como lo confirman otros trabajos de investigación, la mortalidad tiende a ser mayor en pacientes referidos de otras unidades hospitalarias a centros de mayor complejidad, esto asociado en gran parte a la presencia de síndrome de disfunción multiorgánica (1,59,60).

Al igual que en otros estudios el motivo de admisión predominante de los pacientes en UCI pediátrica con diagnóstico de sepsis fue la insuficiencia respiratoria representando cerca del 61% del total de ingresos (1,2,22). Los mayores índices de mortalidad se encontraron en los pacientes que ingresaron con trastornos neurológicos (tales como convulsiones) o con signos de depleción de volumen secundaria a otras causas, esto no ha sido analizado en publicaciones recientes y su valor estadístico es incierto dado el tamaño de la muestra utilizada.

En este estudio el score SOFA pediátrico obtuvo un valor de área bajo la curva de 0.77 (0.68 - 0.86) en relación a la mortalidad intrahospitalaria. Este valor coincide con el trabajo de Schlapbach et al llevado a cabo con una muestra de 2594 pacientes, donde el área bajo la curva del SOFA fue de 0.782, demostrando una mayor correlación con la mortalidad que otras herramientas como el SIRS, PELOD o los criterios de sepsis severa del 2005 (3).

La mayor sensibilidad y especificidad se evidenció al utilizar como punto de corte un puntaje mayor a 7 como predictor de elevado riesgo de

mortalidad, siendo estas 60% y 81% respectivamente. Hasta el momento no existen estudios que evalúen el valor pronóstico de un modelo predictivo binario del SOFA pediátrico, sin embargo estudios llevados a cabo en adultos han coincidido en el uso del puntaje de 7 como el mejor predictor de mortalidad en varios escenarios como el área de emergencias o calculado al ingreso a la unidad de cuidados intensivos (19) (17).

Schlapbach et al analizaron la capacidad predictiva del SOFA pediátrico utilizando como valor de corte un puntaje mayor o igual a 2. La sensibilidad fue de 92.1%, sin embargo la especificidad fue de 26.9%, lo cual limita el uso de este criterio como predictor de mortalidad según los autores (3).

Finalmente, considerando la evidencia se decide responder la pregunta de investigación indicando que el SOFA pediátrico al ingreso es una herramienta útil en cuanto al pronóstico de mortalidad de pacientes con sepsis en la unidad de cuidados intensivos. La capacidad discriminatoria demostrada en este estudio es congruente con lo obtenido por otros autores usando el SOFA en adultos, sin embargo se requiere reunir mayor evidencia para evaluar su desempeño en la población pediátrica.

Dentro de las limitaciones del presente estudio hay que considerar el uso de una muestra limitada de 118 pacientes, la naturaleza retrospectiva del estudio que impide el aislamiento de variables que puedan alterar los resultados y el análisis de un solo modelo de predicción basado en el SOFA pediátrico.

5. CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El presente estudio demostró que el índice de mortalidad en pacientes con sepsis en la UCI del Hospital Roberto Gilbert durante el año 2017 fue de 36,4%. No se evidenciaron diferencias significativas en cuanto a la mortalidad al comparar variables como el sexo o la edad.

El puntaje de SOFA pediátrico se correlacionó con la mortalidad utilizando como método estadístico la elaboración de la curva ROC, obteniendo un área bajo la curva de 0.77, lo cual sugiere una moderada capacidad discriminatoria. Se calculó como punto de corte apropiado un puntaje mayor a 7 para clasificar a los pacientes con mayor riesgo de mortalidad, coincidiendo con otros estudios.

Entre las recomendaciones para futuros trabajos de investigación se sugiere el uso de una muestra de mayor tamaño, la realización de un estudio prospectivo que pueda manejar las variables confluentes y el análisis de otros modelos de predicción tales como el cambio en el puntaje de SOFA a las 48 horas o el promedio del SOFA pediátrico durante la estancia hospitalaria.

6. BIBLIOGRAFÍA

6.1. Referencias bibliográficas

1. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, Wheeler D, Jaramillo-Bustamante JC, Salloo A, et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. el 15 de mayo de 2015;191(10):1147–57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201412-2323OC>
2. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr* [Internet]. el 2 de octubre de 2017;171(10):e172352. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.2352>
3. Schlapbach LJ, Straney L, Bellomo R, MacLaren G, Pilcher D. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med* [Internet]. febrero de 2018;44(2):179–88. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-017-5021-8>
4. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest* [Internet]. junio de 1992;101(6):1644–55. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001236921638415X>
5. Marshall JC. Sepsis Definitions: A Work in Progress. *Crit Care Clin* [Internet]. enero de 2018;34(1):1–14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2017.08.004>
6. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* [Internet]. abril de 2003;31(4):1250–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B>
7. Innocenti F, Tozzi C, Donnini C, De Villa E, Conti A, Zanobetti M, et al. SOFA score in septic patients: incremental prognostic value over age, comorbidities, and parameters of sepsis severity. *Intern Emerg Med* [Internet]. el 10 de febrero de 2017; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11739-017-1629-5>

8. Kalantari A, Mallema H, Weingart SD. Sepsis Definitions: The Search for Gold and What CMS Got Wrong. *West J Emerg Med* [Internet]. agosto de 2017;18(5):951–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5811/westjem.2017.4.32795>
9. Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med* [Internet]. el 23 de abril de 2015;372(17):1629–38. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1415236>
10. Werdan K, Schmidt H, Ebel H, Zorn-Pauly K, Koidl B, Hoke RS, et al. Impaired regulation of cardiac function in sepsis, SIRS, and MODS. *Can J Physiol Pharmacol* [Internet]. abril de 2009;87(4):266–74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1139/Y09-012>
11. Vincent J-L, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* [Internet]. el 1 de julio de 1996;22(7):707–10. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/BF01709751>
12. Fujishima S. Organ dysfunction as a new standard for defining sepsis. *Inflamm Regen* [Internet]. el 15 de noviembre de 2016;36:24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s41232-016-0029-y>
13. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* [Internet]. el 23 de febrero de 2016 [citado el 1 de marzo de 2018];315(8):801–10. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2492881>
14. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. enero de 2005;6(1):2–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6>
15. Jaramillo-Bustamante JC, Marín-Agudelo A, Fernández-Laverde M, Bareño-Silva J. Epidemiology of sepsis in pediatric intensive care units: first Colombian multicenter study. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. septiembre de 2012;13(5):501–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/PCC.0b013e31823c980f>
16. Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, MacIsaac C, Bellomo R, et al. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA* [Internet]. el 17 de

enero de 2017;317(3):290–300. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.20328>

17. Banegas JE. SOFA score como marcador pronóstico de los pacientes con sepsis de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Teodoro Maldonado Carbo en el año 2016 [Especialidad de Medicina Crítica]. Mawyin C, editor. Universidad de Especialidades Espíritu Santo; 2017.
18. Hamshary AAEE, Sherbini SAE, Elgebaly HF, Amin SA. Prevalence of multiple organ dysfunction in the pediatric intensive care unit: Pediatric Risk of Mortality III versus Pediatric Logistic Organ Dysfunction scores for mortality prediction. *Rev Bras Ter Intensiva* [Internet]. abril de 2017;29(2):206–12. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.5935/0103-507X.20170029>
19. Safari S, Shojaee M, Rahmati F, Barartloo A, Hahshemi B, Forouzanfar MM, et al. Accuracy of SOFA score in prediction of 30-day outcome of critically ill patients. *Turk J Emerg Med* [Internet]. diciembre de 2016;16(4):146–50. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tjem.2016.09.005>
20. Randolph AG, McCulloh RJ. Pediatric sepsis: important considerations for diagnosing and managing severe infections in infants, children, and adolescents. *Virulence* [Internet]. el 1 de enero de 2014;5(1):179–89. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.4161/viru.27045>
21. INEC. Nacimientos y Defunciones [Internet]. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. 2017 [citado el 23 de marzo de 2018]. Disponible en:
http://www.ecuadorencifras.gob.ec/nacimientos_y_defunciones/
22. Kawasaki T. Update on pediatric sepsis: a review. *J Intensive Care Med* [Internet]. el 20 de julio de 2017;5:47. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1186/s40560-017-0240-1>
23. Hartman ME, Linde-Zwirble WT, Angus DC, Watson RS. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis*. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. septiembre de 2013;14(7):686–93. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1097/PCC.0b013e3182917fad>
24. Lona Reyes JC, Verdugo Robles MÁ, Pérez Ramírez RO, Pérez Molina JJ, Ascencio Esparza EP, Benítez Vázquez EA. Etiology and antimicrobial resistance patterns in early and late neonatal sepsis in a Neonatal Intensive Care Unit. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. agosto de 2015;113(4):317–23. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2015.317>

25. Pedro T da CS, Morcillo AM, Baracat ECE. Etiology and prognostic factors of sepsis among children and adolescents admitted to the intensive care unit. *Rev Bras Ter Intensiva* [Internet]. julio de 2015;27(3):240–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5935/0103-507X.20150044>
26. Taeb AM, Hooper MH, Marik PE. Sepsis: Current Definition, Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Nutr Clin Pract* [Internet]. junio de 2017;32(3):296–308. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0884533617695243>
27. Cinel I, Dellinger RP. Advances in pathogenesis and management of sepsis. *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. agosto de 2007;20(4):345–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/QCO.0b013e32818be70a>
28. Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ* [Internet]. el 23 de mayo de 2016;353:i1585. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i1585>
29. Russell JA, Rush B, Boyd J. Pathophysiology of Septic Shock. *Crit Care Clin* [Internet]. enero de 2018;34(1):43–61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2017.08.005>
30. Butt W. SEPTIC STOCK. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. el 1 de junio de 2001;48(3):601–26. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031395505703308>
31. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med* [Internet]. junio de 2017;45(6):1061–93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000002425>
32. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* [Internet]. el 9 de enero de 2003;348(2):138–50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra021333>
33. Larsen GY, Mecham N, Greenberg R. An emergency department septic shock protocol and care guideline for children initiated at triage. *Pediatrics* [Internet]. junio de 2011;127(6):e1585–92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2010-3513>
34. Upperman JS, Lacroix J, Curley MAQ, Checchia PA, Lee DW, Cooke KR, et al. Specific Etiologies Associated With the Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Children: Part 1. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. marzo de 2017;18(3_suppl Suppl 1):S50–7. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1097/PCC.0000000000001048>

35. Watson RS, Crow SS, Hartman ME, Lacroix J, Odetola FO. Epidemiology and Outcomes of Pediatric Multiple Organ Dysfunction Syndrome. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. marzo de 2017;18(3_suppl Suppl 1):S4–16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/PCC.0000000000001047>
36. Armstrong BA, Betzold RD, May AK. Sepsis and Septic Shock Strategies. *Surg Clin North Am* [Internet]. diciembre de 2017;97(6):1339–79. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2017.07.003>
37. Vincent J-L. Organ dysfunction in patients with severe sepsis. *Surg Infect* [Internet]. 2006;7 Suppl 2:S69–72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1089/sur.2006.7.s2-69>
38. Sánchez Velázquez LD, Carrillo-Muñoz A, Díaz-Riveros MA. [The modified Brussels scale as a predictor of mortality in the Intensive Care Unit]. *Med Intensiva* [Internet]. enero de 2015;39(1):20–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2013.10.009>
39. Leclerc F, Leteurtre S, Duhamel A, Grandbastien B, Proulx F, Martinot A, et al. Cumulative influence of organ dysfunctions and septic state on mortality of critically ill children. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. el 15 de febrero de 2005;171(4):348–53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200405-630OC>
40. Typpo KV, Lacroix JR. Monitoring Severity of Multiple Organ Dysfunction Syndrome: New and Progressive Multiple Organ Dysfunction Syndrome, Scoring Systems. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. marzo de 2017;18(3_suppl Suppl 1):S17–23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/PCC.0000000000001049>
41. McLymont N, Glover GW. Scoring systems for the characterization of sepsis and associated outcomes. *Ann Transl Med* [Internet]. diciembre de 2016;4(24):527. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2016.12.53>
42. Franchini S, Duca A. qSOFA should replace SIRS as the screening tool for sepsis. *Crit Care* [Internet]. 2016;20(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-016-1562-4>
43. Lamontagne F, Harrison DA, Rowan KM. qSOFA for Identifying Sepsis Among Patients With Infection. *JAMA* [Internet]. 2017;317(3):267. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.19684>
44. Sendagire C, Lipnick MS, Kizito S, Kruisselbrink R, Obua D, Ejoku J,

et al. Feasibility of the modified sequential organ function assessment score in a resource-constrained setting: a prospective observational study. *BMC Anesthesiol* [Internet]. el 26 de enero de 2017;17(1):12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12871-017-0304-8>

45. Pandharipande PP, Sanders N, St Jacques P, Wesley Ely E, Shintani A. CALCULATING SOFA SCORES WHEN ARTERIAL BLOOD GASSES ARE NOT AVAILABLE: VALIDATING SpO₂/FiO₂ RATIOS FOR IMPUTING PaO₂/ FiO₂ RATIOS IN THE SOFA SCORE. *Crit Care Med* [Internet]. 2006;34:A1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200612002-00004>
46. Vincent J-L, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med* [Internet]. noviembre de 1998;26(11):1793–800. Disponible en: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00003246-199811000-00016>
47. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* [Internet]. el 10 de octubre de 2001;286(14):1754–8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11594901>
48. Badawi O, Liu X, Hassan E, Swami S, Amelung P. 14: EVALUATION OF ICU RISK MODELS ADAPTED AS CONTINUOUS MARKERS OF SEVERITY OF ILLNESS IN THE ICU. *Crit Care Med* [Internet]. enero de 2018 [citado el 22 de julio de 2018];46(1):7. Disponible en: <http://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/10.1097/01.ccm.0000528070.16890.59>
49. García-Gigorro R, Sáez-de la Fuente I, Marín Mateos H, Andrés-Esteban EM, Sanchez-Izquierdo JA, Montejo-González JC. Utility of SOFA and Δ -SOFA scores for predicting outcome in critically ill patients from the emergency department. *Eur J Emerg Med* [Internet]. el 15 de mayo de 2017; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MEJ.0000000000000472>
50. Matsumura Y, Nakada T-A, Abe R, Oshima T, Oda S. Serum procalcitonin level and SOFA score at discharge from the intensive care unit predict post-intensive care unit mortality: a prospective study. *PLoS One* [Internet]. el 2 de diciembre de 2014;9(12):e114007. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0114007>
51. Fröhlich M, Wafaisade A, Mansuri A, Koenen P, Probst C, Maegele M, et al. Which score should be used for posttraumatic multiple organ failure? - Comparison of the MODS, Denver- and SOFA- Scores. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* [Internet]. 2016;24(1). Disponible

en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13049-016-0321-5>

52. Ladhani HA, Sajankila N, Zosa BM, He JC, Yowler CJ, Brandt C, et al. Utility of Sequential Organ Failure Assessment score in predicting bacteremia in critically ill burn patients. *Am J Surg* [Internet]. marzo de 2018;215(3):478–81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2017.09.034>
53. Rodrigues-Filho EM, Fernandes R, Garcez A. SOFA in the first 24 hours as an outcome predictor of acute liver failure. *Rev Bras Ter Intensiva* [Internet]. marzo de 2018;30(1):64–70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5935/0103-507x.20180012>
54. Saroa R, Jain A, Palta S, Palta A, Sama S, Gombar S. Sequential organ failure assessment scoring and prediction of patient's outcome in Intensive Care Unit of a tertiary care hospital. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* [Internet]. 2016;32(3):364. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4103/0970-9185.168165>
55. Comparison of the performance of SOFA, qSOFA and SIRS for predicting mortality and organ failure among sepsis patients admitted to the intensive care unit in a middle-income country. *J Crit Care* [Internet]. el 1 de abril de 2018 [citado el 22 de julio de 2018];44:156–60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.10.023>
56. Sharma S, Gupta A, Virmani SK, Lal R. Assessment and comparison of 3 mortality prediction models SAPS II, APACHE II and SOFA for prediction of mortality in patients of sepsis. *International Journal of Advances in Medicine* [Internet]. 2017;4(3):623. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18203/2349-3933.ijam20171476>
57. Schlapbach LJ, MacLaren G, Festa M, Alexander J, Erickson S, Beca J, et al. Prediction of pediatric sepsis mortality within 1 h of intensive care admission. *Intensive Care Med* [Internet]. agosto de 2017;43(8):1085–96. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-017-4701-8>
58. Weiss SL, Balamuth F, Hensley J, Fitzgerald JC, Bush J, Nadkarni VM, et al. The Epidemiology of Hospital Death Following Pediatric Severe Sepsis: When, Why, and How Children With Sepsis Die. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. septiembre de 2017;18(9):823–30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/PCC.0000000000001222>
59. Kutko MC, Calarco MP, Flaherty MB, Helmrich RF, Ushay HM, Pon S, et al. Mortality rates in pediatric septic shock with and without multiple organ system failure. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. julio de 2003;4(3):333–7. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1097/01.PCC.0000074266.10576.9B>

60. Proulx F, Joyal JS, Mariscalco MM, Leteurtre S, Leclerc F, Lacroix J. The pediatric multiple organ dysfunction syndrome. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. enero de 2009;10(1):12–22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/PCC.0b013e31819370a9>

Guayaquil, 15 de febrero del 2019

CARTA DE APROBACIÓN DEL TUTOR

Yo Verónica Alexandra Idrovo Alvarado, en mi calidad de tutor del trabajo de investigación del tema: "SOFA pediátrico al ingreso a unidad de cuidados intensivos como predictor de mortalidad en pacientes con sepsis del Hospital Roberto Gilbert durante el año 2017", presentado por el Sr. estudiante Jonathan Xavier Pérez Gómez.

Certifico que el presente trabajo ha sido revisado de acuerdo a los lineamientos establecidos y reúnen los criterios científicos y técnicos de un trabajo de investigación científica, para ser evaluado por el revisor correspondiente como borrador final del trabajo de titulación con el fin de obtener el grado de médico.


HOSPITAL ROBERTO GILBERT
Dra. Verónica Idrovo Alvarado
MEDICO TRATANTE SALA BI
Médico Asistente 3704
Dra. Verónica Idrovo Alvarado
Tutor de Tesis