

RESPUESTA INMUNE Y MARCADORES DE SEVERIDAD EN SEPSIS

WILLIAM ANDRÉS PINTO CANDELO

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA
NEIVA - HUILA
2012

RESPUESTA INMUNE Y MARCADORES DE SEVERIDAD EN SEPSIS

WILLIAM ANDRÉS PINTO CANDELO

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al Título de Especialista en
Pediatria.

Asesor

DORIS MARTHA SALGADO DE PANQUEBA,
Pediatria Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo,
Docente del Departamento de Pediatria de la Universidad Surcolombiana
Enfermedades Infecciosas *London School of Hygiene & Tropical Medicine, UK*

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA
NEIVA - HUILA
2012

Nota de aceptación:

Firma del presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

Neiva, Diciembre del 2012

DEDICATORIA

A mis padres que con esfuerzo y sacrificio me han permitido llegar a donde estoy con altura.

A Mónica, Andrés Felipe y Mariana que son el nuevo motor de mi vida.

A Diana, Diego y Arlinton, mis hermanos del alma que siempre han estado cuando los necesito.

A todos mis queridos docentes y amigos residentes

A nuestros pequeños pacientes que nos enseñan grandes cosas.

William Andrés

AGRADECIMIENTOS

El autor expresa sus agradecimientos a:

A mis padres, por su esfuerzo para que contara con todo lo necesario y hasta un poco más, en la tarea de lograr las metas propuestas. Mas valioso aún, por tanto amor, cariño y comprensión inagotables.

A mi familia por brindarme el ambiente perfecto para vivir, rodeado de tanto afecto y alegría.

A la Doctora Doris Salgado de Panqueba, Pediatra y asesora por su incansable estímulo y enseñanza, por el ejemplo a seguir.

A los docentes, colegas y amigos residentes, por todo el aporte permanente, mas que académico, para crecer como persona, por la ayuda desinteresada en tantas tareas, por la compañía permanente y diaria en mi segundo hogar.

A todos los participantes, mil gracias.....!!

CONTENIDO

	Pág.
1. ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS	15
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
3. JUSTIFICACIÓN	17
4. OBJETIVOS	19
4.1 OBJETIVO GENERAL	19
4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	19
5. MARCO TEÓRICO	20
5.1 GENERALIDADES	20
5.2 EPIDEMIOLOGIA DE LA SEPSIS EN PEDIATRIA	21
5.3 SEPSIS EN COLOMBIA	21
5.4 DEFINICIÓN DE CONCEPTOS	22
5.5 FISIOPATOLOGIA	26
5.5.1 La respuesta del huesped a la sepsis y su impacto en el desarrollo	26
5.6 INMUNOLOGIA DE LA SEPSIS	27
5.6.1 Reconocimiento inicial por los mecanismos innatos	27
5.6.2 Inmunidad inducida en sepsis: reconocimiento de patógenos	28
5.6.3 Citoquinas proinflamatorias	28
5.7 LA RESPUESTA DE FASE AGUDA	29
5.8 EL ENDOTELIO Y EL SISTEMA DE COAGULACIÓN EN SEPSIS	30
5.8.1 Efecto de la coagulación sobre la inflamación	31
5.8.2 Disfunción de la célula endotelial	32
5.9 ESTRÉS OXIDATIVO Y SEPSIS	33
5.10 INMUNOMODULACION EN SEPSIS	34

		Pág.
5.10.1	Inmunología de la inflamación	35
5.11	DESARROLLO POTENCIAL	42
6.	METODOLOGIA	44
6.1	TIPO DE ESTUDIO	44
6.2	POBLACIÓN Y MUESTRA	44
6.3	ÁREA DE ESTUDIO	44
6.3.1	Criterios de inclusión	45
6.3.2	Criterios de exclusión	45
6.4	PRUEBA PILOTO	46
6.5	INTERVENCIONES	46
6.6	PROCESAMIENTO DE LOS DATOS	47
6.7	PLAN DE ANÁLISIS	47
6.8	VARIABLES	49
6.8.1	Definición de variables clínicas	49
6.8.2	Definición de variables de laboratorio	51
6.8.3	Definición de variables inmunológicas	52
6.8.4	Definición de variables de imágenes	52
7.	ASPECTOS ÉTICOS	53
8.	RESULTADOS	54
8.1	ANALISIS BIVARIADO	62
9.	DISCUSION	63
10.	CONCLUSIONES	67
	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	68
	ANEXOS	72

LISTA DE TABLAS

		Pág.
Tabla 1	Grupos de edad pediátrica para definición de sepsis	23
Tabla 2	Definiciones de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), infección, sepsis, sepsis severa, shock séptico y disfunción de órgano	24
Tabla 3	Proteínas de fase aguda en sepsis bacteriana	30
Tabla 4	Sistema endotelial y de coagulación en sepsis	32
Tabla 5	Características de los pacientes	55
Tabla 6	Resultados de exámenes diagnósticos	56
Tabla 7	Estudios inmunológicos	61

LISTA DE GRAFICAS

		Pág.
Grafica 1	Tiempo de adquisición de la función immune madura	27
Grafica 2	Esquema que ilustra la hipótesis de la implicación de los ROS y RNS en la patogenia de la sepsis	34
Grafica 3	Procedencia pacientes sepsis	54
Grafica 4	Origen de sepsis	58
Grafica 5	Comportamiento de la Interleuquina 6 en sepsis y choque séptico, tanto en fase aguda (izquierda) como en convalecencia (derecha). CS: choque séptico, S: sepsis	59
Grafica 6	Comportamiento de la Interleuquina 8 en sepsis y choque séptico, tanto en fase aguda (izquierda) como en convalecencia (derecha). CS: choque séptico, S: sepsis	60
Grafica 7	Comportamiento de ST2 en sepsis y choque séptico, tanto en fase aguda (izquierda) como en convalecencia (derecha). S: sepsis, CH: choque séptico	60

LISTA DE ANEXOS

		Pág.
Anexo A	Consentimiento informado	73
Anexo B	Criterios de inclusión y exclusión	75
Anexo C	Ingreso al estudio paciente hospitalario día 0	76
Anexo E	Formulario control hospitalario día 1	81
Anexo F	Formulario control hospitalario día 2	84
Anexo G	Resumen de para clínicos hospitalarios	87
Anexo H	Formato cierre de caso	90
Anexo I	Visita control día 14	91

RESUMEN

Antecedentes: La sepsis es un problema de gran importancia en la población pediátrica, especialmente en países en vía de desarrollo como Colombia. Los menores de 5 años son los más afectados con mortalidad que se incrementa a un 55% cuando progresan a choque séptico.

Los indicadores clínicos son insuficientes en ofrecer información de la progresión de la enfermedad o del pronóstico. Existe la necesidad de establecer nuevos marcadores y agentes que modulen la respuesta inmune y suministren información para influir en el seguimiento y toma de decisiones terapéuticas.

Objetivo: Determinar el patrón de comportamiento de los niveles circulantes de TNF α , sTNFR2, IL2, sIL2R, VEGF, VEGFR2, IL10, ST2, IL6, IL1 β , IL8, IL12 de los pacientes pediátricos con sepsis y choque séptico.

Materiales y Métodos: Estudio de cohorte prospectivo en el servicio de pediatría del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva entre marzo de 2011 y Julio de 2012.

Incluyó 60 niños entre 1 mes y 14 años; se realizaron mediciones de TNF α , sTNFR2, IL2, sIL2, VEGF, VEGFR2, IL10 y ST2, IL6, IL1b, IL 8, IL12P70 al ingreso y convalecencia; además de pruebas rutinarias de laboratorio. La información recolectada se ingresó a una base de datos en el programa Excel y se realizó el análisis en el programa SPSS versión 15.

Resultados: 11 niños cumplieron criterios para choque séptico y 49 para sepsis. El promedio de edad fue 11.5 meses y género masculino fue predominante. Los síntomas gastrointestinales predominaron en los pacientes con sepsis, y el dolor abdominal fue más relevante en los pacientes con choque séptico (45.5%) así como alteración del estado de conciencia y evidencia de fuga vascular. No se presentó mortalidad.

Niveles elevados de transaminasas, Dímero D y bajos de albúmina fueron encontrados en pacientes con choque séptico. El origen primario de la infección fue principalmente respiratorio (48%), urinario (26%) y gastrointestinal (11%). El 18% de los pacientes requirió manejo en UCIP. Cultivos positivos en el 23% de los casos, y los gérmenes más frecuentes *E. Coli* y *Klebsiella Pneumoniae*.

TNF α , sTNFR, IL1 α , IL10, IL-12P70 no exhibieron diferencias estadísticamente significativas de sus niveles en sepsis ni en choque séptico. VEGF, VEGFR2 y sIL-2R presentaron valores más altos en la fase aguda de sepsis y en la convalecencia del choque séptico. IL6, IL8 y St2 mostraron niveles elevados en la fase aguda del choque séptico.

Conclusiones: Existe un patrón de comportamiento inmunológico en los pacientes con sepsis y choque séptico que puede constituir marcadores de severidad como son: Dímero D, albúmina, sIL-2R, ST2, IL-6 e IL-8. El perfil inmunológico descrito nos permite plantear algunas opciones para modular la respuesta inflamatoria.

Las características epidemiológicas, origen de la sepsis y porcentajes de aislamiento de nuestros pacientes, siguen un comportamiento similar a las reportadas en otros países latinoamericanos.

La medición de algunas citoquinas y sus receptores se convierten en pieza clave para encontrar nuevas herramientas que puedan servir como indicadores o marcadores pronósticos o de severidad.

Palabras Clave: Sepsis, citoquinas, severidad, choque séptico, biomarcadores.

ABSTRACT

Background: Sepsis is a major problem in the pediatric population, especially in developing countries like Colombia. Children under 5 years- old are the most affected with mortality that increases up to 55% when progressing to septic shock.

Clinical indicators are inadequate in providing accurate information of disease progression or prognosis.

There is a need for new markers and agents that modulate the immune response and provide information to monitor and influence therapeutic decisions.

Objective: To determine behavior pattern of the circulating levels of TNF α , sTNFR2, IL2, sIL2R, VEGF, VEGFR2, IL10, ST2, IL6, IL1 β , IL8, IL12 of pediatric patients with sepsis and septic shock.

Materials and Methods: Prospective cohort study in the pediatric ward of the University Hospital of Neiva "Hernando Moncaleano Perdomo" between March 2011 and July 2012. It included 60 children between 1 month and 14 years who were measured TNF α , sTNFR2, IL2, SIL 2, VEGF, VEGFR2, IL10 and ST2, IL6, IL1 α , IL8, IL12P70 on admission, 24 hours and convalescence; in addition to other routine tests laboratory. The information collected is entered into a database in Excel and analysis was performed using SPSS version 15.

Results: 11 children met criteria for septic shock and 49 for sepsis. The average age was 11.5 months and male gender was the predominantly. Gastrointestinal symptoms predominated in patients with sepsis, whereas abdominal pain, altered state of consciousness and evidence of vascular leakage were more marked in patients with septic shock (45.5%). There was no mortality among these patients during the study. Elevated transaminase levels, D-dimer and low albumin were found in patients with septic shock. The primary source of infection was mainly respiratory (48%), urinary (26%) and gastrointestinal (11%). 18% of the patients required management in PICU. Cultures were positive in 23% of cases, and the most common isolated germs were E. Coli and Klebsiella pneumoniae. TNF α , sTNFR, IL1 α , IL10, IL-12p70 showed no statistically significant differences in levels of sepsis or septic shock. VEGF and VEGFR2 sIL-2R showed higher values in the acute phase of sepsis and septic shock convalescence. IL6, IL8 and

St2 showed elevated levels in the acute phase of septic shock.

Conclusions: There is a pattern of immune behavior in patients with sepsis and septic shock that may be marker of severity such as: dimer D, albumin, sIL-2R, ST2, IL-6 and IL-8. The immunological profile described suggests us some options to modulate the inflammatory response. The epidemiological, source of sepsis and isolation rates of our patients follow a similar pattern to those reported in other Latin American countries. The measurement of some cytokines and their receptors become key to finding new tools that can serve as indicators or prognostic markers or severity.

Keywords. Sepsis, cytokines, severity, septic shock, biomarkers.

1. ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

En los últimos años se ha profundizado y avanzado sustancialmente en el entendimiento de la inmunopatogénesis de la sepsis; consensos internacionales sobre la definición, el diagnóstico y el tratamiento se han planteado. Cada vez se descubren más interacciones moleculares. Protocolos de manejo guiados por objetivos, con metas en tiempos de acción para mejorar respuesta y sobrevida se encuentran en la literatura, así como nuevas estrategias terapéuticas y la descripción de fenotipos de susceptibilidad a la enfermedad. Las actuales investigaciones buscan, con el objetivo de prolongar la supervivencia y minimizar el compromiso de órganos, modular la respuesta inmune conocida como inmunomodulación o inmunointervención a través de estrategias en diferentes mecanismos de acción sobre determinada etapa en la compleja patogénesis de la sepsis.

Es muy probable que todos los agentes discutidos tengan gran valor, pero, para su utilidad clínica se requiere el desarrollo de herramientas de diagnóstico que aconsejen que paciente sea candidato a beneficiarse de una terapia específica. Por esta razón, también se adelantan estudios que buscan definir todas aquellas herramientas que permitan identificar tempranamente, los pacientes que progresarán a formas graves de la enfermedad y sean susceptibles de intervenir de una u otra manera para modificar el curso de la patología.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La sepsis continúa siendo una entidad frecuente en la población pediátrica. Su incidencia, morbilidad y mortalidad la convierten en un importante problema sanitario que requiere la adopción de medidas específicas dirigidas a tomar conciencia del problema, identificarlo precozmente, desarrollar pautas de actuación de acuerdo a los conocimientos actuales y facilitar su aplicación en la práctica asistencial.

La tasa de mortalidad sigue siendo de aproximadamente 40% a nivel mundial, no siendo ajeno nuestro país a dicha estimación.

La Organización Mundial de la Salud ha estimado que cada año, cerca de 8.8 millones de niños menores de 5 años mueren en todo el mundo, principalmente como resultado de enfermedades infecciosas (68%), siendo las más importantes la neumonía (18%), diarrea (15%), malaria (8%) e infecciones neonatales severas (6%). La sepsis constituye una de las principales causas de ingreso en unidades de cuidado crítico pediátrico, con mortalidad significativa y costos elevados.

Las investigaciones sobre sepsis en nuestra población, tanto a nivel nacional como local, han sido limitadas y se fundamentan principalmente en estudios descriptivos de datos sociodemográficos y epidemiológicos. Si bien, son importantes, se ha empezado a investigar en algunas herramientas que permitan, no solo detectar tempranamente aquellos pacientes que puedan, potencialmente progresar a formas severas, si no lograr una modulación de la respuesta inmune reduciendo la mortalidad.

¿Existe un patrón de comportamiento inmunológico diferente entre los pacientes con sepsis y choque séptico?

3. JUSTIFICACIÓN

A pesar de las novedades terapéuticas y los avances tecnológicos en el manejo de la sepsis, Su incidencia es cada vez mayor y la mortalidad en todo el mundo oscila entre el 30% y el 50%. Colombia no escapa de estas estadísticas y su incidencia se encuentra en ascenso.

En el 2002, durante la declaración de Barcelona, se estableció la campaña *sobreviviendo a la sepsis* cuyos objetivos esenciales se encaminaban a impactar la alta mortalidad de esta patología a nivel mundial. Se destacó la importancia y la necesidad de reconocer plenamente las características propias de cada región que permitieran identificar tempranamente la sepsis como una patología de alta mortalidad y establecer de esta manera, estrategias de acción.

Para el 2009, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportaba una mortalidad cercana a los 11 millones de niños menores de 5 años causadas por enfermedades infecciosas como neumonía, diarrea, malaria, desnutrición. Población caracterizada por tener limitado acceso a los servicios de salud, especialmente a los servicios médicos especializados y unidades de cuidado crítico.

En informe reciente, la OMS estima que cada año, cerca de 8.8 millones de niños menores de 5 años mueren en todo el mundo, principalmente como resultado de enfermedades infecciosas (68%), siendo las más importantes la neumonía (18%), diarrea (15%), malaria (8%) e infecciones neonatales severas (6%). La sepsis constituye una de las principales causas de ingreso en unidades de cuidado crítico pediátrico, con mortalidad significativa y costos elevados.

Actualmente se reconocen características propias de la sepsis en la población pediátrica, sin embargo, faltan herramientas que permitan determinar severidad y/o pronóstico. Parte importante de la morbilidad y la mortalidad asociada a sepsis es atribuida a la respuesta inmune del huésped más que a la propia infección. Por estas razones existe la necesidad de desarrollar y establecer nuevos marcadores y agentes que modulen la respuesta inmune del huésped, y, que a su vez, suministren información para influir en el diagnóstico, seguimiento y toma de decisiones terapéuticas

Este estudio pretende establecer características propias de nuestros pacientes con sepsis y suministrar algunas herramientas o marcadores tempranos de sepsis que permitan optimizar la evaluación y las intervenciones terapéuticas.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar el patrón de comportamiento de los niveles circulantes de TNF α , sTNFR2, IL2, sIL2R, VEGF, VEGFR2, IL10, ST2, IL6, IL1 β , IL8, IL12 de los pacientes con sepsis y choque séptico.

4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

Establecer cuales parámetros paraclínicos pueden ser utilizados como marcadores de severidad en los pacientes con sepsis y choque séptico.

Establecer cuales parámetros clínicos pueden ser utilizados como marcadores de severidad en los pacientes con sepsis y choque séptico.

Determinar si los niveles séricos de las citoquinas circulantes TNF α , sTNFR2, IL2, sIL2, VEGF, VEGFR2, IL10, ST2, IL6, IL1 β , IL8, IL12P70 cumplen una tendencia específica que permitan ser utilizados como marcadores pronósticos o de severidad.

Plantear una propuesta terapéutica que permita modular la respuesta inmune en sepsis.

Establecer el agente etiológico más frecuente en los diferentes tipos de sepsis.

Determinar las características sociodemográficas de los niños con sepsis.

5. MARCO TEÓRICO

5.1 GENERALIDADES

La Organización Mundial de la Salud ha estimado que cada año, cerca de 8.8 millones de niños menores de 5 años mueren en todo el mundo, principalmente como resultado de enfermedades infecciosas (68%), siendo las más importantes la neumonía (18%), diarrea (15%), malaria (8%) e infecciones neonatales severas (6%). La sepsis constituye una de las principales causas de ingreso en unidades de cuidado crítico pediátrico, con mortalidad significativa y costos elevados. (1)

A pesar de los grandes avances en las medidas terapéuticas y desarrollo tecnológico en el manejo de los pacientes con sepsis, la tasa media de mortalidad sigue siendo de aproximadamente 40% y la incidencia de este trastorno continúa en aumento.

El impacto de esta patología ha permitido que se lleven a cabo intentos por mejorar la atención integral del paciente desde su abordaje en los servicios de urgencias, trazando metas y objetivos para cumplirlos en el menor tiempo posible y mejorar así, el pronóstico y las probabilidades de una adecuada respuesta a las intervenciones realizadas. La evaluación clínica junto a algunos elementos de laboratorio continúan siendo las principales herramientas en la valoración de los pacientes, sin embargo, hacen falta nuevas pruebas o marcadores que agilicen y faciliten un diagnóstico rápido y una intervención dirigida. Actualmente existen algunas limitaciones, pues el diagnóstico microbiológico de la sepsis a menudo es difícil y puede tomar entre 3 y 7 días.

Parte importante de la morbilidad y la mortalidad asociada a sepsis es atribuida a la respuesta inmune del huésped más que a la propia infección. Los signos y síntomas clásicos de sepsis tales como fiebre, anormalidad del tono vascular, fuga capilar y disfunción de órgano, probablemente representan los efectos sistémicos de los mediadores endógenos inflamatorios más que los efectos directos de los patógenos mismos. De esta manera, se ha intentado modular la respuesta inflamatoria en sepsis en busca de lograr la homeostasis inmunológica. (2)

Surinder Kumar y col. en un estudio de casos y controles publicado en 2010 establecieron la asociación entre el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF alfa) y la proteína C Reactiva (PCR) entre los pacientes con sepsis confirmados microbiológicamente y los documentados solo por hallazgos clínicos. Si bien, los

cultivos y otras pruebas cobran gran importancia en los pacientes con sepsis, estos carecen de sensibilidad, especificidad y requieren tiempo. Por esta razón se han evaluado algunas citoquinas en fase inicial de la enfermedad que permitan el diagnóstico temprano de sepsis y establecer un manejo oportuno. Se estableció como punto de corte valores de TNF alfa de 27 pg/ml para detectar verdaderos pacientes con sepsis, con una sensibilidad del 84.8% y especificidad de 100%, siendo mucho más sensible que la PCR y los cultivos tanto para diagnóstico temprano como para severidad. Los valores más altos de TNF alfa correspondieron a infección por Gram negativos permitiendo dirigir la terapia empírica antibiótica. Los pacientes que tuvieron cultivos negativos pero con hallazgos clínicos sugestivos de sepsis presentaron niveles elevados de TNF alfa. (3)

5.2 EPIDEMIOLOGIA DE LA SEPSIS EN PEDIATRIA

La sepsis continúa siendo una entidad de frecuencia creciente en la población pediátrica y uno de los principales motivos de ingreso a las unidades de cuidado intensivo pediátrico con altos índices de morbimortalidad y alto costo.

En el 2002, durante la declaración de Barcelona, se estableció la campaña *sobreviviendo a la sepsis* cuyos objetivos esenciales se encaminaban a impactar la alta mortalidad de esta patología a nivel mundial. Se destacó la importancia y la necesidad de reconocer plenamente las características propias de cada región que permitieran identificar tempranamente la sepsis como una patología de alta mortalidad y establecer de esta manera, estrategias de acción. (4)

Para el 2009, la Organización Mundial de la Salud reportaba una mortalidad cercana a los 11 millones de niños menores de 5 años causadas por enfermedades infecciosas como neumonía, diarrea, malaria, desnutrición. Población caracterizada por tener limitado acceso a los servicios de salud, especialmente a los servicios médicos especializados y unidades de cuidado crítico. (5)

5.3 SEPSIS EN COLOMBIA

A diferencia de los reportes a nivel mundial, principalmente en Estados Unidos, y a nivel latinoamericano realizados en Brasil, en nuestro país existen pocos estudios publicados que describan el comportamiento epidemiológico de la sepsis en la población pediátrica. Juan C. Jaramillo y col. Publicaron este año el primer estudio

multicéntrico colombiano con 1.051 pacientes encontrando algunas características importantes. El 76% pertenecían a un estrato socioeconómico bajo, 48% tuvieron choque séptico, 25% sepsis grave y 27% sepsis. El principal origen fue respiratorio en el 54% de los casos, seguido de abdomen con 18%, con aislamiento microbiológico en el 50% de los pacientes y con una tasa de mortalidad del 18%. (5,6)

5.4 DEFINICIÓN DE CONCEPTOS

Por la creciente morbimortalidad de la sepsis en Pediatría, surge la necesidad de establecer definiciones precisas para contribuir a la estandarización de estudios observacionales y evaluaciones de intervenciones terapéuticas. (7)

Las variables clínicas utilizadas para definir Síndrome de Respuesta Inflamatoria (SRIS) y disfunción orgánica cambian en forma notoria en función de la edad. Se establecieron 6 grupos de edad, para contemplar la variación fisiológica propia de la edad pediátrica y poder correlacionar signos vitales y datos de laboratorio por grupo. Ver tabla 1.

Dado que la taquicardia y la polipnea son síntomas frecuentes que se presentan en muchas enfermedades pediátricas, se incorpora a la definición de SRIS en niños la necesidad que alteraciones en la temperatura corporal y/o en el recuento leucocitario estén presentes.

Por lo tanto SRIS en niños no puede diagnosticarse solamente por la presencia de polipnea y taquicardia. Además, se incorpora la bradicardia como una de las variables para el diagnóstico de SRIS en los menores de un año. Los niños con más de 38°C de temperatura corporal se consideran clásicamente como febriles. Sin embargo en este consenso se adopta 38,5°C como la temperatura necesaria para considerar fiebre, ya que determina mayor especificidad. La fiebre puede ser documentada en el domicilio por una fuente confiable, si han pasado más de cuatro horas de la llegada al hospital. La fiebre puede ser debida a sobre abrigo en lactantes pequeños.

Ante la sospecha, debe desabrigarse al paciente, y luego de 15-30 minutos volverse a controlar la temperatura. La hipotermia indica infección severa, sobre todo en lactantes. (8)

Las definiciones de infección y de sepsis no fueron modificadas. Ver tabla 2. Sepsis se define como SRIS asociado a infección. Debe tenerse en cuenta que se considera infección cuando ésta ha sido comprobada por métodos de laboratorio, y que también se considera infección a determinadas situaciones clínicas: petequias y púrpura en una situación de inestabilidad hemodinámica; fiebre, tos e hipoxemia asociado a leucocitosis e infiltrados pulmonares; distensión abdominal con fiebre y leucocitosis asociado a perforación intestinal. (9)

Tabla 1. Grupos de edad pediátrica para definición de sepsis.

Edad	Frecuencia Cardíaca (latidos/minuto)		Frecuencia Respiratoria (respiraciones/minuto)	Leucocitos (Leucocitos x $10^3/\text{mm}^3$)	TAS (mmHg)
	Taquicardia	Bradicardia			
0 días a 1 sem	>180	<100	>50	>34	<59
1 sem a 1 mes	>180	<100	>40	>19.5 ó <5	<69
1 mes a 1 año	>180	<90	>34	>17.5 ó <5	<75
2-5 años	>140	NA	>22	>15.5 ó <6	<74
6-12 años	>130	NA	>18	>13.5 ó <4.5	<83
13 a <18 años	>110	NA	>14	>11 ó <4.5	<90

Fuente : Adaptado de Goldstein B, Giroir B, Randolph A, and members of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis

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

RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA (SIRS)
Presencia de al menos dos de los siguientes cuatro criterios, de los cuales temperatura o recuento leucocitario deben ser anormales:
✚ Temperatura central > 38,5°C o < 36°C.
✚ Taquicardia: frecuencia cardíaca > 2 DS para la edad, en ausencia de estímulos externos, drogas de uso crónico o estímulos dolorosos, o elevada persistencia inexplicada por más de 0,5 a 4 horas, o para niños < 1 año bradicardia: < p10 para la edad en ausencia de estímulos vagales, alfa bloqueantes o cardiopatía congénita u otra causa inexplicable por más de 0,5 horas.
✚ Polipnea: frecuencia respiratoria > 2 DS para la edad o ventilación mecánica para un proceso agudo no vinculado a enfermedad neuromuscular o anestesia general.
✚ Leucocitos elevados o disminuidos para la edad (no secundario a quimioterapia) o > 10 % de neutrófilos inmaduros.
INFECCIÓN
Infección sospechada o probada (por cultivo positivo, muestra de tejido o test de reacción en cadena de polimerasa causada por cualquier patógeno o un síndrome clínico asociado a una elevada probabilidad de infección. Evidencia de infección incluye hallazgos positivos al examen clínico, estudios de imágenes, o test de laboratorio (glóbulos blancos en un fluido corporal normalmente estéril, radiografía de tórax consistente con neumonía, rash purpúrico o petequiral o púrpura fulminante).
SEPSIS
SRIS en presencia o como resultado de una infección sospechada o comprobada.
SEPSIS SEVERA
Sepsis más uno de los siguientes: disfunción cardiovascular o SDRA o, dos o más disfunciones de órganos.
SHOCK SEPTICO
Sepsis y disfunción cardiovascular
DISFUNCIÓN DE ÓRGANO
Disfunción cardiovascular Después de la administración de bolo de fluido isotónico 40 ml/kg en una hora

_ Hipotensión < p5 para la edad o PA sistólica < 2 DS para la edad, o
_ Necesidad de drogas vasoactivas para mantener PA en rango normal (dopamina > 5 µg/kg/min o dobutamina, adrenalina o noradrenalina a cualquier dosis), o

Dos de los siguientes:

_ Acidosis metabólica inexplicable: déficit de base > 5,0 mEq/l
_ Aumento del lactato arterial > 2 veces del valor normal
_ Oliguria: diuresis < 0.5 ml/kg/h
_ Relleno capilar > 5 seg
_ Diferencia de temperatura central/periférica > 3°

Disfunción respiratoria

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

Disfunción neurológica

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

Disfunción hematológica

_ Plaquetas < 80.000/mm³ o disminución del 50 % del recuento plaquetario previo más alto en últimos tres días (para pacientes hemato/oncológicos crónicos), o
_ INR > 2.

Disfunción renal

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

Disfunción hepática

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

Fuente :Adaptado de Goldstein B, Giroir B, Randolph A, and members of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis.

5.5 FISIOPATOLOGIA

5.5.1 La respuesta del huésped a la sepsis y su impacto en el desarrollo. El choque séptico resulta de una combinación entre disminución en el volumen intravascular (hipovolemia absoluta o relativa), disfunción miocárdica y anomalía en la vaso regulación periférica.

La hipovolemia absoluta (disminución del volumen intravascular secundaria a pobre ingesta oral, vómitos, diarrea, o aumento de las pérdidas insensibles) o hipovolemia relativa (disminución del volumen intravascular secundaria a fuga vascular, aumento de la capacitancia) constituyen la causa más común de shock en los niños. Sin embargo, las anomalías en la vasoregulación periférica y/o disfunción miocárdica probablemente desempeñan un mayor papel en las alteraciones hemodinámicas relacionados con el shock séptico pediátrico, especialmente en los recién nacidos y los lactantes. (10)

En contraste con los adultos en quienes el choque séptico se caracteriza por alto gasto cardíaco y bajas resistencias periféricas, la mayoría de los niños tienen bajo gasto cardíaco y altas resistencias periféricas, haciendo de la disfunción miocárdica un hallazgo fisiopatológico común en el choque séptico pediátrico planteando diferencias únicas en la respuesta del miocardio funcional de los niños frente a los adultos. (2,10)

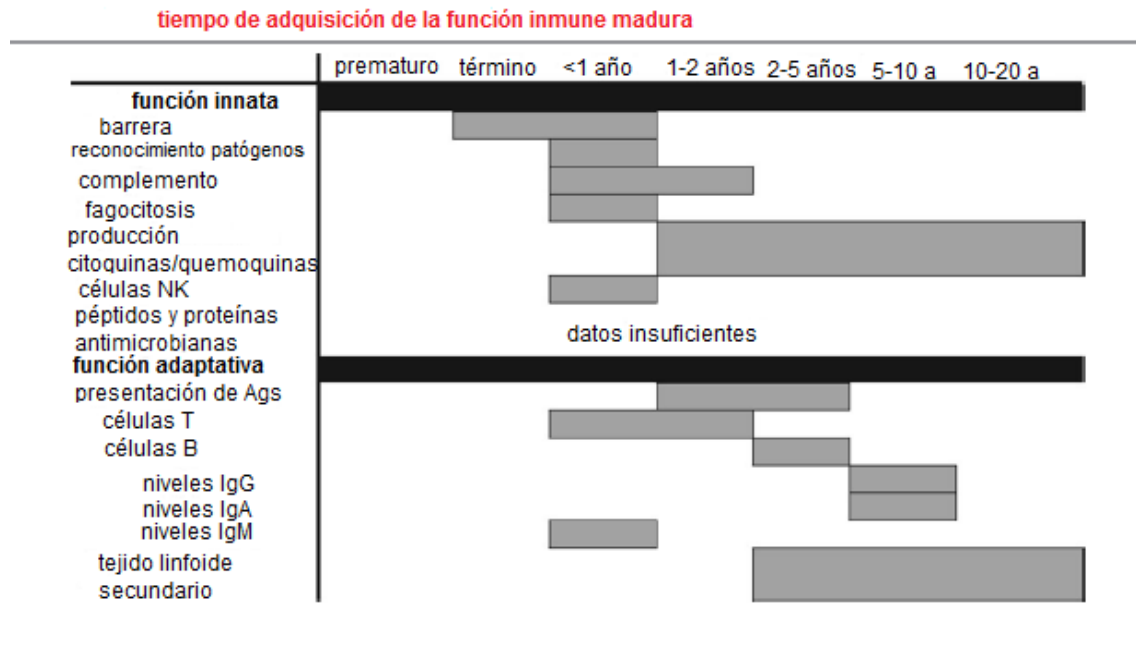
Importantes diferencias tanto en la función como en la estructura del miocardio comprometen la respuesta compensatoria de los niños a la sepsis. Cambios en el acoplamiento excitación-contracción se producen como resultado de la inmadurez del sistema de regulación del calcio (túbulos T, retículo sarcoplásmico, canales de calcio). Estas diferencias en el desarrollo producen alteraciones en los mecanismos normales que regulan la liberación del calcio, teniendo en cuenta que el miocardio neonatal depende más del calcio extracelular que del intracelular como en el corazón maduro. Otra diferencia en el miocardio del recién nacido incluye disminución de la expresión del ATP sensible a los canales de potasio.

El miocardio del lactante tiene una menor masa ventricular izquierda comparada con el miocardio del adulto, así como un incremento en el colágeno tipo III (mayor elasticidad).

Existen diferencias significativas en la respuesta inmune del huésped entre las diferentes edades. Ver gráfico 1. Es evidente que, en comparación con la

población inmunológicamente madura, los recién nacidos tienen un mayor riesgo para el desarrollo y progresión de una infección sistémica. Un déficit amplio tanto en la inmunidad innata como en la adquirida ha sido identificado. (11)

Gráfico 1. Tiempo de adquisición de la función inmune madura.



Fuente :Modificado de *The Host Response to Sepsis and Developmental Impact Pediatrics* 2010; 125; 1031

5.6 INMUNOLOGIA DE LA SEPSIS

Desde 1970 se ha considerado en la patogenia de la sepsis la respuesta inmune excesiva, la llamada “tormenta de citoquinas”, sugiriendo la inmunomodulación como terapia beneficiosa. (12)

Varias facetas en la interacción entre el huésped y el patógeno deben ser consideradas en la construcción de los diferentes eventos que conllevan a la sepsis.

5.6.1 Reconocimiento inicial por los mecanismos innatos. Péptidos antibacterianos, complemento, lectinas fijadoras de manosa, neutrófilos.

El hospedero posee una serie de medidas de protección para combatir las infecciones en la superficie corporal tales como las uniones interepiteliales, la barrera mucociliar en las vías respiratorias, etc. Los componentes del complemento también juegan un papel importante en la respuesta inicial a las bacterias; mientras que las bacterias gram negativas pueden ser liquidadas por el complejo terminal C5-C9, los depósitos de C3b tanto para Gram positivos como para Gram negativos pueden facilitar la muerte bacteriana mediada por neutrófilos.

Los principales mecanismos innatos:

- Epitelio y uniones interepiteliales
- Barrera mucociliar
- Defensinas
- Catelicinas
- Complemento
- Anticuerpos IgM
- Neutrófilos

5.6.2 Inmunidad inducida en sepsis: reconocimiento de patógenos. Todas las células que responden inicialmente ante el contacto con el patógeno, expresan receptores que se encargan del reconocimiento y transducción de las señales ante dicho contacto. La exposición a los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) provocan la cascada de señales que activan la respuesta inmune inducida. (13)

5.6.3 Citoquinas proinflamatorias. El papel principal de los mediadores inflamatorios asociados a sepsis es mejorar la migración de los leucocitos desde el interior de los vasos sanguíneos hasta el lugar de la infección. La activación a través de los TLR (Toll like receptors) por las bacterias, inician la cascada de señalización que conduce a la activación del factor nuclear kappa B (NF- κ B) que impulsa la transcripción de una serie de citoquinas proinflamatorias y quemoquinas tales como TNF α , IL-1, IL-6, IL-12 e IL-8. Las bacterias Gram negativas pueden inducir la producción de óxido nítrico a través de mecanismos no disponibles para los patógenos Gram positivos. Al mismo tiempo, TNF, IL-1 e IL-6 coordinan el inicio de la respuesta en la fase aguda.

En la sepsis, tanto por Gram positivos como por Gram negativos, la vasodilatación local inducida por óxido nítrico permite la desaceleración del flujo sanguíneo permitiendo la adhesión de los neutrófilos a la pared de los vasos. La producción local de TNF-alfa e IL-1 también sirve para activar el endotelio vascular, incrementando expresión de moléculas de adhesión.

El paso de los neutrófilos por la pared de los vasos, se acompaña de una cantidad significativa de líquido intravascular, lo que explica en parte, el edema periférico de los tejidos observados en algunos casos de sepsis grave. Sin embargo, si el proceso de migración de los neutrófilos procede sin cesar, importantes daños se pueden presentar en algunos órganos como el pulmón donde se liberan gránulos y enzimas con resultados catastróficos.

Otras citoquinas solubles también han sido identificadas como mediadores críticos del choque en sepsis.

El factor inhibidor de migración de neutrófilos (MIF), originalmente descrito en células T, ha sido descrito su producción en la glándula pituitaria durante la endotoxemia. Niveles elevados de MIF se han asociado con severidad en sepsis. (14)

5.7 LA RESPUESTA DE FASE AGUDA

El reconocimiento del patógeno desencadena una respuesta de fase aguda que genera una sobre regulación en la transcripción de una gran variedad de proteínas. Fisiológicamente, el huésped presenta fiebre, neutrofilia, incremento en la gluconeogénesis, catabolismo muscular, alteración en el metabolismo de los lípidos y activación tanto del complemento como de las vías de la coagulación.

En términos generales, hay 2 tipos de proteínas de fase aguda, las producidas por IL-1 o TNF α o aquellas producidas por IL-6. El primer grupo incluye las principales proteínas de fase aguda que se han incrementado hasta 1000 veces, tales como la proteína C Reactiva (PCR) y el amiloide A sérico, las cuales juegan un papel importante en la inmunidad antibacteriana, mientras que el último grupo incluye fibrinógeno y α 2 macroglobulina. Algunas de estas son bien conocidas por jugar un papel importante en la estimulación del sistema inmune. (15)

Tabla 3. Proteínas de fase aguda en sepsis bacteriana.

Reactantes de fase aguda clásicos	Proteína C reactiva, Amiloide A sérico
Componentes del complemento	C3, C4, proteína fijadora de C4, inhibidor de C1
Componentes de la coagulación	FVIII, fibrinógeno, fibronectina, plasminógeno, protrombina, cininógenos de alto peso molecular, factor de Von Willebrand
Proteínas transportadoras	Haptoglobina, ferritina, ceruloplasmina, proteína fijadora del lipopolisacárico.
Proteasas	Kalicroina, fosfolipasa A2

Fuente :Modificado de The immunology of sepsis, Journal of Pathology, 2008

5.8 EL ENDOTELIO Y EL SISTEMA DE COAGULACIÓN EN SEPSIS

Aunque el sistema de coagulación no es convencionalmente considerado como componente en la respuesta inmune a la infección, es cada vez más claro que la respuesta del sistema inmune y de coagulación a la sepsis están estrechamente vinculados.

Se ha demostrado que el sistema de coagulación es activado por productos bacterianos (por ej. endotoxina o LPS) y por citoquinas antiinflamatorias. Los cambios inducidos por endotoxina cambian las propiedades del endotelio vascular desde el estado profibrinolítico y anticoagulante normal a un estado antifibrinolítico y procoagulante. La activación del sistema de coagulación y la coagulopatía microvascular son parte de la respuesta del huésped a la infección, pero la estrecha relación entre la coagulación microvascular, la sepsis y la mortalidad no ha sido totalmente apreciada. Los pacientes con sepsis severa presentan frecuentemente trombocitopenia y niveles elevados de productos de

degradación de fibrina o dímero D, que son marcadores de coagulopatía microvascular. Las citoquinas proinflamatorias incrementan la expresión del factor tisular (el principal activador de coagulación en la sepsis) sobre la superficie de las células endoteliales y los monocitos e inhiben la expresión en la superficie de las células endoteliales del receptor de prot C y de la trombomodulina, bloqueando de esta manera la activación de la vía anticoagulante de la proteína C. (16)

Estudios in vitro también han demostrado que estas citoquinas reducen la expresión del activador tisular del plasminógeno (t-PA) y producen una intensa liberación del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1). Los neutrófilos activados en el curso de la respuesta inflamatoria producen y liberan la enzima proteolítica elastasa que destruye ATIII y trombomodulina, disminuyendo de esa manera la actividad de los anticoagulantes naturales. La proteína de fase aguda PCR (proteína C reactiva), secretada en el hígado en respuesta a citoquinas proinflamatorias (fundamentalmente IL-6), regula en más el factor tisular de la coagulación. Todas estas acciones contribuyen a la aparición del estado procoagulante característico de la respuesta inflamatoria sistémica, que lleva al consumo de los factores de la coagulación y de los anticoagulantes naturales y a una ruptura del balance normal entre la coagulación y la fibrinólisis. (17)

5.8.1 Efecto de la coagulación sobre la inflamación. La inflamación activa la coagulación, pero la activación de la cascada de la coagulación promueve una aceleración de la respuesta inflamatoria aguda. La enzima trombina, que es responsable de la formación del trombo, es también un mediador mayor de la inflamación. Induce la regulación en más de E-selectina y P-selectina, mediadores fundamentales en la iniciación del proceso de pasaje de los neutrófilos de la circulación sanguínea a los tejidos e induce por efecto directo, activación de las células endoteliales, leucocitos y plaquetas. A través de sus funciones proinflamatorias y procoagulantes, la formación inapropiada de trombina puede contribuir a algunas complicaciones de la sepsis, incluyendo disfunción vascular y adhesión leucocitaria. El depósito de fibrina produce microtrombos en la circulación lo que genera isquemia tisular.

Tabla 4. Sistema endotelial y de coagulación en sepsis.

UBICACIÓN	ACCIÓN	CONSECUENCIAS INMEDIATAS	CONSECUENCIAS TARDÍAS
Células endoteliales	Pérdida de la barrera	Adherencia plaquetaria	Edema tisular
	Expresión de moléculas de adhesión	Mayor transmigración de leucocitos	Vasooclusión
	Liberación de citoquinas	Liberación de óxido nítrico	Vasodilatación
Plaquetas	Expresión de moléculas de adhesión	Adherencia	Vasooclusión
Micropartículas de monocitos	Factor tisular	Activa la vía extrínseca de la coagulación	Coagulación intravascular
Proteínas circulantes	Aumentadas	Mayor actividad coagulopática	Coagulación intravascular

Fuente :Modificado de The immunology of sepsis, Journal of Pathology, 2008

5.8.2 Disfunción de la célula endotelial. La isquemia inducida por la obstrucción de los pequeños vasos contribuye al daño de la célula endotelial junto con el daño directo ocasionado por la acción del factor de virulencia bacteriano, invasión bacteriana directa y pérdida de la función de barrera. (18)

Las células endoteliales normalmente constituyen una monocapa intacta dentro del lumen de los vasos sanguíneos pero, el daño de estas células resulta en exposición del subendotelio. Las plaquetas, activadas e incrementadas en número por la respuesta de fase aguda (en particular IL-6), se unen a la superficie dañada permitiendo una mayor expresión del factor tisular y ocasionando una acumulación de plaquetas y fibrina.

Las citoquinas proinflamatorias, incrementadas durante la sepsis, exacerbaban a nivel de las células endoteliales, una mayor expresión de las moléculas de adhesión como las ICAM-1, P-selectina y E-selectina, cruciales en la

transmigración de los neutrófilos. La adhesión de los leucocitos conlleva a una mayor expresión del factor tisular en las células endoteliales.

La trombina es el elemento clave porque es el inicio de múltiples reacciones que culminan con coagulación e inflamación. La trombina induce activación leucocitaria, produce quimiotaxis, activa macrófagos, altera la permeabilidad endotelial, disminuye los niveles fisiológicos de antitrombina III, por consumo o por activación de los leucocitos, y de esta forma, al no existir este anticoagulante natural, más cantidad de trombina ejerce su acción inflamatoria y procoagulante. La relación entre trombina y plaquetas en los productos plaquetarios activados es importante para la coagulación e inflamación. Debido a las células endoteliales activadas por las citoquinas inflamatorias liberadas desde los monocitos y células endoteliales, todos esos factores causan las alteraciones microcirculatorias que se producen en la sepsis.

La unión de trombina a trombomodulina produce la activación de la proteína C. La proteína C activada tiene un papel fundamental, junto a la antitrombina III, en disminuir la formación de trombina. Además ayuda en la activación de la fibrinólisis para compensar los efectos de la excesiva cantidad de trombina circulante.

En la sepsis disminuyen los niveles de trombomodulina, la que no se sintetiza normalmente por acción de la célula endotelial; la proteína C no se puede activar y así la trombina actúa sin retroalimentación negativa en las cascadas de inflamación y coagulación, e impide la fibrinólisis.

5.9 ESTRÉS OXIDATIVO Y SEPSIS

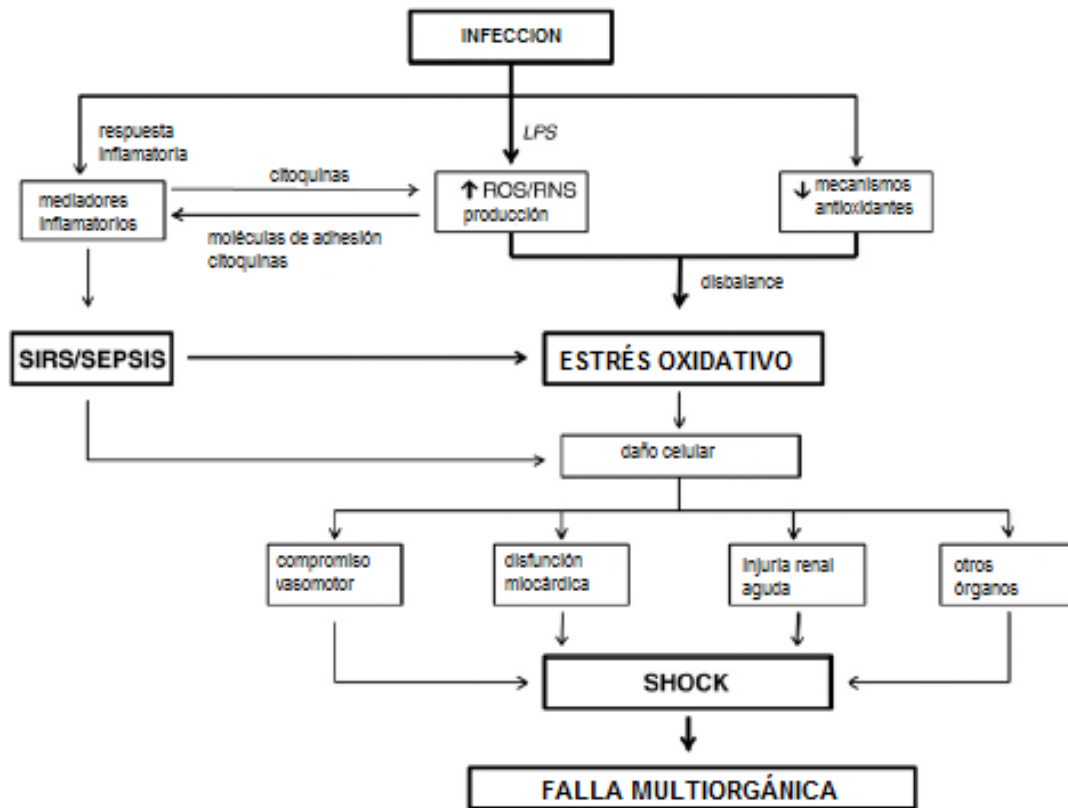
Durante los últimos años, algunas nuevas estrategias se han implementado en pro de mejorar la sobrevivencia de los pacientes con sepsis. El estrés oxidativo ha sido implicado en la fisiopatología de múltiples patologías. (19)

La mayor comprensión de la fisiopatología de la sepsis ha permitido establecer una relación entre estos mecanismos y el estrés oxidativo, sin embargo, los consensos para el manejo de estos pacientes no incluyen protocolos con antioxidantes.

Las especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno pueden causar el daño celular por diferentes vías, especialmente mediante peroxidación lipídica que incluye

oxidación de ácidos grasos poliinsaturados de los fosfolípidos presentes en las membranas celulares y daño de la membrana mitocondrial con disminución de la biodisponibilidad del óxido nítrico. El predominio de estos mecanismos prooxidantes sobre los antioxidantes es lo que se conoce como estrés oxidativo. (20)

Gráfica 2. Esquema que ilustra la hipótesis de la implicación de los ROS y RNS en la patogenia de la sepsis.



Fuente : Modificado de Oxidative stress as a novel target in pediatric sepsis management

5.10 INMUNOMODULACION EN SEPSIS

Parte importante de la morbilidad y la mortalidad asociada a sepsis es atribuida a la respuesta inmune del huésped más que a la propia infección. Los signos y síntomas clásicos de sepsis tales como fiebre, anormalidad del tono vascular, fuga capilar y disfunción de órgano, probablemente representan los efectos sistémicos

de los mediadores endógenos inflamatorios más que los efectos directos de los patógenos mismos. De esta manera, se ha intentado modular la respuesta inflamatoria en sepsis en busca de lograr la homeostasis inmunológica. (21)

5.10.1 Inmunología de la inflamación. La función principal del sistema inmune es la identificación y eliminación de patógenos. La inflamación representa un intento del organismo para optimizar las condiciones en las que esto pueda ocurrir: la vasodilatación promueve el aumento del flujo sanguíneo regional a las zonas infectadas; el aumento de la permeabilidad capilar facilita la migración de los leucocitos a los tejidos comprometidos; el reclutamiento y la activación de los leucocitos promueve la fagocitosis y la muerte intracelular de los patógenos. Estas tareas se logran mediante una amplia gama de elementos celulares y no celulares, muchos de los cuales pueden contribuir a la morbilidad y mortalidad asociada con la sepsis cuando sus efectos llegan a ser sistémicos.

Las citoquinas (las cuales alteran la función de las células inmunes y parenquimales) y las quemoquinas (las cuales promueven la migración de células inmunes) son importantes moduladores de la respuesta inflamatoria. Los eicosanoides (leucotrienos, tromboxano A₂), el complemento y miembros del sistema kaliceína (bradicinina) representan otros factores importantes que pueden afectar la respuesta inflamatoria. Los elementos celulares del sistema inmune que producen y son blancos de muchos de estos mediadores se describen como inmunidad innata e inmunidad adquirida.

Se reconocen como citoquinas pro-inflamatorias principalmente TNF α , IL-1 β , IL-6 e IL-8, mientras que IL-10, el antagonista del receptor de IL-1 (IL1ra) y el receptor soluble de TNF como citoquinas antiinflamatorias. (12)

El sistema innato dispone de una diversidad de receptores que le permiten reconocer una amplia variedad de gérmenes, virus, bacterias o parásitos. En general casi todos ellos están instalados en la membrana de las células dendríticas o en su citosol conocidos como receptores TOLL, RIG y NOD (TLR, RIG y NOD), y para actuar tienen dos responsabilidades. La primera, inducir la producción de citoquinas, mediante la activación del factor de transcripción Factor Nuclear kappa B (NF- κ B), a nivel del respectivo DNA en el núcleo de la célula dendrítica.

Estas citoquinas avisan y promueven la actividad de los demás linfocitos y al mismo tiempo interfieren dificultando el desarrollo viral o bacteriano. La segunda

responsabilidad es la capacitación directa de los linfocitos T ayudadores, en lo que intervienen los receptores TLR y RIG para bacterias y virus especialmente. La inmunidad adaptativa nunca trabaja sola. Para comenzar a actuar necesita previamente ser activada. A su vez, la inmunidad innata, es el que primero reacciona iniciando la activación. De él nace el estímulo que necesita la inmunidad adaptativa, que es mas compleja al desarrollar una defensa individualizada y específica para cada germen, que además es capaz de guardar la información en su memoria para prevenir futuros ataques.

El reconocimiento de las PAMPs (patrones moleculares asociados a patógenos) por el sistema inmune innato puede producir 1 de 4 posibles respuestas en los linfocitos Th0: Th1 y T17 respuesta proinflamatoria y Th2 y T reguladoras respuesta antiinflamatoria.

La sobre estimulación de la inmunidad innata tiene como objetivo contener la infección. Se logra mediante la quimiotaxis de neutrófilos al sitio de infección y por medio de la fagocitosis de las bacterias por los neutrófilos. Esta quimiotaxis esta dada por el $TNF\alpha$ y la IL-8 secretados por los monocitos circulantes y por la IL-17 secretada por las células Natural Killer (NK) y por los linfocitos T17. El $INF\gamma$ secretado por los macrófagos tisulares, las células NK y los linfocitos Th1 facilita la función fagocítica de los neutrófilos.

Bien se sabe que cuando la sepsis empeora y aparece la disfunción orgánica, el huésped experimenta un estado de inmunoparálisis en la cual hay falla en la producción de citoquinas y predomina la respuesta Th2 con apoptosis generalizada de linfocitos, tornándose defectuosa la capacidad de los neutrófilos para contener (detener) a las bacterias.

Aunque es prometedor el tema de la inmunomodulación, es innegable que la administración de líquidos endovenosos y de antibióticos son el pilar de la estrategia; seguido de una serie de objetivos a cumplir como el mantenimiento de la presión arterial, del gasto urinario y de la saturación venosa central. El uso de antibióticos de amplio espectro es lo mas importante y debería realizarse durante la primera hora, ya que la sobrevida cae en 7.2% por cada hora de retraso del antibiótico. (12, 15, 22)

En las ultimas 2 décadas ha habido emergencia de agentes inmunomoduladores, la mayoría contra el $TNF\alpha$ y con éxito en estudios de fase II; sin embargo fracasan en el escenario clínico en fase III. La PCR recombinante (Drotrecogin alfa) es un

ejemplo de ello; algunos estudios han demostrado actividad antiapoptótica, antiinflamatoria y anticoagulante; actuando a través de la modulación del círculo vicioso entre coagulación/inflamación; pero mas adelante, otras investigaciones no demostraron eficacia y fue retirado del mercado.

Se tienen 2 objetivos principales: modular la respuesta inmune y limitar el exceso de coagulación.

La inmunomodulación se plantea en pro de prolongar la vida y mejorar la función de los órganos; involucra agentes (medicamentos) que intervienen en las 2 fases de la inmunopatogénesis. Durante la hiperinflamación, cuando los PAMPs estimulan a los receptores de los monocitos (anti TLR4, filtros con polimixina, IgM), durante el aumento de citoquinas (Afelimomab, Cytofab), limitando la lesión endotelial (control glicémico, omega 3) aumentando la presentación de antígenos y durante la inmunoparálisis con moléculas como la Claritromicina, el GM-CSF y el INF γ o disminuyendo las citoquinas con talactoferrina.

La inmunointervención o inmunomodulación comprende 3 categorías de medicamentos: 1. Fármacos dirigidos contra los gérmenes o sus productos, 2. Moduladores de la respuesta inmune (inmunoestimulantes o inmunorreguladores) y 3. Drogas que actúan sobre la vía de la coagulación.

1. Fármacos contra gérmenes Inhibición de TLR4

Es el receptor del LPS y bloquearlo es importante porque se ha detectado niveles elevados de LPS en las infecciones por cocos Gram positivos y porque varias moléculas inflamatorias se liberan al estimular el TLR4 (HSP70, HMGB-

1, ADN mitocondrial libera alarminas que perpetúan la respuesta inmune).

Dos moléculas han sido descritas como potenciales inhibidores del TLR4: el ERITRORAN, que falló en la fase III y el TAK242, un derivado ciclohexano que se une selectivamente al dominio TIR del TLR4; en ratas mejoró la supervivencia y la disfunción orgánica y junto con Imipenem en sepsis polimicrobiana disminuyó la mortalidad y la producción de citoquinas mas no se modificó la carga bacteriana. Estudios han buscado disminuir los niveles de IL-6 como objetivo primario, pero no se ha logrado. (21, 23)

Bloqueo de LPS

Las polimixinas tienen la capacidad de absorber LPS. Un filtro de fibra inmovilizada de polimixina B (PMX-DHP) se ha desarrollado para hemodiálisis en los últimos 20 años en Japón. Este adsorbe LPS del plasma. Se han realizado 3 estudios clínicos en pacientes con sepsis abdominal y choque séptico. La hemofiltración con este filtro mejoró los parámetros hemodinámicos y disminuyó los niveles de LPS. En el estudio EUPHAS, pacientes con sepsis abdominal recibieron tratamiento estándar, cirugía y 2 sesiones de hemofiltración con PMX.DHP, la mortalidad a 28 días disminuyó de 53% a 32% y se terminó anticipadamente dado que no era ético privar a los otros pacientes del beneficio; se determinó que es una intervención costo - efectiva; la hemoperfusión con PMX-DHP cambió la expresión de Ag de superficie de CXR1/CXR2, CD11b Y CD64. Los neutrófilos activados mostraron adhesión preferencial a los filtros de PMX con disminución de los neutrófilos y monocitos circulantes indicando la capacidad de lesión endotelial por estas células, logrando una reducción tras la hemofiltración. (24)

Moduladores de la función inmune

Bloqueo de citoquinas

Los primeros intentos en modulación de la respuesta inmune en sepsis incluyeron la administración de anticuerpos neutralizantes contra $TNF\alpha$. Estos anticuerpos mostraron una excelente eficacia en estudios animales, sin embargo, la mayoría de los estudios de fase III no tuvieron resultados favorables. Dos moléculas siguen siendo prometedoras después de ensayos de fase II, a saber, Afelimomab y CytoFab.

Afelimomab es un fragmento F (ab')₂ de un anticuerpo monoclonal murino contra $TNF\alpha$. En un estudio realizado con 2634 pacientes con sepsis severa con niveles circulantes elevados de IL-6 se demostró que, Afelimomab a dosis de 1 mg/kg cada 8 horas durante 3 días, disminuyó significativamente los niveles circulantes de $TNF\alpha$ e IL-6, acelerando la resolución de la disfunción de órganos y la reducción todas las causas de mortalidad en un 5,8% [34].

CytoFab es una preparación purificada de fragmentos Fab IgG obtenida de sangre de ovejas sanas inmunizadas con $TNF\alpha$ humano recombinante. Administrándolo en dosis de carga y mantenimiento no se observó efecto en mortalidad pero sí en días libres de ventilación mecánica y menor estancia en UCI. De igual manera, se

observó una reducción significativa de los niveles circulantes de TNF α e IL6. (21, 25)

Glucocorticoides Los glucocorticoides poseen considerables propiedades anti-inflamatorias. Inhiben la producción de citoquinas por los macrófagos tisulares y actúan por supresión de la activación del factor nuclear kappa-B (NF κ B) y mediante la promoción de la degradación del RNA mensajero. En un estudio reciente con Dexametasona se observó una disminución en la producción de TNF α , IL6, IL8 e IL10 dependiente de la dosis. De igual manera, también se observó con la Dexametasona, modulación en la liberación de IL-1 β .

En algunos pacientes se evidenció descenso de los niveles de IL-1 β asociándose a desenlace desfavorable pero en aquellos que no se modificó tuvieron mejor resultado. (26)

La hidrocortisona tiene efecto sobre los neutrófilos disminuyendo las especies reactivas de oxígeno y aumentando la habilidad de fagocitosis, además los glucocorticoides tienen impacto sobre la insuficiencia adrenal (cortisol menor de 10microgramos/dL). El reemplazo con hidrocortisona es un abordaje terapéutico prometedor. Se han realizado estudios con hidrocortisona mas fludrocortisona en SDRA y choque séptico; divididos en pacientes con insuficiencia adrenal (IA) y sin ella. En pacientes con IA el tratamiento de 7 días aumentó la sobrevida al día 28 y disminuyó los días de ventilación mecánica. En pacientes sin IA se disminuyeron los niveles de IL6. La mayor utilidad de la hidrocortisona es sobre la insuficiencia adrenal, mientras que la Dexametasona tiene mayor poder sobre la disminución de citoquinas ex vivo; Se encontró disminución en el tiempo de hospitalización y disminución de la concentración de IL6 y proteína C reactiva. Pocos estudios se han realizado en población pediátrica.

Control glicémico estrecho. La hiperglicemia y la resistencia a la insulina están asociados con mayor mortalidad por infección, poli neuropatía y falla orgánica múltiple.

La infusión de insulina tiene efecto inhibitorio sobre el activador de plasminógeno 1 (PAI-1) el cual tiene una retroalimentación positiva en sepsis e hiperglicemia. Durante la euglicemia hay reactivación de la fibrinólisis. El control glicémico estrecho inicialmente se planteo con metas entre 80 a 110mg/dl con infusión de insulina, pero sus resultados fueron controversiales con respecto a mortalidad. El estudio NICE SUGAR incluyó 3016 pacientes con estas metas y 3012 con metas

entre 140 a 180mg/dl; posterior a esto, se plantearon nuevas metas entre 110 y 180mg/dl teniendo en cuenta que la hipoglicemia es una complicación grave que debe evitarse. Todos los estudios de control glicémico han sido en adultos, y de hecho, se ha observado hiperglicemia en niños que ha sobrevivido a la sepsis, por lo cual se recomienda mucha cautela en este aspecto en la población infantil.

Macrólidos. Se ha demostrado modulación del sistema inmune en las últimas décadas con macrólidos en pacientes con enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas como fibrosis quística y panbronquiolitis. Se ha postulado que el mecanismo de acción es dual: modulación de la producción de citoquinas en monocitos y neutrófilos y también inhiben la formación del biofilm por *Pseudomona Aeruginosa* que le permite adherirse firmemente a la vía aérea. (21, 23)

Estudios retrospectivos de pacientes con neumonía demostraron menor mortalidad en aquellos con régimen antibiótico combinado que incluía macrólido; incluso en pacientes con sepsis severa por neumococo resistente a macrólidos.

Solo existe un estudio prospectivo, aleatorizado doble ciego para probar este beneficio, se incluyeron pacientes con neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV), se asignaron a placebo o a la administración de claritromicina diariamente por 3 días continuos encontrándose resolución mas temprana de la neumonía y retiro de la ventilación mecánica mas temprana, y lo mas importante, la claritromicina disminuyó el OR de morir por choque séptico y falla orgánica múltiple. Este efecto se cree debido a la mejoría de la inmunoparálisis, mas precisamente incremento en la liberación de $TNF\alpha$ e IL-6, y también aumento en la expresión del antígeno de superficie CD86 relacionando con la presentación antigénica.

Inmunonutrición. La inmunonutricion con ácidos Grasos poliinsaturados omega 3 se basa en la sustitución del ácido araquidónico esterificado en los fosfolípidos de membrana celular por ácido pentaecosanoico (EPA). Esto modula la producción de eicosanoides serie2 y podría llevar a atenuar la producción de la respuesta inflamatoria. Se probó la teoría de que la alimentación enteral con EPA y ácido gamma linolénico (GLA) podría reducir la permeabilidad de la membrana alveolo-capilar y así la producción de IL 8, IL 6, $TNF\alpha$ y Leucotrieno B4 que son responsables en parte, de la inflamación pulmonar. Se incluyeron pacientes con lesión pulmonar aguda (ALI) y SDRA, los pacientes que recibieron EPA Y GLA por al menos 4 a 7 días presentaron disminución significativa en la inflamación pulmonar, aumento de la oxigenación y mejoría de los desenlaces clínicos; además, las concentraciones de IL8 y leucotrieno B4 disminuyeron en el lavado broncoalveolar. (25)

Inmunoglobulinas. La estrategia de administración de inmunoglobulinas esta basada en la hipogammaglobulinemia importante encontrada en los pacientes con choque séptico durante los primeros días al ingreso, y que retornan a nivel normal hacia el día séptimo. Los pacientes con mayor hipogammaglobulinemia exhibieron mayor mortalidad.

Las inmunoglobulinas intravenosas (IVIG) contienen >90% de IgG y pueden dividirse en aquellas enriquecidas con IgM e IgA o aquellas que contienen únicamente IgG.

A pesar que existe evidencia fuerte que soporta su uso en sepsis severa y choque séptico, aun no han sido incluidas en las guías de consenso, pero se han empleado rutinariamente como pilar del manejo del síndrome de choque tóxico por estreptococo. (21, 25)

Las preparaciones polivalentes de inmunoglobulinas mejoran la opsonización, evitando la activación inespecífica del complemento y previniendo contra la liberación de LPS y neutralizando al LPS y una amplia variedad de superantígenos. También bloquean el receptor Fc en las células fagocíticas, y la modulación de la función de las células inmunes como la neutralización de antígenos. Los resultados de los estudios clínicos sugieren que las inmunoglobulinas polivalentes pueden reducir la mortalidad por sepsis severa en 34% en adultos y en 50% en neonatos.

Inmunoestimulación con citoquinas. En los pacientes en estado de inmunoparálisis, en los cuales las funciones del sistema inmune están deprimidas, se ha propuesto que se puede revertir con la administración de citoquinas como los factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) o de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) e interferón gamma.

En un metaanálisis que incluyó 12 estudios clínicos donde se comparaban G-CSF O GM-CSF con placebo: no se encontraron diferencias en la mortalidad hospitalaria. Independientemente del desenlace, el GMCSF demostró aumento en la expresión de HLA-DR en los monocitos circulantes y mejoro su función para liberar citoquinas proinflamatorias después de ser estimulados con ligandos del TLR2 o del TLR4 comparado con placebo; considerándose así como efectivo para revertir la inmunoparálisis. El estudio más grande con GCSF no se modificó la mortalidad intrahospitalaria pero si se asoció con desarrollo de coagulopatía aguda y elevación de troponina I.

Solo hay un estudio que uso interferón gamma, en el cual se administro subcutáneo en pacientes con sepsis y expresión de CD14/HLA-DR menor del 30%. Los resultados mostraron restauración considerable de la función de los monocitos circulantes para la producción *ex vivo* de TNF α .

Anticoagulantes

En los últimos 10 años se hace claro el papel de la coagulación en la patogénesis de la sepsis y la modulación de la respuesta inmune.

La TROMBOMODULINA se produce por el endotelio y se liga a la trombina de tal forma que evita su efecto pro coagulante y activa su habilidad de convertir la PCR en PCR activada. La trombomodulina circula en forma soluble en concentraciones que reflejan la severidad de la coagulopatía y la disfunción orgánica en sepsis. Cuando la CID y el SDRA resuelven sus niveles retornan a la normalidad. (16)

La trombomodulina recombinante se usa en Japón desde hace una década para el manejo de la CID. Un estudio fase II incluyó 26 pacientes con sepsis severa y se comparó con 51 pacientes de control histórico. La mortalidad del grupo de tratamiento fue de 25% y la del control histórico 47%; tras ajuste de los datos se demostró superioridad estadísticamente significativa.

La pentoxifilina se usa en enfermedad vascular periférica y como anticoagulante. Un estudio fase II en neonatos con sepsis asignó 20 pacientes a placebo y 17 a tratamiento con pentoxifilina durante 6 días. El grupo de tratamiento presentó menor incidencia de CID y disfunción orgánica.

5.11 DESARROLLO POTENCIAL

Bloqueo del LPS. Se han descrito 2 anticuerpos monoclonales que intentan neutralizar la estimulación del TLR4 inducida por LPS. El 15C1 que es un anticuerpo monoclonal específico del TLR4 que se une a él en la porción Fab y el segundo es una proteína de fusión que corresponde al dominio extra celular del TLR4 de ratón que se adhiere a los dominios Fc de la IgG humana y al LPS soluble.

Bloqueo de la bacteria entera. El ALSTAPH es una globulina inmune contra el polisacárido capsular del *S. Aureus*. Se administro en un estudio de fase II con 44 pacientes con sepsis bacterémica por *S. aureus*; 21 pacientes recibieron el

ALTASTAPH; no se observó efecto en el tiempo de negativización de los hemocultivos pero hubo menor duración de la fiebre y de estancia hospitalaria.

El PANOBACUMAB es un anticuerpo IgM contra el antígeno capsular O11 de *P. Aeuruginosa*. Se deriva de una población clonal humana de linfocitos B. Se probó en un estudio fase II en pacientes con neumonía nosocomial; la supervivencia a 30 días fue 82% lo cual es prometedor. (21)

Anticuerpos anti RAGEs. Los productos finales de glicación avanzada. (AGEs) son mediadores inflamatorios tardíos en sepsis. Actúan a nivel celular por su receptor conocido como RAGE; el cual también es el receptor de varios DAMPs como el HMGB-1 entre otros. El HMGB-1 facilita la liberación de citoquinas, la activación de la coagulación y el reclutamiento de los neutrófilos *in vivo* a través de los RAGEs. Se sabe que la señalización mediada por RAGEs en sepsis conlleva a la activación del FNkappaB y MAP kinasa y amplifica la respuesta inflamatoria. Los RAGEs y su forma soluble representan un objetivo prometedor en el abordaje terapéutico de la sepsis. (15, 21)

Talactoferrina. La lactoferrina es un componente de la defensa inmunológica innata. Pertenece a la familia de la transferrina de glicoproteínas que se unen al hierro y se encuentra en las mucosas, calostro humano, leche materna, lágrimas, saliva, semen y en los gránulos secretorios de los neutrófilos. Dada su gran espectro antimicrobiano; se examinó el potencial de la lactoferrina humana recombinante (talactoferrina alfa); se encontró efecto sinérgico con los antimicrobianos.

Todos los agentes mencionados anteriormente se convierten en prometedoras herramientas, pues intentan modular la respuesta inflamatoria en sepsis en busca de lograr la homeostasis inmunológica.

6. METODOLOGIA

6.1 TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio de cohorte prospectivo en el servicio de pediatría del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva entre marzo de 2011 y Julio de 2012.

6.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

60 Niños entre 1 mes y 14 años atendidos en el servicio de pediatría del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

6.3 ÁREA DE ESTUDIO

Hospital Universitario Neiva

Empresa Social del Estado de III y IV nivel de complejidad en salud en la ciudad de Neiva, importante centro de referencia del sur del País. Que se encuentra en capacidad de ofrecer servicios en:

- Consulta médica especializada
- Urgencias
- Cirugía
- Hospitalización
- Unidad de cuidado crítico de adultos, ginecoobstetricia, neonatos y pediátricas
- Apoyo diagnóstico y complementación terapéutica
- Unidad de Salud mental
- Unidad renal

- Unidad de trasplante
- Unidad de cancerología

6.3.1 Criterios de inclusión. Definición de sepsis:

Temperatura rectal $> 38^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$

Frecuencia cardiaca $> P 90$ para la edad

Frecuencia Respiratoria $> P 90$ para la edad ó $\text{PaCO}_2 > 32 \text{ mmHg}$

Recuento de Leucocitos > 12000 ó $< 40000/\text{mm}^3$ ó 10% de bandas (células Inmaduras).

Se tomará como sepsis aquellos pacientes que cumplan con 2 criterios o más asociado a evidencia o alta sospecha de foco infeccioso.

NOTA: Dado que la taquicardia y la polipnea son síntomas frecuentes que se presentan en muchas enfermedades pediátricas, se incorpora a la definición de SRIS en niños la necesidad de que alteraciones en la temperatura corporal y/o en el recuento leucocitario estén presentes.

Se incluirá todo paciente con impresión diagnóstica de sepsis. Es requisito que los padres y pacientes acepten participar en el estudio y se realice la firma del consentimiento informado.

6.3.2 Criterios de exclusión

- Imposibilidad de seguimiento
- Enfermedad del colágeno, neoplasias
- Cardiopatía Congénita o patología crónica o neoplásica
- No acepta la inclusión en el estudio

6.4 PRUEBA PILOTO

Previo al inicio de la recolección de la información, se realizó una prueba piloto con 10 pacientes a los cuales se aplicó los formularios previamente diseñados, con el objetivo de evaluar si la información allí registrada era la adecuada y suficiente para los objetivos planeados. Luego de ésta prueba piloto se realizaron algunas modificaciones a los formatos conformando de ésta manera los formularios que nos sirvieron como instrumento para la recolección de la información.

6.5 INTERVENCIONES

Durante el estudio se llevó un registro médico diario en formatos diseñados desde el día del ingreso hasta egreso del paciente, con formato de visita de control en la convalecencia. (Ver anexo)

Desde el punto de vista inmunológico se realizaron las siguientes pruebas: $TNF\alpha$, sTNFR2, IL2, sIL2, VEGF, VEGFR2, IL10 y ST2, IL6, IL1B, IL 8, IL12P70. Se tomaron 2 ml de plasma para análisis inmunológico al ingreso del paciente al estudio, se repitió toma del mismo volumen, a las 24 horas y en la convalecencia.

Los factores inmunes que se analizaron en este estudio fueron determinados usando dos metodologías:

La citometría de flujo fue usada para determinar la concentración plasmática de IL-2, IL-10, IL-6 y $TNF\alpha$. Para esto, Una mezcla de diferentes poblaciones de esferas cubiertas con anticuerpos (Ac) monoclonales, fueron incubadas secuencialmente con las muestras de plasma de los pacientes ó curva estándar y posteriormente con un Ac de detección. Entre cada paso, las muestras fueron lavadas y resuspendidas para finalmente ser adquiridas en un clitómetro de flujo FACScalibur. Esta metodología ya ha sido previamente usada y validada (Detección de Interleuquinas por cytometric Bead Array (CBA))

Por otro lado, la medición de IL-2R α , ST2, sTNF RII, VEGF, VEGF RII, se hizo mediante la técnica de ELISA usando estuches comerciales provenientes de R&D previamente usados.

Además, se incluyeron las pruebas de Laboratorio clínico: Hemograma, plaquetas, GOT, GPT, CPK total, CPK-MB, Dímero d, fibrinógeno, troponina I. Albumina, LDH, BUN Creatinina, electrolitos. De acuerdo a las técnicas estandarizadas en el laboratorio clínico del Hospital Universitario de Neiva

Imágenes: se realizaron de acuerdo al foco infeccioso.

A todos los pacientes se les aplicó la escala PRISM (Pediatric Risk of Mortality) al ingreso. El sistema PRISM es el método más común para predecir mortalidad en niños gravemente enfermos, y se basa en los valores de 14 variables clínicas y de laboratorio medidas durante las primeras 24 horas del ingreso, a las que se adjunta una puntuación que constituye un valor objetivo y la suma resultante representa la medida de la severidad de la enfermedad.

Se asume que puntuaciones más altas implican mayor gravedad y riesgo de fallecer. Esta escala se validó en el Hospital Universitario de Neiva, Hernando Moncaleano Perdomo en un trabajo retrospectivo que mostró su aplicación en la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico.

6.6 PROCESAMIENTO DE LOS DATOS

La información recolectada se ingresó a una base de datos en el programa Excel. A ésta información se le realizó crítica en cuanto a coherencia, adecuado diligenciamiento en cantidad y calidad. Posteriormente se realizó el análisis en el programa SPSS versión 15.

6.7 PLAN DE ANÁLISIS

Se realizó un análisis univariado calculando las medidas de tendencia central (mediana) y de variabilidad (rango). Los datos se presentan en tablas y gráficas.

Se compararon los grupos respecto a las variables utilizando pruebas no paramétricas como la de mann whitney, (dos colas), con las variables en las cuales se encontró diferencia estadísticamente significativa se realizó una regresión logística para identificar posibles variables predictoras.

Para las variables nominales se calculó chi cuadrado.

VARIABLE	CATEGORÍA	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
----------	-----------	------------------	-----------

6.8 VARIABLES

6.8.1 Definición de variables clínicas

Sexo	Femenino/masculino	Nominal	Razón
Procedencia	Municipio específico	Nominal	Razón
Diagnóstico	Sepsis/ choque séptico	Nominal	Razón
Día de fiebre	1,2,3,4,5,6.....	Cuantitativa	Razón
Horas desde la última diuresis	1,2,3,4,5,6....	Cuantitativa	Razón
Fiebre	Sí/No	Nominal	Razón
Secreción u obstrucción nasal	Sí/No	Nominal	Razón
tos	Sí/No	Nominal	Razón
Disnea	Sí/No	Nominal	Razón
Dolor de garganta	Sí/No	Nominal	Razón
Vomito	Sí/No	Nominal	Razón
Dolor abdominal	Sí/No	Nominal	Razón
Distensión abdominal	Sí/No	Nominal	Razón
Diarrea	Sí/No	Nominal	Razón
Alteración en la conciencia	Sí/No	Nominal	Razón
Convulsiones	Sí/No	Nominal	Razón
Exantema	Sí/No	Nominal	Razón
Sangrado	Sí/No	Nominal	Razón
Peso	En kilogramos	Cuantitativa	Razón
Talla	En centímetros	Cuantitativa	Razón
Temperatura	En grados centígrados	Cuantitativa	Razón
Tensión arterial	En mmHg	Cuantitativa	Razón
Presión de pulso	En mmHg	Cuantitativa	Razón
Frecuencia respiratoria	Por minuto	Cuantitativa	Razón
SPO2		Cuantitativa	Porcentaje
Perímetro abdominal	En centímetros	Cuantitativa	Razón
Frecuencia cardíaca	Por minuto	Cuantitativa	Razón
FIO2		Cuantitativa	Porcentaje
Hígado cm DRCD	En centímetros	Cuantitativa	Razón
Gasto urinario		Cuantitativa	Razón
Prueba de	Positiva/negativa	Nominal	Razón

torniquete			
Edema palpebral	Sí/No	Nominal	Razón
Epistaxis	Sí/No	Nominal	Razón
gingivorragia	Sí/No	Nominal	Razón
Deshidratación	Sí/No	Nominal	Razón
Soplo cardíaco	Sí/No	Nominal	Razón
Crépito	Sí/No	Nominal	Razón
Hipoventilación	Sí/No	Nominal	Razón
Ascitis	Sí/No	Nominal	Razón
Dolor al palpar abdomen	Sí/No	Nominal	Razón
Llenado capilar en seg.	En segundos	Cuantitativa	Razón
Edema en miembros inf.	Sí/No	Nominal	Nominal dicotómica
Exantemas	Sí/No	Nominal	Nominal dicotómica
Petequias	Sí/No	Nominal	Nominal dicotómica
Hematomas	Sí/No	Nominal	Nominal dicotómica
Focalización	Sí/No	Nominal	Nominal dicotómica
Pulsos distales	Normales/débiles/Ausentes	Ordinal	Razón
Conciencia	Alerta/irritable/somnoliento/coma	Ordinal	Razón
Glasgow	3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15/15	Ordinal	Razón
Líquidos recibidos	Hartman, SSN, Dextrosados, Coloides	Nominal	Razón
Antipiréticos	Acetaminofén, diclofenac, ibuprofeno, naproxeno, dipirona, ASA	Nominal	Razón
Oxígeno	Cánula, ventury, ventilación mecánica	Nominal	Razón
Ventilación mecánica	Sí/No	Nominal	Razón
Inotrópicos	Adrenalina, dopamina,	Nominal	

	dobutamina, milrinone, noradrenalina		Razón
Hemoderivados	GRE, plasma, plaquetas, factorVII	Nominal	Razón

Antibióticos	Ceftriaxona, piperacilinatazobactam, meropenem...	Nominal	Razón
Días de hospitalización	2,3,4.....	Cuantitativa	Razón
Manejo en UCIP	Sí/No	Nominal	Razón
Días de manejo en UCIP	1,2,3,4,	Cuantitativa	Razón
Infección nosocomial	Sí/No	Nominal	Razón
Egreso	Vivo/muerto	Nominal	Razón

6.8.2 Definición de variables de laboratorio

VARIABLE	CATEGORÍA	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
Hemoglobina	6,7,8,9....	Cuantitativa	Razón
Hematocrito	24,25,26....	Cuantitativa	Porcentaje
Leucocitos	Cuantitativa	Razón
Plaquetas	Cuantitativa	Razón
TP	En segundos	Cuantitativa	Razón
TPT	En segundos	Cuantitativa	Razón
Fibrinógeno	Cuantitativa	Razón
Dímero D	Cuantitativa	Razón
TGO	Cuantitativa	Razón
TGP	Cuantitativa	Razón
PCR	Cuantitativa	Razón
CPK-T	Cuantitativa	Razón
CK-MB	Cuantitativa	Razón
Troponina I	Cuantitativa	Razón
BUN	Cuantitativa	Razón
Creatinina	Cuantitativa	Razón
Proteínas totales	Cuantitativa	Razón
Albúmina	Cuantitativa	Razón
LDH	Cuantitativa	Razón
Glicemia	Cuantitativa	Razón
Ig M dengue	Cuantitativa	Razón
Ig G dengue	Cuantitativa	Razón
NS1 dengue	Positivo/negativo	Nominal	Razón
RT-PCR	Cuantitativa	Razón

6.8.3 Definición de variables inmunológicas

VARIABLE	CATEGORÍA	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
TNF	Cuantitativa	Razón
s TNF R	Cuantitativa	Razón
IL-2	Cuantitativa	Razón
s IL-2 R	Cuantitativa	Razón
VEGF	Cuantitativa	Razón
VEGF R	Cuantitativa	Razón
ST2	Cuantitativa	Razón

6.8.4 Definición de variables de imágenes

VARIABLE	CATEGORÍA	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
% derrame pleural	Cuantitativa	Porcentaje
Arritmia (EKG)	Sí/No	Nominal	Razón
Frecuencia cardíaca (EKG)	Por minuto	Cuantitativa	Razón
Anormalidades ST	Sí/No	Nominal	Razón
Inversión onda T	Sí/No	Nominal	Razón
Normalidad de ecocardiograma	Sí/No	Nominal	Razón
Fracción de eyección	Cuantitativa	Porcentaje
Disfunción miocárdica izq.	Sí/No	Nominal	Razón
Disfunción miocárdica der.	Sí/No	Nominal	Razón
Disquinesia septal	Sí/No	Nominal	Razón
Normalidad de RM cerebral	Sí/No	Nominal	Razón
Edema cerebral (RM)	Sí/No	Nominal	Razón
Sangrado (RM)	Sí/No	Nominal	Razón
Colección (RM)	Sí/No	Nominal	Razón
Vasculitis (RM)	Sí/No	Nominal	Razón

7. ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio es un proyecto financiado por Colciencias y la Universidad Surcolombiana, ninguno de los participantes tiene conflictos de interés.

Se tuvo en cuenta las consideraciones establecidas en la Resolución 8490 de 1993 del Ministerio de la Protección Social Capítulos 1 y 3.

Previo al inicio del proyecto éste fue presentado ante el comité de ética del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva obteniendo la aprobación de éste comité para su realización.

Para el ingreso de cada paciente se llevó a cabo la firma del consentimiento informado por parte de padres o cuidadores legales (Anexo A).

Toda la información concerniente al estado de cada paciente incluido se registró en los formatos previamente diseñados y luego se ingresó ésta a la base de datos que ha sido resguardada bajo los estrictos lineamientos de confidencialidad

Los resultados de ésta investigación serán empleados para beneficio de los pacientes que cursen con sepsis y choque séptico, ya que permitirá ampliar el conocimiento de la fisiopatología de ésta enfermedad y de ésta manera se propondrán medidas tanto diagnósticas como terapéuticas que permitan un manejo más oportuno, contribuyendo de ésta manera a reducir el desenlace desfavorable de ésta patología.

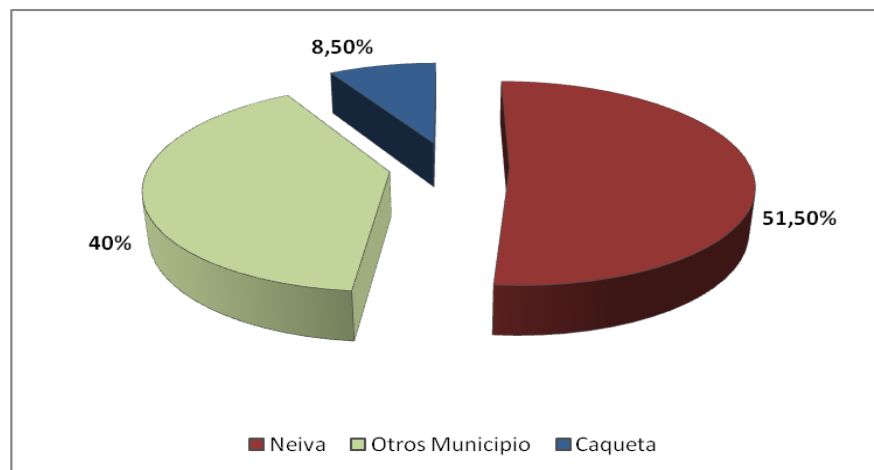
8. RESULTADOS

Un total de 60 pacientes con criterios de sepsis, según la conferencia internacional de consenso de sepsis en Pediatría, fueron incluidos durante el periodo comprendido entre marzo de 2011 y agosto de 2012. 11 niños cumplieron criterios para choque séptico en el curso de la evolución clínica permitiendo reclasificarlos como Sepsis S (n=49) y Choque Séptico CS (n=11).

Se encontró una mediana de edad de 11.5 meses (1 – 168) para el grupo en general, llamando la atención la presencia de choque séptico en los mayores de 1 año sin evidenciar diferencias estadísticamente significativas entre sepsis y choque (p=0.28). El género masculino predominó en los 2 grupos (p=0.57).

Siendo el Hospital Universitario de Neiva, centro importante de referencia, el 51,5% de los pacientes ingresados procedían de Neiva, 40% de otros municipios del Huila y el 8,5% del Caquetá. Las características demográficas y hallazgos clínicos se describen en la tabla 5.

Gráfico 3. Procedencia pacientes sepsis.



Un promedio de 3.5 días de evolución de la fiebre se encontró al ingreso en todos los pacientes del estudio. Los síntomas gastrointestinales predominaron en los pacientes con sepsis, siendo el vómito (53.1%) y la diarrea (34.7%) los hallazgos principales. Sin embargo, el dolor abdominal fue mas relevante en los pacientes con choque séptico (45.5%). Datos de mayor compromiso como alteración del estado de conciencia y evidencia de fuga vascular (ascitis) predominaron en los

pacientes con choque séptico. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la sintomatología descrita.

La media de PRISM fue de 0,5(0,2-8,4) para el grupo total y de 0,5 (0,2-8,4) para sepsis y 1,5 (0,2-7,4) para choque séptico. Durante el estudio no se presentó mortalidad.

Tabla 5. Características de los pacientes.

Características	ST (n=60)	S (n=49)	CS (n=11)	S/CS
				<i>P+</i>
Sexo	M 56,7%	M57,1%	M 54,5%	0,57
Edad*	11,5 (1-168)	10(1- 156)	24(1- 168)	0,28
Días de* fiebre	3,5 (1-20)	3 (1- 20)	4 (1- 15)	0,25
Vómito	Si 51,7%	Si 53,1%	Si 45,5%	0,4
Dolor Abdominal	Si 36,7%	Si 34,7%	Si 45,5%	0,3
Diarrea	Si 33,3%	Si 34,7%	Si 27,3%	0,4
Alteración de conciencia	Si 20%	Si 16,3%	Si 36,4%	0,14
Sangrado	Si 1,7%	Si 2%	Si 0%	0,8
Ascitis	Si 3,3%	Si 2%	Si 9,1%	0,3
PRISM*	0,5(0,2-8,4)	0,5(0,2-8,4)	1,5(0,2-7,4)	
Mortalidad	0	0	0	

Fuente : ST= Sepsis total; SS= Sepsis; CS= Choque séptico

* Valores son Medianas (intervalo de confianza 95%)

+ U de Mann Withney

Las pruebas de laboratorio constituyen otra herramienta importante en el estudio de los pacientes sépticos tal como se muestran en la tabla 6. La leucocitosis superior a 20.000 predominó en los pacientes con sepsis (p=0.001). De igual

forma, el recuento de plaquetas fué mayor en estos pacientes frente a los de grupo de choque séptico con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.002$).

Niveles elevados de Dímero D y bajos de albúmina fueron encontrados en pacientes con choque séptico frente a los que se clasificaron como sepsis ($p=0.005$).

Las transaminasas (AST, ALT) muestran una tendencia a estar mas elevadas en los pacientes con choque séptico ($p=0.41$).

En las pruebas de laboratorio restantes no se encontró alguna diferencia importante.

Tabla 6. Resultados de exámenes diagnósticos.

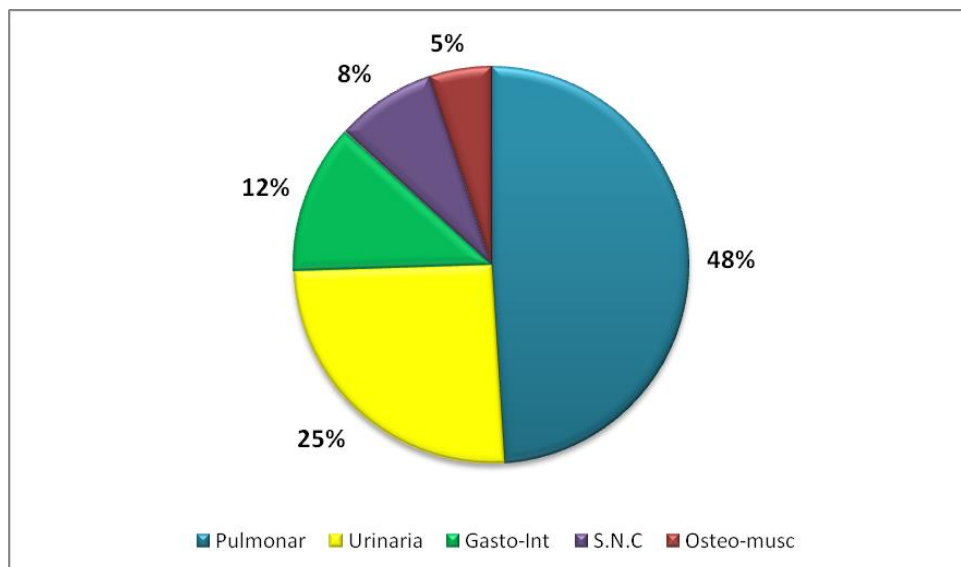
Biomarcador	ST (n=60)+	S (n=49)+	CS (n=11)+	S/CS P*
Hematocrito %	30,7(18-40)	30,4 (17,9-39,2)	31,1(22-40,2)	0,63
Leucocitos (mm ³)	25.003 (5200-61.900)	26500 (5200-61900)	13700 (6500-27500)	0,001
Plaquetas (mm ³)	380.500(53.000-797.000)	405000 (189000-797000)	213000 (53000-489000)	0,002
TP segundos	15(11- 34)	15 (11,3-33,9)	15,1 (12,6-21,3)	0,86
TPT segundos	30,9 (19-61)	31,8(19,4-61,2)	30 (24,7 – 44)	0,18
Dímero D(mcg/L)	1.294 (7- 9919)	1183,5 (6,9-9919)	3695(1172-10000)	0,005
Fibrinógeno (mg/dl)	587 (217 – 1238)	574,5 (217-1238)	648,5(384-978)	0,15
AST (UI/L)	35,5 (18 – 105)	35,4(18,3-105)	42,5(19,8-81,9)	0,75

ALT (UI/L)	19,4(7-104)	19,1(7- 104)	26,8(7,5-54,2)	0,41
CPK-T (UI/L)	55 (5 –2934)	47,5(18-2934)	71(5- 644)	0,69
CPK-MB (UI/L)	22 (3- 137)	22(13,2-56,1)	22(2,7 – 136)	0,98
Albumina (g/dl)	3,1 (2- 4)	3,2(2,1- 4,4)	2,3(1,5-3,9)	0,005
Glicemia (mg/dl)	106 (24- 264)	106(24- 264)	99(81- 197)	0,95

Fuente : ST= Sepsis total; S= Sepsis; CS= Choque séptico
 TP= Tiempo protrombina; TPT= Tiempo tromboplastina parcial; AST= Aspartato amino transferasa;
 ALT= Alanino amino transferasa; CPK= Creatin fosfoquinasa; CPK MB: Creatin fosfoquinasa MB.
 + Valores son Medianas (intervalo de confianza 95%)
 *U de Mann Withney
 n= 60

En los pacientes clasificados como sepsis, el origen primario de la infección fue respiratorio (48%), urinario (26%), gastrointestinal (11%), neurológico (8%) y osteoarticular y de tejidos blandos (5%). El 18% requirió manejo en UCIP con estancia promedio de 5.8 días. Se obtuvo identificación microbiológica en el 23% de los casos, siendo *E. Coli* y *Klebsiella Peumoniae* los gérmenes más frecuentes.

Gráfico 4. Origen de sepsis.



Los estudios inmunológicos realizados se muestran en la tabla 7. Comparando cada uno de ellos en los distintos grupos tanto en la fase aguda como en convalecencia.

TNF α no mostró ninguna diferencia entre los 2 grupos ($p=0.22$) ni alteró sus valores, mientras que su receptor, el sTNFR presentó una tendencia con valores más altos en choque séptico, tanto en la fase aguda como en la convalecencia sin ser estadísticamente significativo ($p=0.19$).

IL1 β no modificó sus niveles en ninguna de las dos fases tanto en sepsis como en choque séptico ($p=0.5$).

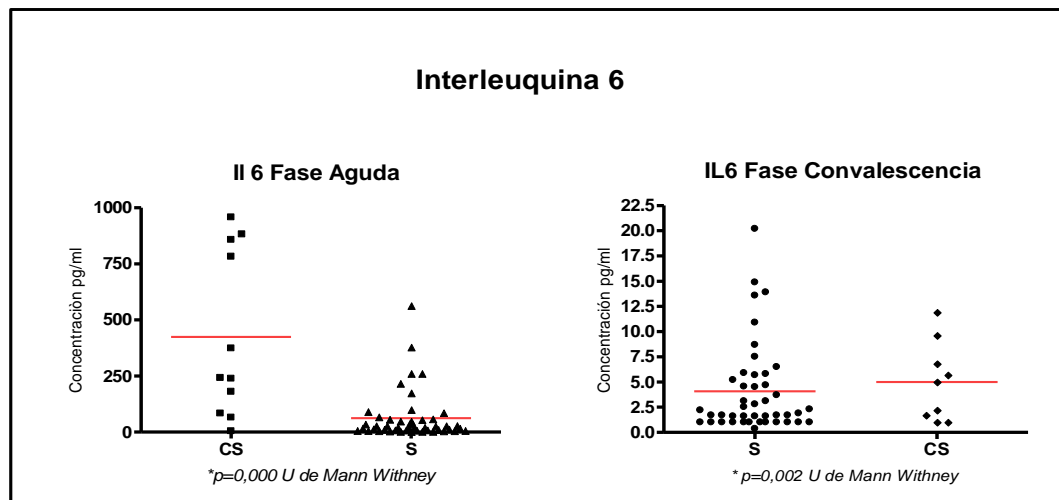
VEGF mostró tendencia hacia valores más altos en la fase aguda de sepsis y en la convalecencia del choque séptico ($p=0.41$) ($p=0.7$) respectivamente.

VEGFR2 elevó sus niveles en la fase aguda de sepsis pero se mantuvo sin modificaciones en la convalecencia de ambos grupos ($p=0.16$)

sIL-2R se elevó de manera significativa en la fase aguda del choque séptico ($p=0.05$), con tendencia a niveles mayores en la convalecencia de los pacientes con sepsis ($p=0.07$).

IL6 mostró niveles sustancialmente elevados en la fase aguda y, en menor medida, en la convalecencia del choque séptico, con diferencia estadísticamente significativa ($p=0.002$). Ver gráfica 5.

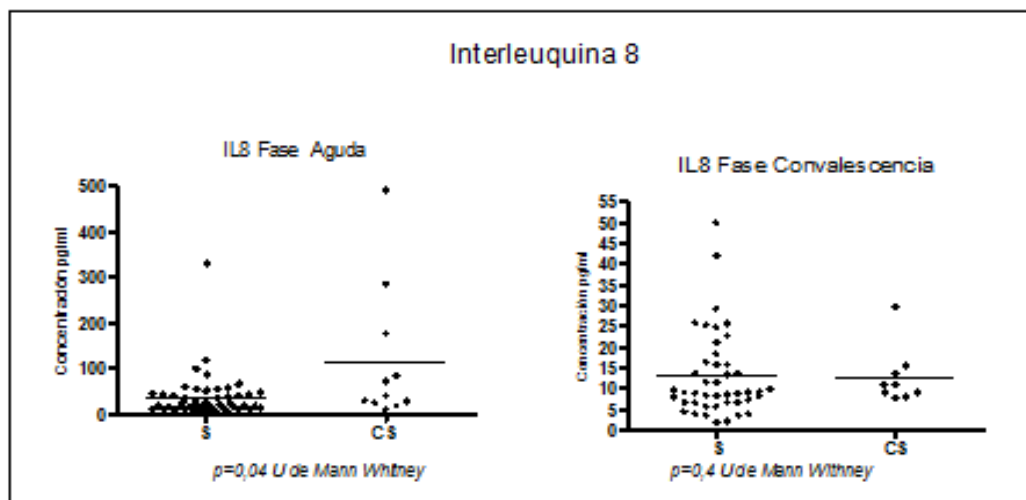
Gráfica 5. Comportamiento de la Interleuquina 6 en sepsis y choque séptico, tanto en fase aguda (izquierda) como en convalecencia (derecha). CS: choque séptico, S: sepsis.



Si bien la IL10 no mostro valores importantes en ambos grupos, si se observa una tendencia hacia niveles mayores en la fase aguda tanto de sepsis como de choque séptico ($p=0.77$).

IL8 se elevó de forma significativa en la fase aguda tanto en sepsis 22 (4,3 – 330) como en choque séptico 41 (11,2 – 490) especialmente en este último grupo ($p=0.04$). Ver gráfica 6.

Gráfica 6. Comportamiento de la Interleuquina 8 en sepsis y choque séptico, tanto en fase aguda (izquierda) como en convalecencia (derecha). CS: choque séptico, S: sepsis.



IL-12P70 no mostró diferencias importantes.

St2 con elevación importante en la fase aguda de los pacientes con choque séptico mostrando diferencia estadísticamente significativa frente a la fase aguda de sepsis ($p=0.02$). Ver gráfica 7.

Gráfica 7. Comportamiento de ST2 en sepsis y choque séptico, tanto en fase aguda (izquierda) como en convalecencia (derecha). S: sepsis, CH: choque séptico.

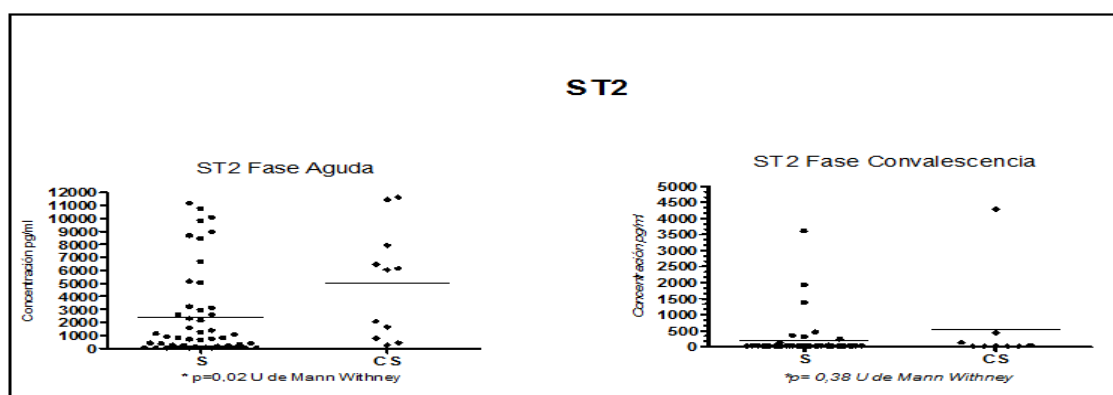


Tabla 7. Estudios inmunológicos.

Citoquina	Fase	ST (n=60)+	S (n=49)+	CS (n=11)+	CS/S
-----------	------	------------	-----------	------------	------

					P*
TNF \square	Aguda		1,8(1,8 – 11)	1,8(1,8- 1,8)	0,22
\square pg/ml	Convalescencia		1,8(1,8-4,2)	1,8(1,8-64)	0,6
sTNFR	Aguda	5568,8, (1618,8-35132)	5554(1618,8-28358,6)	6893(3349-35132)	0,19
pg/ml	Convalescencia	3177,6(942,7 – 12073)	3177(1821,7-7167)	3918(1821,7-7167)	0,19
IL1 \square	Aguda	3,6 (5- 4,7)	3,6(0,5- 24,7)	3,6(3,6- 3,6)	0,5
pg/ml	Convalescencia	3,6(0,0- 80,4)	3,6(3,2-22,6)	3,6(3,6-80,4)	0,5
sIL2R,	Aguda	5564 (251,6-22094)	5051(251-20123)	7090(2653-22094)	0,05
pg/ml	Convalescencia	2846,8(304,9-10321,7)	2886(304,9-10321,6)	2121,4(1655,9-10068,1)	0,07
VEGF	Aguda	232,8(4,5 – 1641,8)	242(4,5-1641,8)	117,3(4,5-1459,5)	0,41
pg/ml	Convalescencia	107(4,5- 1972,9)	106(4,5-923,5)	142(4,5-1972,8)	0,7
VEGFR2 pg/ml	Aguda	16289,8 (7999-33257)	17052,9(8122-33257)	11501,8(7999-31282)	0,166
	Convalescencia	15349,7(11396,9-31282)	15349(13445-29036)	15349(13445-29036)	1
IL6	Aguda	28,3(1,9-957,9)	21,4(1,9- 584)	242(4,9-957,9)	0
pg/ml	Convalescencia	2,2(0,37- 20,2)	1,8(1-20,2)	5,7(1-11,9)	0,002
IL10	Aguda	5,1(1,6- 216,6)	5,1(1,6-101,6)	5,1(1,6-216,6)	0,77
pg/ml	Convalescencia	1,6,(1,6- 18,6)	1,6(1,6-11,6)	1,6(1,6-18,6)	0,5
IL8	Aguda	26,1(4,3- 490)	22 (4,3- 330)	41(11,2-490)	0,04
pg/ml	Convalescencia	9,2(1,8- 49,8)	9 (1,8-49,8)	10,8(7,9-29,7)	0.2
IL-12P70	Aguda	1,0(1- 38,2)	1(1- 11,5)	1(1- 38,2)	0,14
pg/ml	Convalescencia	1(1,6-18,6)	1(1-27,5)	1(1-21)	0,737
St2	Aguda	886,6(15-11515)	798,7(15-1151,8)	6054(250-11615)	0,02

pg/ml	Convalecencia	15(15- 4291)	15(15-3597)	15(15-4291)	0,38
-------	---------------	--------------	-------------	-------------	------

Fuente : ST= Sepsis total; S= Sepsis; CS= Choque séptico
+ Valores son Medianas (intervalo de confianza 95%)
*U de Mann Withney

8.1 ANALISIS BIVARIADO

Fase aguda

Realizamos un análisis bivariado utilizando U mann - whitney entre sepsis versus choque séptico.

Niveles mayores de sTNFR, sIL2R, VEGF, IL6, IL8, sT2 se observaron en choque séptico comparados con sepsis siendo esta diferencia estadísticamente significativa para IL6,IL8 y st2 ($p=0,000$, $p=0,04$, $p=0,02$).

Encontramos niveles menores de VEGFR2 en choque séptico 11501,8 (7999-31282) con respecto a sepsis 17052,9 (8122- 33257). Esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p= 0,166$).

No se evidenciaron variaciones en los niveles de TNF, IL10, IL 1b.

Fase convalecencia.

Se observó disminución progresiva de los niveles de citoquinas permaneciendo estadísticamente significativa para sTNFR, sT2 e IL8 entre choque séptico y sepsis.

9. DISCUSION

La sepsis y su progresión a choque séptico continúan siendo un problema de gran importancia en la población pediátrica, manteniendo su impacto sobre la morbilidad y mortalidad, el panorama mundial no es homogéneo, especialmente en países en vía de desarrollo donde las intervenciones no han sido efectivas dado el difícil acceso a los servicios de salud, coberturas deficientes en vacunación, pocos recursos y bajas condiciones sanitarias.

Colombia no es ajena a este panorama, su incidencia continúa en ascenso.

Según lo señalado por la Organización Mundial de la Salud, de toda la población pediátrica, los menores de 5 años siguen siendo los más afectados por un número pequeño de patologías que terminan en sepsis, con mortalidad cercana al 5% incrementándose en un 55% cuando progresan a choque séptico.

En esta serie se evidencio tal como se describe en la literatura un compromiso importante en los lactantes, resaltándose la presencia de choque séptico en el segundo año de vida con una mediana de 11,5 meses.

Un promedio de 3.5 días de evolución de la fiebre se encontró al ingreso en todos los pacientes.

Se enmarca la presencia importante de síntomas digestivos en la fase aguda de los pacientes con sepsis y datos de mayor compromiso sistémico, como alteración del estado de conciencia y signos de fuga vascular en choque séptico.

Datos como la taquicardia y taquipnea, descritos en el consenso internacional sobre sepsis pediátrica como elementos asociados a mayor riesgo de mortalidad y predictores de desarrollo de choque séptico, no predominaron. (27)

Si bien, los datos clínicos constituyen el eje para crear un concepto inicial y decidir una conducta, las pruebas de laboratorio complementan y, como sucede en sepsis, hacen parte de los criterios para clasificar a estos pacientes.

La leucocitosis y mayor recuento plaquetario predominaron significativamente en la fase inicial de la sepsis, contrario a lo observado en choque séptico donde los reactantes de fase aguda se elevaron en valores mucho menores. Estos datos se asemejan a los reportados por Carcillo y colaboradores en su publicación sobre

marcadores tempranos de infección y sepsis en niños y neonatos, donde el recuento de glóbulos blancos no concuerda con el grado de bacteremia encontrado especialmente en lactantes. (28)

Niveles elevados de Dímero D, 3.695 (1.172- 10.000), marcaron la diferencia en los pacientes con choque séptico, fiel reflejo de la pérdida del equilibrio entre la actividad procoagulante y fibrinolítica, en camino de una coagulación intravascular diseminada y probable compromiso de órgano de los pacientes críticos. (29)

Fisiopatológicamente en la mayoría de los pacientes críticos subyace una respuesta inflamatoria que provoca daño endotelial y aumento de la permeabilidad capilar, con la consiguiente extravasación de fluidos y albúmina. La hipoalbuminemia secundaria a este fenómeno representaría, entonces, un marcador de permeabilidad vascular aumentada más que un marcador de albúmina propiamente dicha, asociándose a malos resultados clínicos. Dicha explicación se comprueba en nuestro estudio donde se observó niveles bajos de albúmina, 2.3 (1.5- 3.9) en los pacientes con choque séptico frente a los que se clasificaron como sepsis ($p=0.005$). (30)

La disfunción hepática en sepsis no es infrecuente. Este órgano puede verse comprometido por disfunción vascular en el desarrollo de toda la cascada fisiopatológica. Aunque nuestro estudio no mostró diferencias estadísticamente significativas, si se observó una tendencia de las aminotransferasas hacia valores mayores en los pacientes con choque séptico.

Si bien, los cultivos cobran gran importancia en los pacientes con sepsis, estos carecen de sensibilidad, especificidad y requieren tiempo. No por esto, han dejado de ser una herramienta esencial para el diagnóstico y elección de tratamientos adecuados. Este estudio logró una identificación microbiológica en el 23% de los casos, cifra que concuerda con otros estudios que describen aislamientos entre el 20 y 30%. *E. Coli* y *Klebsiella Pneumoniae* los gérmenes más frecuentes. De igual manera, coincidimos con otros trabajos investigativos como el publicado por Rodriguez y col. en el primer estudio multicéntrico realizado en Colombia, encontrando el origen primario de la infección como respiratorio (48%), urinario (26%) y gastrointestinal (11%) principalmente.(31, 32, 33)

Tal como se ha planteado en los últimos años, parte importante de la morbilidad y la mortalidad asociada a sepsis es atribuida a la respuesta inmune del huésped más que a la propia infección. La medición de algunas citoquinas y sus receptores

se convierten en pieza clave para encontrar nuevas herramientas que puedan servir como indicadores o marcadores pronósticos o de severidad.

En este estudio, se obtuvo información importante sobre el comportamiento de algunas citoquinas y receptores de nuestros pacientes con sepsis.

Siendo el $TNF\alpha$, una de las principales citoquinas proinflamatorias, actuando sobre la permeabilidad vascular, el reclutamiento de macrófagos y neutrófilos hacia el sitio de la infección, encontrándose en algunos estudios como marcador importante, incluso, con valores de corte y niveles mayores en infecciones por Gram negativos, no tuvo tal comportamiento en nuestros pacientes. De hecho, no se modificó su valor. Debido a que el $TNF\alpha$ tiene una vida media de circulación corta, sus niveles en algunos momentos puede no reflejar la producción local en las horas precedentes; es probable que esto sucediera en los pacientes de este estudio en la que los valores fueron apenas detectables. De igual manera, valores elevados de $TNF\alpha$, se han asociado a mayor mortalidad, desenlace que no se presentó en esta población. (34, 35)

La acción directa de algunos mediadores de la cascada inflamatoria sobre el endotelio, conllevan a aumento de la permeabilidad vascular y peores desenlaces. La literatura describe al factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) como uno de los directamente implicados. Niveles elevados de VEGF se han asociado a mayor mortalidad y morbilidad en los pacientes con sepsis. Sin embargo, niveles elevados de su receptor 2, el VEGFR2 actúan como contrarreguladores reduciendo dicha morbimortalidad. En nuestra serie de pacientes, se observó niveles elevados tanto de VEGF como de VEGFR2 desde las fases iniciales tanto de sepsis como de choque séptico, probablemente logrando un equilibrio, lo que explicaría la ausencia de casos fatales. (36)

Se ha propuesto al receptor de la IL-2 (sIL-2R) como factor predictor de progresión a choque séptico especialmente en infecciones por Gram negativos. Nuestra serie elevó de manera significativa los valores de sIL-2R en la fase aguda del choque séptico ($p=0.05$). (35, 37)

La IL-8 e IL-6 han sido ampliamente relacionadas con el endotelio, alterando su permeabilidad durante la respuesta inflamatoria de la sepsis. Maghraby y col. Las han descrito como marcadores de formas graves de la enfermedad, incluso, de progresión a falla multiorgánica. El presente estudio encontró niveles elevados de

estos marcadores en la fase aguda de los pacientes con choque séptico con diferencias estadísticamente significativas. ($p=0.04$) y ($p=0.002$) respectivamente. (38) El ST2 pertenece a la superfamilia de la TLR/IL-1R66, es inducido por citoquinas proinflamatorias como $TNF\alpha$, IL- 1β , LPS e IL-6 y se ha demostrado más elevado en la fase inicial de los pacientes con sepsis que probablemente desarrollarán las formas graves, tal como se encontró en este serie, con valores mas altos en la fase aguda de los pacientes críticos ($p=0.02$). (39)

La importancia de los hallazgos descritos sobre el perfil inmunológico de nuestros pacientes con sepsis, nos permiten tomar un punto de partida para el desarrollo de futuras investigaciones donde los esfuerzos se dirijan a modular la respuesta inmune con fundamentos como los descritos anteriormente.

La pérdida del equilibrio procoagulante/fibrinolítico en los pacientes críticos puede beneficiarse con el uso de trombomodulina recombinante con impacto sobre la mortalidad, así como la pentoxifilina, gracias a su efecto anti-citoquinas proinflamatorias por bloqueo de la vía de factor nuclear kappa B. Algunas moléculas como Afelimomab y CytoFab que son anticuerpos monoclonales disminuyen significativamente los niveles circulantes de $TNF\alpha$ e IL-6, convirtiéndose en futuras herramientas para los pacientes sépticos. Los glucocorticoides, especialmente la Dexametasona, por supresión de la activación del factor nuclear kappa-B (NFkB) reducen significativamente los niveles de citoquinas proinflamatorias, especialmente $TNF\alpha$, IL-6 e IL-8, estos últimos con niveles elevados en nuestros pacientes.

Si bien, el principal origen de la sepsis fué respiratorio, no cabe duda que los macrolidos, especialmente la Claritromicina juega un papel importante en la reducción de la mortalidad de los pacientes con choque séptico, acortando los días de ventilación mecánica, mas precisamente por incremento en la liberación de $TNF\alpha$ e IL-6 en aquellos casos de inmunoparálisis. Las estatinas, otra herramienta para el manejo de la sepsis, disminuyen la disponibilidad del farnesilpirofosfato y del geranilgeranilpirofosfato y, por tanto, reducen la isoprenilación proteica y los mecanismos de señalización intracelular que conducen a la modulación de la inflamación, activación endotelial, función leucocitaria y sistema de coagulación.

Todos los tratamientos coadyuvantes mencionados podrían constituir una opción en el manejo de nuestros pacientes.

10. CONCLUSIONES

Existe un patrón de comportamiento inmunológico en los pacientes con sepsis y choque séptico, encontrando el predominio de algunas moléculas, y herramientas de laboratorio en los pacientes más críticos que pueden constituir marcadores de severidad como son: Dímero D, albúmina, sIL-2R, ST2, IL-6 e IL-8.

El perfil inmunológico descrito nos permite plantear algunas opciones para modular la respuesta inflamatoria: trombomodulina recombinante, pentoxifilina, macrolidos, estatinas, esteroides.

Las características epidemiológicas, origen de la sepsis y porcentajes de aislamiento de nuestros pacientes, siguen un comportamiento similar a las reportadas en otros estudios de países latinoamericanos. Se requieren nuevos estudios que permitan evaluar el impacto de la modulación de la respuesta inmune sobre la morbimortalidad de los pacientes con sepsis.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Editorials. Burden of sepsis in children: Perspectives from pediatric intensive care. *Pediatr Crit Care Med* 2012 Vol. 13, No. 5
2. Aneja R, Carcillo J. Differences Between adult and pediatric septic shock. *Minerva anestesiol* 2011; 77:1-2
3. Kumar S, Rizvi M. Serum tumor necrosis factor alpha and C-reactive protein in pediatric patients with sepsis and its correlation with microbiologic findings. *Indian J Pathol Microbiol.* 2010 Jul-Sep;53(3):494-7.
4. Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black RE. WHO estimates of the causes of the death in children. *Lancet* 2005; 365: 1147-52.
5. BUSTAMANTE J, AGUDELO, A, y FERNÁNDEZ M, *et al.* Epidemiología de la sepsis en pediatría: primer estudio multicéntrico en Colombia. *Rev CES med* 2009; 23(1): 85-92.
6. ONASEP - Observatorio Nacional de Sepsis Pediátrica. 2009
www.sepsisencolombia.com/onasep
7. Dellinger RP, *et al.* Surviving Sepsis Campaign Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. *Intensive Care Med.* 2004; 30: 536-555.
8. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, and members of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatric Critical Care Medicine* 2005; 6(1): 2-8.
9. Weiss S, Parker B. Defining pediatric sepsis by different criteria: Discrepancies in populations and implications for clinical practice. *Pediatr Crit Care Med* 2012 Vol. 13, No. 4

10. James Wynn, Timothy T. Cornell, Hector R. Wong, Thomas P. Shanley and Derek S. Wheeler. The Host Response to Sepsis and Developmental Impact *Pediatrics* 2010; 125; 1031.
11. Cinell, Opal S. Molecular biology of inflammation and sepsis: A primer. *Crit Care Med* 2009 Vol. 37, No. 1
12. S Sriskandan and DM Altmann. The immunology of sepsis, *Journal of Pathology*, 2008; 214: 211–223.
13. Der Poll T, Opal S. Host–pathogen interactions in sepsis. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 32–43
14. Bosmann M, Ward P. The inflammatory response in sepsis. *Trends in Immunology* xx (2012) 1–8
15. Salomao R, Brunialti M, et al. bacterial sensing, cell signaling, and modulation of the immune response during sepsis. *shock*, vol. 38, no. 3, pp. 227 y 242, 2012
16. Diehl JL, Borgel D. Sepsis and coagulation. *Curr Opin Crit Care* 2005;11(5): 454–60.
17. Mohammed I, Nonas S. Mechanisms, Detection, and Potential Management of Microcirculatory Disturbances in Sepsis. *Crit Care Clin* 26 (2010) 393–408
18. Dunser M, Festic E, Dondorp A. Recommendations for sepsis management in resource-limited settings. *Intensive Care Med* (2012) 38:557–574
19. Cornell T, Wynn J. Mechanisms and Regulation of the Gene-Expression Response to Sepsis. *Pediatrics* 2010;125;1248
20. Bettina von Dessauer, Jazmina Bongain, Víctor Molina. Oxidative stress as a novel target in pediatric sepsis management, *Journal of Critical Care*, 2011; 26, 103.e1–103.e7

21. Kotsaki A, Giamarellos E. Emerging drugs for the treatment of sepsis. *Expert Opin. Emerging Drugs* (2012) 17(3):379-391
22. Cruz A, y Perry A, *et al.* Implementation of Goal-Directed Therapy for Children With Suspected Sepsis in the Emergency Department. *Pediatrics* 2011;127:e758
23. Wu Ch. Possible interventional therapies in severe sepsis or septic shock. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica* 50 (2012) 74e77
24. Tsalik E, Jagers L, *et al.* discriminative value of inflammatory biomarkers for suspected sepsis. *The Journal of Emergency Medicine*, Vol. 43, No. 1, pp. 97–106, 2012
25. Riedel S. Procalcitonin and the role of biomarkers in the diagnosis and management of sepsis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 73 (2012) 221–227
26. Zimmerman J, Williams M. Adjunctive corticosteroid therapy in pediatric severe sepsis: Observations from the RESOLVE study. *Pediatr Crit Care Med* 2011 Vol. 12, No. 1
27. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:2–8.
28. Carcillo J, Planquois J, Goldstein B. Early Markers of Infection and Sepsis in Newborns and Children. *Adv Sepsis* 2006; 5(4):118–25.
29. Bernard Gr, Vincent JL, Laterre PF. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*. 2000;344:699-709.
30. Gazzaneo M, Tineo E, Chapín Y *et al.* Serum albumin as a negative indicator of metabolic stress in pediatric patients with sepsis: Anzoategui state. *Archivos venezolanos de puericultura y Pediatría*. 2005; 68(1):7-14.

31. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2011; 29:1303-1310
32. RODRIGUEZ, F,; BARRERA, L,; DE LA ROSA G, *et al*. The epidemiology of sepsis in Colombia: a prospective multicenter cohort study in ten university hospitals. *Crit Care Med* 2011; 39:1675-82
33. Shin J, Song S, Kim M, *et al*. Comprehensive Analysis of Blood Culture Performed at Nine University Hospitals in Korea. *Korean J Lab Med* 2011; 31:101-106.
34. Kumar S, Rizvi M. Serum tumor necrosis factor alpha and C-reactive protein in pediatric patients with sepsis and its correlation with microbiologic findings. *Indian J Pathol Microbiol*. 2010 Jul-Sep; 53(3):494-7.
35. Pierrakos C, Vincent J. Sepsis biomarkers: a review. *Critical Care* 2010, 14:R15
36. Shapiro N, Aird W. Sepsis and the broken endothelium. *Critical Care* 2011, 15:135
37. Delogu G, Casula MA, Mancini P, Tellan G, Signore L: Serum neopterin and soluble interleukin-2 receptor for prediction of a shock state in gramnegative sepsis. *J Crit Care* 1995, 10:64-71.
38. El Maghraby SM, Moneer MM, Ismail MM, Shalaby LM, El Mahallawy HA: The diagnostic value of C-reactive protein, interleukin-8, and monocyte chemotactic protein in risk stratification of febrile neutropenic children with hematologic malignancies. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007, 29:131-136.
39. Brunner M, Krenn C, Roth G, Moser B, Dworschak M, Jensen-Jarolim E, Spittler A, Sautner T, Bonaros N, Wolner E, Boltz-Nitulescu G, Ankersmit HJ: Increased levels of soluble ST2 protein and IgG1 production in patients with sepsis and trauma. *Intensive Care Med* 2004, 30:1468-1473.

ANEXOS

Anexo A. Consentimiento informado.

MARCADORES DE DENGUE GRAVE: IMPORTANCIA Y POSIBLE USO DE INTERVENCIÓN CLÍNICA.

Su hijo está invitado a participar en este estudio de investigación debido a los problemas de salud que él está sintiendo actualmente, los cuales indican que puede estar afectado de Dengue o de otras infecciones virales. El objetivo de este estudio es identificar en forma temprana (antes de presentar complicaciones), la infección por el virus Dengue. El dengue es muy común en Colombia, afectando a muchas personas, algunas de ellas se ponen aún más enfermas y desarrollan complicaciones graves, e incluso pueden provocar la muerte, aunque afortunadamente no se presentan en todos los casos.

En el estudio se incluirán niños menores de 14 años con fiebre de causa no aclarada o con probabilidad de tener dengue, del tercer o quinto día de evolución de la enfermedad, se le tomará una muestra de sangre. Usted debe tener en cuenta que el único riesgo que su hijo correrá en este estudio es el dolor (transitorio) y en algunos casos equimosis (morado) en la extremidad puncionada, hechos que de todas formas se pueden presentar en el caso de no aceptar su ingreso a esta investigación, debido a que en su evolución es necesario tomar muestras de sangre para realizar diversos análisis. La sangre recolectada será usada para analizar si su hijo tiene infección por el virus dengue y sus complicaciones.

Los registros médicos serán guardados en forma confidencial. En todos los registros del estudio su hijo será identificado por un número de código y su nombre será conocido solamente por los investigadores.

Si tiene alguna pregunta o si desea alguna aclaración por favor comunicarse con la Dras. Doris Salgado al teléfono 3174386847 y Rocío Vega al teléfono 3158504193 en Neiva.

Por lo anteriormente escrito y por las explicaciones dadas por el investigador que me entrevistó; Yo, _____ deseo que mi hijo _____ participe como sujeto en el proyecto de investigación.

_____ FIRMA DEL ACUDIENTE
NOMBRE DEL TESTIGO
FIRMA DE TESTIGO

FECHA:

Consentimiento aprobado en la ESE Hospital Universitario de Neiva, con acta No. _____ de _____.

**Firma del Presidente Comité ética
Hospital Universitario de Neiva**

_____.

Anexo B. Criterios de inclusión y exclusión.

MARCADORES DE DENGUE GRAVE: IMPORTANCIA Y POSIBLE USO DE INTERVENCIÓN CLÍNICA.

I. DATOS DE IDENTIFICACION

1. Código	<input type="text"/>		
2. Fecha	<input type="text"/>	3. Historia Clínica	<input type="text"/>
4. Nombres	<input type="text"/>	5. Apellidos	<input type="text"/>
6. Edad	<input type="text"/>	7. Procedencia	<input type="text"/>

CRITERIOS DE INCLUSION DENGUE	SI	NO
¿Fiebre ≤ 5 días?		
¿Dos de los síntomas característicos (dolor retro-ocular o cefalea, mialgias, y erupción maculo papular)?		
¿Procedencia de área endémica?		
CRITERIOS DE INCLUSION SEPSIS		
Temperatura >38 °C ó < 36 °C FC > P90 para la edad FR > P90 para la edad Leucocitos > 12000mm ³ ó < 4000/mm ³ ó 10% de bandas(células inmaduras)		
Foco infeccioso		
¿Firma de la hoja de consentimiento?		
Edad > 6 meses < 15 años		
CRITERIOS DE EXCLUSION		
No acepta participar en el estudio		
Imposibilidad del seguimiento		
Enfermedad del colágeno o crónica o neoplásica		
Cardiopatía congénita		

Anexo C. Ingreso al estudio paciente hospitalario día 0.

MARCADORES DE DENGUE GRAVE: IMPORTANCIA Y POSIBLE USO DE INTERVENCIÓN CLÍNICA.

HORA

I. DATOS DE IDENTIFICACION

1. Código

M.

Sexo

F.

2. Fecha

3. Historia Clínica

4. Nombres

5. Apellidos

6. Edad

7. Procedencia

II. SINTOMAS

8. Día de fiebre

9. Horas desde la última diuresis

SINTOMA	SI	NO
10. Fiebre		
11. Secreción u obstrucción nasal		
12. Tos		
13. Disnea		
14. Dolor o ardor en la garganta espontáneo o al pasar alimentos		
15. Vómito		
16. Dolor abdominal		
17. Distensión abdominal		
18. Diarrea		
19. Alteración del estado de conciencia		
20*. Convulsiones		
21. Exantema		
22. Sangrado		

53*. Glasgow

*Indicación de RMN. En Glasgow si éste es ≤ 11

IV. LABORATORIOS

CUADRO HEMATICO			
Fecha (día/mes/año)	(/ /)	(/ /)	(/ /)
54. Hemoglobina g/dl			
55. Hematocrito %			
56. Eritrocitos recuento			
57. Leucocitos recuento			
58. Linfocitos %			
59. Polimorfonucleares %			
60. Monocitos %			
61. Eosinófilos %			
62. Basófilos %			
63. Plaquetas recuento			

V. ESCALA PRISM

64. Puntaje escala PRISM		Total	
Variable	Intervalos		Puntos
Presión arterial sistólica (mmHg)	< 12 meses	> 12 meses	
	> 160	> 200	6
	130-60	150-200	2
	55-65	65-75	2
	40-54	50-64	6
	< 40	< 50	7
Presión arterial diastólica (mmHg)	<i>Todas las edades</i>		
	> 110		6
Frecuencia Cardiaca	< 12 meses	> 12 meses	
	> 160	> 150	4
	< 90	< 80	4
Frecuencia Respiratoria	< 12 meses	> 12 meses	
	61-90	51-70	1
	> 90	> 70	5
PaO ₂ /FiO ₂ *	<i>Todas las edades</i>		
	200-300		2

	< 200	3
PaCO ₂ (mmHg)**	<i>Todas las edades</i>	
	51-65	1
	> 65	5
Puntaje en la escala de Glasgow***	<i>Todas las edades</i>	
	< 8	6
Reacciones Pupilares	<i>Todas las edades</i>	
	Anisocoria o dilatadas con respuesta	4
	Fijas y dilatadas	10
TP/TPT	<i>Todas las edades</i>	
	> 1,5 X Control	2
Bilirrubina Total (mg/dl)	<i>> 1 mes</i>	
	> 3,5 mg%	6
Potasio en Sangre (mEq/l)	<i>Todas las edades</i>	
	< 3	5
	3-3,5	1
	6,5 - 7,5	1
	> 7,5	5
Calcio en Sangre (mg/l)	<i>Todas las edades</i>	
	< 7	6
	7,0-8,0	2
	12,0-15,0	2
	> 15	6
Glucosa en Sangre (mg/l)	<i>Todas las edades</i>	
	< 40	8
	40-60	4
	250-400	4
	> 400	8
Bicarbonato (mEq/l)	<i>Todas las edades</i>	
	< 16	3
	> 32	3
* No valorable con cortocircuitos intracardiacos o insuficiencia respiratoria crónica. Requiere muestra arterial. ** Puede ser valorado por gasometría capilar. *** Valorable sólo si se conoce daño o disfunción del SNC. No valorable en pacientes bajo sedación, parálisis, etc.		
$r = (0,207 \times \text{PRISM}) - (0,005 \times \text{Edad}) - (0,433 \times \text{Estado operatorio}) - 4.782.$		
Riesgo de Mortalidad = $\exp.(r) / [1 + \exp.(r)]$		

VI. DIAGNÓSTICO

Sepsis
 Choque séptico
 Dengue con signos de alarma
 Dengue severo

VII. TRATAMIENTO RECIBIDO

65. Líquidos _____ volumen _____
66. Antipiréticos _____
67. Oxígeno _____
68. Inotrópicos _____
69. Hemoderivados _____
70. Antibiótico _____
71. Otros _____

VIII. DESTINO

- Observación
Infectología
UCI pediátrica

DILIGENCIADO POR _____

Anexo E. Formulario control hospitalario día 1.

MARCADORES DE DENGUE GRAVE: IMPORTANCIA Y POSIBLE USO DE INTERVENCIÓN CLÍNICA.

I. DATOS DE IDENTIFICACION

- 1. Código
- 2. Fecha
- 3. Día de la enfermedad:
- 4. Diagnóstico:

II. SINTOMAS

SINTOMA	SI	NO	
5. Fiebre			
6. Disnea			
7. Vómito			
8. Dolor abdominal			
9. Distensión abdominal			
10. Diarrea			
11. Alteración del estado de conciencia			
12. *Convulsiones			
13. Exantema			
14. Sangrado	SI	NO	Dónde:

III. EXAMEN FÍSICO (SOLO HALLAZGOS POSITIVOS)

15. Peso	<input type="text"/>	16. P. Pulso	<input type="text"/>	17. T°	<input type="text"/>
18. TA	<input type="text"/>	19. FC	<input type="text"/>	20. FR	<input type="text"/>
21. SO2	<input type="text"/>	22. P. abdomen	<input type="text"/>	23. Hígado cm DRCD	<input type="text"/>
24. FIO2	<input type="text"/>	25. GU	<input type="text"/>		

SIGNO	SI	NO
26. Edema palpebral		
27. Epistaxis		
28. Gingivorragia		
29. Soplo cardiaco		
30. Tirajes		
31. Crépitos		
32. Hipoventilación		
33. Ascitis		
34. Dolor a la palpación abdominal		
35. Llenado capilar en segundos		
36. Edema en miembros inferiores		
37. Exantema		
38. Petequias		
39. Hematomas		
40. *Signos de focalización		

41. Pulsos distales	Normales	<input type="text"/>	Débiles	<input type="text"/>	Ausentes	<input type="text"/>		
42. Conciencia	Alerta	<input type="text"/>	Irritable	<input type="text"/>	Somnoliento	<input type="text"/>	Coma	<input type="text"/>
43. *Glasgow	<input type="text"/>							

*Indicación de RMN

En Glasgow \leq 11

IV. TRATAMIENTO RECIBIDO

- 44. Líquidos _____ volumen _____
- 45. Antipiréticos _____
- 46. Ventilación mecánica _____
- 47. Inotrópicos _____
- 48. Hemoderivados _____
- 49. Antibióticos _____
- 50. Otros _____

DILIGENCIADO POR _____

Anexo F. Formulario control hospitalario día 2.

MARCADORES DE DENGUE GRAVE: IMPORTANCIA Y POSIBLE USO DE INTERVENCIÓN CLÍNICA.

I. DATOS DE IDENTIFICACION

1. Código

2. Fecha

3. Día de la enfermedad:

4. Diagnóstico:

II. SINTOMAS

SINTOMA	SI	NO
5. Fiebre		
6. Disnea		
7. Vómito		
8. Dolor abdominal		
9. Distensión abdominal		
10. Diarrea		
11. Alteración del estado de conciencia		
12. *Convulsiones		
13. Exantema		
14. Sangrado	SI	NO
		Dónde:

III. EXAMEN FÍSICO (SOLO HALLAZGOS POSITIVOS)

15. Peso	<input type="text"/>	16. P. Pulso	<input type="text"/>	17. T°	<input type="text"/>
18. TA	<input type="text"/>	19. FC	<input type="text"/>	20. FR	<input type="text"/>
21. SO2	<input type="text"/>	22. P. abdomen	<input type="text"/>	23. Hígado cm DRCD	<input type="text"/>
24. FIO2	<input type="text"/>	25. GU	<input type="text"/>		

SIGNO	SI	NO
26. Edema palpebral		
27. Epistaxis		
28. Gingivorragia		
29. Soplo cardiaco		
30. Tirajes		
31. Crépitos		
32. Hipoventilación		
33. Ascitis		
34. Dolor a la palpación abdominal		
35. Llenado capilar en segundos		
36. Edema en miembros inferiores		
37. Exantema		
38. Petequias		
39. Hematomas		
40. *Signos de focalización		

41. Pulsos distales Normales Débiles Ausentes

42. Conciencia Alerta Irritable Somnoliento Coma

43. *Glasgow

*Indicación de RMN En Glasgow ≤ 11

IV. TRATAMIENTO RECIBIDO

- 44. Líquidos _____ volumen _____
- 45. Antipiréticos _____
- 46. Ventilación mecánica _____
- 47. Inotrópicos _____
- 48. Hemoderivados _____
- 49. Antibióticos _____
- 50. Otros _____

DILIGENCIADO POR _____

Anexo G. Resumen de para clínicos hospitalarios.

MARCADORES DE DENGUE GRAVE: IMPORTANCIA Y POSIBLE USO DE INTERVENCIÓN CLÍNICA.

I. DATOS DE IDENTIFICACION

1. Código 2. Fecha

3. Día de enfermedad en el momento de ingreso al estudio

4. Diagnóstico

II. PARACLINICOS

DIA DE ESTUDIO	0	1	2	14
Fecha (día/mes/año)	(/ /)	(/ /)	(/ /)	(/ /)
CUADRO HEMATICO				
5. Hemoglobina g/dl				
6. Hematocrito %				
7. Eritrocitos recuento				
8. Leucocitos recuento				
9. Linfocitos %				
10. Polimorfonucleares %				
11. Monocitos %				
12. Eosinófilos %				
13. Basófilos %				
14. Plaquetas recuento				
COAGULACION				
15. TP				
16. TPT				
17. Dímero D				

18. Fibrinógeno				
-----------------	--	--	--	--

DIA DE ESTUDIO	0	1	2	14
Fecha (día/mes/año)	(/ /)	(/ /)	(/ /)	(/ /)
QUIMICA SANGUINEA				
19. AST				
20. ALT				
21. PCR				
22. CPK-T				
23. CPK-MB				
24. Troponina I				
25. BUN				
26. Creatinina				
27. Proteínas totales				
28. Albúmina				
29. LDH				
30. Glicemia				
DENGUE				
31. IgG Dengue				
32. IgM Dengue				
33. NS1 Dengue				
34. RT-PCR				
INMUNOLOGICOS				
35. TNF				
36. sTNFR				
37. IL 2				
38. SiL 2				
39. VEGF				
40. VEGFR 2				
41. sCD 4				
42. sCD 8				

43. IL 10				
44. ST 2				

III. IMAGENOLOGÍA

45. Rx torax (/ /)

% De efusión pleural

46. Electrocardiograma (/ /)

Arritmia	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
Frecuencia cardíaca		<input type="checkbox"/>	Eje	<input type="checkbox"/>
Anormalidades del ST	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
Inversión de la onda T	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>

47. Ecocardiograma

Fracción de eyección	<input type="checkbox"/>
Normal	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Disfunción miocárdica izquierda	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Disfunción miocárdica derecha	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Disquinesia septal	SI <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

48. RMN cerebral

Normal	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
Edema cerebral	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
Sangrado	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
Colección	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
Vasculitis	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>

DILIGENCIADO POR _____

Anexo H. Formato cierre de caso.

MARCADORES DE DENGUE GRAVE: IMPORTANCIA Y POSIBLE USO DE INTERVENCIÓN CLÍNICA.

I. DATOS DE IDENTIFICACION

1. Código

2. Fecha

3. Día de la enfermedad:

II. RESUMEN		
4. Días Totales de Hospitalización:		
5. UCIP	SI	NO
6. Días UCIP		
7. Infección Nosocomial	SI	NO
¿Cuál?		
8. Egreso	Vivo	Fallecido

III. DIAGNOSTICO FINAL: _____

DILIGENCIADO POR _____

Anexo I. Visita control día 14.

MARCADORES DE DENGUE GRAVE: IMPORTANCIA Y POSIBLE USO DE INTERVENCIÓN CLÍNICA.

I. DATOS DE IDENTIFICACION

1. Código 2. Fecha

3. Día de la Enfermedad:

4. DX

II. SINTOMAS DESDE LA ÚLTIMA VISITA Y/O EN LAS ÚLTIMAS 24 HORAS

SINTOMA	SI	NO
5. Astenia		
6. Cansancio		
7. Disnea		
8. Diaforesis		

III. HISTORIA MÉDICA DESDE LA ÚLTIMA VISITA

9. Hospitalizado SI NO

Sitio _____

IV. TOMA DE MUESTRA

10. Toma de muestra SI NO

Motivo _____

DILIGENCIADO POR _____

