



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

“ANTECEDENTE DE CHOQUE SÉPTICO EN PACIENTES CON FIEBRE Y
NEUTROPENIA COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ ”

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A

DRA. ASIA CASTRO PÉREZ

DIRECTOR DE TESIS: DRA. DIANA A. GUERRERO RESÉNDIZ
ASESOR CLÍNICO: DR. VÍCTOR B. OLIVAR LÓPEZ
ASESOR METODOLÓGICO: DR. CARLOS P. ACOSTA RODRÍGUEZ BUENO

Ciudad de México, Febrero 2018





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

HOJA DE FIRMAS

**DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO**

DIRECTOR DE TESIS



**DRA DIANA AIDES GUERRERO RESÉNDIZ
MÉDICO ADSCRITO DE URGENCIAS PEDIÁTRICAS
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

ASESOR DE TESIS



**DR VICTOR BALTAZAR OLIVAR LÓPEZ
JEFE DE DEPARTAMENTO DE URGENCIAS PEDIÁTRICAS HOSPITAL INFANTIL DE
MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**



**DR CARLOS PATRICIO ACOSTA RODRÍGUEZ BUENO
MEDICO ADSCRITO A LA DIRECCIÓN MÉDICA HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ**

1. Dedicatoria

Dedico esta tesis a mis padres Fabiola, Manuel y Pedro quienes con su apoyo incondicional me impulsaron a nunca abandonar mis sueños.

A mis hermanos María y Santiago que con su alegría y ocurrencias me alegraron siempre.

A mis maestros quienes nunca desistieron al enseñarme a pesar de la gran cantidad de trabajo.

A mis asesores quienes con paciencia revisaron este trabajo y colaboraron en su elaboración.

Para ellos es esta dedicatoria de tesis, pues es a ellos a quienes se las debo por su apoyo incondicional.

Índice

Resumen.....	5
Introducción.....	6
Antecedentes.....	8
Marco teórico.....	11
Planteamiento del problema.....	16
Pregunta de investigación.....	17
Justificación.....	17
Objetivos.....	18
General.....	18
Específicos.....	18
Métodos.....	19
Plan de análisis de datos.....	20
Consideraciones éticas.....	20
Descripción de variables.....	21
Resultados finales.....	28
Discusión.....	32
Conclusión	33
Limitación del estudio.....	34
Cronograma de actividades.....	34
Bibliografía.....	34
Anexos.....	37

I. Resumen

Introducción y objetivo. Los eventos de fiebre y neutropenia con una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes valorados en el servicio de urgencias pediátricas que se complican con sepsis o choque séptico. En el 2008 en el Centro de Control de Enfermedades de Estados Unidos se reportaron 727 mil casos de sepsis en pacientes pediátricos con una mortalidad de hasta el 30%. En la actualidad diferentes factores han sido estudiados para predecir infecciones graves o mayor mortalidad. El objetivo del presente estudio es conocer si existe asociación entre el antecedente de choque séptico en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda con un nuevo evento de fiebre y neutropenia y el impacto sobre la mortalidad en pacientes que ingresan al servicio de urgencias pediátricas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Así se pretende evaluar el papel de un evento previo de choque séptico con la evolución clínica de estos pacientes. **Diseño y metodología.** Se realizó revisión de los expedientes para determinar la evolución clínica de cada caso. Posteriormente se realizó un análisis estadístico para determinar la relación con Xi cuadrada. **Resultados** La muestra constó de 71 pacientes, la distribución por sexo con un 63.3% de mujeres y el 36.6% hombres, un promedio de edad de 103 meses, el grupo etario predominante fueron los adolescentes con 40.8% seguido de preescolares con el 38%. La fase de quimioterapia que se encontraban al momento de presentar el evento de fiebre y neutropenia fue en la inducción a la remisión con un 50.7%. El 76% de los pacientes habían presentado un cuadro febril menor de 24 horas a su ingreso. En cuanto a su estado hemodinámico el 46.4% ingreso con datos de choque séptico descompensado. No se observó relación entre el tiempo de duración de la fiebre previo al ingreso y el grado de choque séptico secundario al evento de fiebre y neutropenia (p 0.67). El promedio de estancia intrahospitalaria fue de 12 días Las defunciones correspondieron al 8.4%. De las defunciones el antecedente de choque séptico un año previo incrementó la mortalidad un 23% con respecto a un 0% si no contaban con este antecedente El 2.8% de los pacientes presentó falla orgánica múltiple no se encontró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con antecedente de choque séptico y el grupo sin dicho

Conclusión El antecedente de choque séptico incrementa la mortalidad de los pacientes al presentar un nuevo evento de fiebre y neutropenia en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda ingresados al servicio de urgencias pediátricas del Hospital Infantil de México.

II. Introducción

El cáncer es la primera causa de muerte por enfermedad a nivel mundial en niños entre 5 a 15 años de edad ⁽¹⁾. En México desde el 2010 es la segunda causa de muerte en niños de 4 a 15 años. Las infecciones son la mayor causa de morbilidad y mortalidad en pacientes oncológicos en tratamiento con quimioterapia ⁽²⁾

Fiebre para un evento de fiebre y neutropenia se define como una sola medida oral de la temperatura igual o mayor a 38.3 o una temperatura igual o mayor a 38 °C sostenida por un periodo de una hora ⁽³⁾

Se define neutropenia como un recuento absoluto de neutrófilos menor a 500 células por mm^3 , o un recuento absoluto de neutrófilos que se espera disminuya a menos de 500 células por mm^3 durante las próximas 48 horas. Neutropenia profunda se considera con un recuento absoluto de neutrófilos menor a 100 células por mm^3 . ⁽³⁾

Sepsis según el comité de expertos en 2012 como la presencia posible o documentada de un proceso infeccioso con un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. El choque séptico se define como sepsis y disfunción cardiovascular con o sin hipotensión ^(3,4).

Existen varios factores para que el paciente oncológico cuente con una inmunidad alterada y por lo tanto mayor de riesgo de sufrir procesos infecciosos, como es la pérdida de la integridad de la barrera física de la piel y las mucosas por el tumor mismo o siendo más frecuente por el tratamiento antineoplásico administrado, así como los procedimientos invasivos. La administración de terapia antineoplásica condiciona a un inmunocompromiso primario y la neoplasia misma (principalmente las neoplasias hematológicas) un inmunocompromiso secundario ⁽¹²⁾.

En la actualidad se sabe que el paciente pediátrico con diagnóstico oncológico tiene un riesgo de infección directamente relacionado con el grado de inmunosupresión; en la mayoría de los estudios la incidencia de infección aumenta cuando el recuento de granulocitos cae por debajo de $500/\text{mm}^3$. Las infecciones más graves y casi todas las bacteremias ocurren cuando el recuento de neutrófilos es inferior a 100 mm^3 ⁽⁵⁾.

La asociación entre neutropenia e infección en pacientes con diagnóstico oncológico que reciben quimioterapia mielosupresora se conoce desde hace décadas. El conocimiento de la neutropenia como el factor que más frecuentemente predispone a la infección en estos pacientes fue por primera vez reconocido en los años 60. Estos pacientes tienen un riesgo importante de desarrollar infecciones o complicaciones serias, como la muerte por choque séptico. La asociación entre fiebre y neutropenia se considera una emergencia médica que requiere un manejo interdisciplinario rápido por una importante morbilidad y mortalidad reportada, motivo por el cual es necesario el inicio oportuno de la terapéutica antimicrobiana de amplio espectro. ⁽⁹⁾

Los pacientes con fiebre y neutropenia pueden progresar rápidamente a sepsis, y esta a su vez a choque séptico, el cual es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes pediátricos, según el Centro de Control de Enfermedades reportando 727,000 casos en el 2013 ⁽⁶⁾. Los pacientes que cursan con procesos infecciosos graves resultan en alteraciones a múltiples órganos y sistemas; en pacientes oncológicos como ya se mencionó uno de sus principales problemas son las alteraciones inmunitarias, diversos autores desde la década de los noventa han presentado múltiples trabajos sobre las alteraciones inmunológicas resultantes de un episodio de sepsis grave o choque séptico.

III. Antecedentes

Los pacientes oncológicos en manejo antineoplásico con quimioterapia presentarán en alguno de sus ciclos un episodio de fiebre y neutropenia, entre el 10% y el 50% de los pacientes con tumores sólidos y más del 80% de los pacientes con neoplasias hematológicas ⁽¹²⁾.

Los pacientes oncológicos tienen que ser evaluados a profundidad ya que las manifestaciones clínicas pese a que pueden estar cursando con una infección invasiva, pueden ser muy sutiles. Se deben considerar significantes los signos y síntomas presentados ya que pueden progresar a complicaciones como sepsis y/o choque. La fiebre puede ser el único dato de infección, es difícil para el médico determinar si esta alza térmica se debe a un proceso infeccioso o parte de la actividad neoplásica a causa de lisis tumoral ⁽⁷⁾. Así mismo es difícil localizar el sitio infeccioso, ya que el sistema inmune del paciente con frecuencia no manifiesta ni localiza el foco de infección. Es de vital importancia identificar a los pacientes con factores de alto riesgo para infección bacteriana invasiva.

A partir de la década de los ochentas en diversos estudios se documentó que dentro de los pacientes oncológicos con fiebre y neutropenia hay sujetos con características particulares que los hacen menos susceptibles a tener un proceso infeccioso sistémico; a este grupo y los identificó como de “baja probabilidad de infección sistémica”. Lo anterior condujo a considerar a este grupo con la posibilidad de periodos de tratamiento antimicrobiano más corto, menor tiempo de estancia hospitalaria, el uso de antibióticos orales o la administración de fármacos ambulatorios beneficiando así a los pacientes y a los sistemas de salud ⁽¹²⁾

Klastersky y colaboradores en el 2000 publicaron una escala para pacientes oncológicos denominada Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) para la identificación de pacientes con alta probabilidad de fiebre sin desarrollo de complicaciones médicas durante el evento de fiebre y neutropenia ⁽⁷⁾. Los estudios realizados en pacientes pediátricos más importantes son los realizados en Chile; la Doctora Santolaya y cols en el 2002 realizaron un estudio

prospectivo y multicéntrico en menores de 18 años que presentaron episodios de fiebre y neutropenia, con el objetivo de identificar características clínicas y de laboratorios, al inicio del evento que pudieran ayudar a identificar los niños con baja o alta probabilidad de desarrollar una infección bacteriana invasiva ⁽⁸⁾.

Existen unas guías de práctica clínica pediátrica propuestas por Lehmbacher para el manejo de fiebre y neutropenia publicadas en el 2012 con la experiencia de 10 diferentes países. En estas guías recomienda el manejo antimicrobiano inmediato y los clasifica dependiendo al riesgo de infección bacteriana invasora en alto y bajo riesgo; a los pacientes clasificados como alto riesgo se inicia manejo con cefalosporinas con acción anti- *Pseudomonas*, penicilinas anti- *Pseudomonas* o carbapenémicos ⁽¹⁰⁾.

Las complicaciones más graves de los eventos de fiebre y neutropenia son el choque séptico y la muerte. Existen estudios realizados en México por Dorantes y colaboradores en el Hospital Infantil de México Federico Gómez sobre las complicaciones durante el tratamiento quimioterapéutico en pacientes con leucemia linfoblástica aguda, describiendo las infecciosas como las más frecuentes. El mayor riesgo de mortalidad en pacientes con choque séptico establecido se relacionó con la confirmación de la fiebre a su llegada al hospital, la neutropenia profunda y el retraso de la administración de la primera dosis de antimicrobiano ⁽¹¹⁾.

En estudios por Sipsas y cols en el 2005 se encontró que la neoplasia sin control es uno de los factores asociados con mayor riesgo de mortalidad. El estado de choque en la bacteremia fue el factor más fuertemente asociado a la mortalidad ⁽²⁵⁾.

En la actualidad se sabe que el paciente pediátrico con diagnóstico oncológico tiene un riesgo de infección directamente relacionado con el grado de inmunosupresión; en la mayoría de los estudios la incidencia de infección aumento cuando el recuento de granulocitos cae por debajo de 500/ mm³. Las infecciones

más graves y casi todas las bacteriemias ocurren cuando el recuento de neutrófilos es inferior a 100 mm^3 (7).

Existen varios factores para que el paciente oncológico cuente con una inmunidad alterada, y por lo tanto mayor riesgo de sufrir procesos infecciosos. La pérdida de la integridad de la barrera física de la piel y las mucosas por el tumor mismo, el tratamiento antineoplásico administrado, así como los procedimientos invasivos alteran la inmunidad de los pacientes oncológicos (13). La administración de terapia antineoplásica condiciona a un inmunocompromiso primario y la neoplasia misma (principalmente las neoplasias hematológicas) un inmunocompromiso secundario (5).

Existen estudios desde 1999 por García en España donde ya se conocían que los procesos infecciosos graves como sepsis y choque séptico existían alteraciones inmunológicas tardías relacionadas a disfunción de la inmunidad celular (15). Se han realizado múltiples estudios a nivel molecular para determinar las disregulaciones en citosinas, interleucinas y mediadores de la inflamación implicados en la inmunodeficiencia transitoria por la que cursan estos pacientes; Sirgo y Claramonte en 2010 realizó un estudio demostrando la alteración a nivel de células dendríticas posterior a un choque séptico (14).

Durante la década de 1990 aparecieron algunos estudios que ampliaban los efectos y las consecuencias de la sepsis más allá de la fase aguda/subaguda, y se identificó en los pacientes supervivientes un riesgo significativamente mayor de fallecer por otras causas diferentes de la sepsis. Existe una potente disregulación que en el sistema inmunitario que más adelante condicione una respuesta anormal a otro tipo de estímulos. Resulta interesante destacar que alteraciones crónicas en la respuesta inmunitaria/inflamatoria se han descrito posteriormente a episodios graves de isquemia/reperfusión, grandes quemados o infecciones respiratorias (14).

En nuestro país, en el 2016 se realizó una tesis por la Doctora Polito en el Instituto Mexicano del Seguro Social donde se estudiaba la recaída temprana de evento de neutropenia y fiebre como factor de mortalidad en pacientes pediátricos. Se

concluyó que el antecedente de evento de neutropenia y fiebre menor a 30 días no tiene significancia estadística para estos pacientes ⁽¹⁶⁾.

IV. Marco Teórico

El cáncer es una causa de muerte por enfermedad a nivel mundial, en México es la segunda causa de muerte en niños de 4 a 15 años. A partir de enero del 2007 el cáncer más frecuente es la Leucemia Linfoblástica aguda, seguida de la Leucemia Mieloide Aguda ⁽²⁾.

Las infecciones son la mayor causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con diagnóstico de Leucemia que se encuentran en tratamiento con quimioterapia. Debido a la neutropenia profunda y prolongada secundaria a las quimioterapias mieloablativas ⁽²⁾.

Fiebre para un evento de fiebre y neutropenia se define como una sola medida oral de la temperatura igual o mayor a 38.3 o una temperatura igual o mayor a 38 °C sostenida por un periodo de una hora ⁽³⁾

Se define neutropenia como un recuento absoluto de neutrófilos menor a 500 células por mm^3 , o un recuento absoluto de neutrófilos que se espera disminuya a menos de 500 células por mm^3 durante las próximas 48 horas. Neutropenia profunda se considera con un recuento absoluto de neutrófilos menor a 100 células por mm^3 ⁽³⁾.

Sepsis según el comité de expertos en 2008 como la presencia posible o documentada de un proceso infeccioso con un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. El choque séptico se define como sepsis y disfunción cardiovascular con o sin hipotensión ⁽⁴⁾.

La evaluación del riesgo de complicaciones secundarias a la infección debe realizarse al momento que se presenta la fiebre. Desde hace dos décadas se ha tratado de definir los factores que predicen que un episodio de fiebre y neutropenia

sea de bajo o alto riesgo para una infección bacteriana invasiva. Los siguientes factores son los más estudiados para clasificar a este tipo de pacientes:

- Edad
- Tipo de neoplasia
- Estadio de la neoplasia
- Grado de depresión medular
- Fase de la quimioterapia

Factores asociados al episodio de fiebre y neutropenia:

- Grado de la fiebre
- Hipotensión
- Cuenta de neutrófilos y plaquetas
- Presencia de mucositis ⁽⁸⁾

Existe una alta prevalencia de sepsis en pacientes con neutropenia febril, en el grupo de 1 a 9 años con 12.9% de los casos; se presenta la mayor incidencia del 17.4% en niños de 10 a 19 años. Los microorganismos más comúnmente aislados son de tipo bacteriano hasta en un 40% y entre el 10 al 30% cursan con bacteremia. Entre los gérmenes más frecuentemente aislados destacan los bacilos Gram negativos (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, seguida por los cocos Gram positivos (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulasa negativo* y *Enterococcus*). Las infecciones virales con aislamiento de sincitial respiratorio, parainfluenza, varicela, adenovirus y rotavirus también son frecuentes. Las infecciones fúngicas se desarrollan en el 4.6% de los pacientes, usualmente ocurren más tardíamente dentro de los eventos de fiebre y neutropenia, se deben sospechar con neutropenia prolongada y persistencia de fiebre al menos 96 horas de tratamiento empírico adecuado. El foco infeccioso más comúnmente identificado es el respiratorio hasta en un 30% ⁽¹⁷⁾.

La asociación entre neutropenia e infección en pacientes con diagnóstico oncológico que reciben quimioterapia mielosupresora se conoce desde hace

décadas. Estos pacientes tienen un riesgo importante de desarrollar infecciones o complicaciones serias, como la muerte por choque séptico ⁽³⁾. La asociación entre fiebre y neutropenia se considera una emergencia médica que requiere un manejo interdisciplinario rápido, así como el inicio oportuno de la terapéutica antimicrobiana.

El choque es el estado agudo de falla de energía en el cual no hay suficiente producción de ATP (Adenosina trifosfato) para la función celular sistémica ⁽¹⁹⁾. El choque séptico es una forma de choque distributivo caracterizado por una vasodilatación periférica no compensada a pesar de un gasto cardíaco preservado o incrementado, por lo que el paciente presenta hipoperfusión orgánica ⁽²⁰⁾.

En el choque séptico, los productos tóxicos liberados por microorganismos originan reacciones bioquímicas, las cuales provocan incremento en el metabolismo celular, trastornos de paso de oxígeno a las células desde la circulación, vasodilatación generalizada y depresión miocárdica. Se manifiesta con disfunción cardiovascular como hipotensión sostenida a pesar de la administración de fluidos de inicio de drogas vasoactivas, se diagnóstica con las siguientes alteraciones:

1. Acidosis metabólica con un déficit de base mayor de -5mEq/L.
2. Incremento en el lactato arterial dos veces por arriba del límite superior o normal acorde a la edad.
3. Oliguria por debajo de 0.5mlkg/hr
4. Llenado capilar prolongado por arriba de 5 segundos
5. Diferencia de temperatura periférica y central mayor a 3 grados ^(4, 19)

En el choque séptico una de las características patogénicas es el shunt en el transporte de oxígeno a los tejidos ocasionado por la existencia de unidades microcirculatorias débiles resultando en disoxia celular. Estos mecanismos generan una reducción en la producción de ATP intracelular, provocando no sólo disfunción celular de órganos específicos, sino que también pérdida en la integridad celular. Por lo tanto, una significativa falta de ATP dará lugar a disfunción de las células y

finalmente muerte celular. Se podría suponer que la falla orgánica es consecuencia de una extensa muerte celular que afecta a órganos y tejidos.

Existen numerosos mecanismos involucrados en la disfunción mitocondrial:

- Inhibición o daño directo de las mitocondrias por mediadores inflamatorios principalmente óxido nítrico y sus metabolitos
- Por depleción de sistemas de defensa antioxidante como glutatión
- Cambios en la actividad hormonal
- Regulación de proteínas en una regulación a la baja ⁽²³⁾

En pacientes con choque séptico, la inflamación se ha considerado como el elemento esencial de la respuesta del huésped. Se han realizado múltiples estudios para conocer los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a la progresión de la infección y la incapacidad de resolución de ésta, que deriva en la aparición de fracaso multiorgánico y casi siempre en profundas alteraciones inmunológicas ⁽¹⁴⁾.

Se ha observado que en eventos de sepsis se deterioran las respuestas inmunológicas, especialmente la celular. En diversos estudios queda constatado que durante la sepsis se establece una correlación entre los niveles de determinadas citoquinas y la mortalidad, de tal manera que aquellos pacientes que desembocan en un desenlace fatal han presentado durante el proceso niveles mayores y durante más tiempo que aquellos otros cuya evolución es favorable. En los pacientes que progresan hacia el fallo multiorgánico y la muerte a través del choque séptico, una disregulación en la producción y liberación de citoquinas puede ser la causa de la persistencia de una respuesta inflamatoria sistémica en ausencia de la continuidad de una fuente identificable de infección ⁽¹⁵⁾.

Se realizaron estudios que ampliaban los efectos y las consecuencias de la sepsis más allá de la fase aguda/subaguda. Existe una potente disregulación que en el sistema inmunitario que más adelante condicione una respuesta anormal a otro tipo de estímulos. Existen alteraciones crónicas en la respuesta inmunitaria/inflamatoria posteriormente a episodios graves de sepsis ⁽¹⁴⁾.

Las citoquinas, son péptidos con propiedad pro y antiinflamatorias con una de las más conocidas y estudiadas sustancias asociadas con el desarrollo de disfunción orgánica en la sepsis. Estas regulan muchos procesos inflamatorios pudiendo causar daño tisular directo si se presentan en concentraciones altas. Estas alteraciones resultan en daño endotelial con un aumento de la permeabilidad vascular depresión miocárdica y colapso cardiovascular⁽²⁴⁾.

Desde 1999 García Álvarez y Navarro demostraron que la sepsis induce un descenso del porcentaje de células CD4 y CD8. Por su parte, Iwata y colaboradores descubrieron que la ausencia de aminoácidos sulfurados en el cultivo celular frena la mitosis de estas células en fase G1. De este modo, la ausencia de glutatión provocada en la sepsis por una inhibición de la SAM-sintetasa, por un aumento de consumo para la neutralización de los radicales libres y por el fallo hepático secundario a la sepsis⁽¹⁵⁾.

Se ha estudiado a la prostaglandina E2 (PGE2), esta es liberada por monocitos y macrófagos en la sepsis, ésta inhibe la liberación de IL-2 y aumenta la respuesta tipo Th-2. De hecho, la PGE2 aumenta significativamente la producción de IL-6 en linfocitos T periféricos. Estas acciones de la PGE2 pueden conseguir el equilibrio del sistema inmunológico, pero también pueden ser la causa de la inmunodepresión que aparece en pacientes con choque séptico, grandes traumatismos o quemaduras extensas. Cabe así mismo destacar la importancia del efecto sobre la IL-6, que actúa en los procesos inflamatorios activando los leucocitos polimorfonucleares, contribuyendo a la proliferación y activación de los linfocitos B y estimulando la síntesis de las proteínas reactantes de fase aguda. De hecho, se han vinculado altos niveles de IL-6 con una peor evolución de los pacientes que presentaban infecciones bacterianas⁽²⁴⁾.

Se ha demostrado que sistemáticamente los pacientes sépticos presentan, una vez superada la fase inicial proinflamatoria, alteraciones en la respuesta inmunitaria caracterizadas por un incremento en la producción de citocinas antiinflamatorias (interleucina [IL 10]), anergia de los linfocitos T, desactivación de macrófagos y reducción de su capacidad de presentación de antígenos que pueden conducir a

una incapacidad para resolver la infección o al desarrollo de nuevas infecciones nosocomiales⁽²⁴⁾.

Las células dendríticas constituyen un elemento esencial en el sistema inmunitario al ser el puente entre el sistema inmunitario innato y sistema inmunitario adaptativo. Además, influidas por el microambiente y a través del contacto con los linfocitos T, pueden dirigir la respuesta inmunológica hacia un tipo Th-1/Th-2 y desempeñar un papel esencial en la inmunosupresión postinfecciosa. Durante la sepsis se produce un descenso espectacular en los niveles de las células dendríticas y las que sobreviven presentan graves alteraciones funcionales ⁽¹⁴⁾.

El tratamiento inicial de los pacientes con fiebre y neutropenia es empírico por una morbimortalidad severa relacionada al inicio tardío de antibioticoterapia. Se evalúa dinámicamente las condiciones clínicas, así como la presencia de un foco infeccioso identificado. La decisión de la terapia antibacteriana empírica inicial también depende de las estadísticas microbiológicas de cada institución, el aislamiento del germen involucrado con sensibilidad y resistencia antibiótica determinarán el cambio de tratamiento inicial ⁽¹⁰⁾.

V. Planteamiento del Problema

Se estima que en México existe un sub registro en la prevalencia de choque séptico secundario a episodios de fiebre y neutropenia en pacientes pediátricos, así como la mortalidad que este condiciona.

El manejo del choque séptico en pediatría se rige por los lineamientos del Comité de la Campaña Internacional “Sobreviviendo a la sepsis”, estimando una mortalidad del 34.8%. Pocos estudios se han realizado con el fin de predecir la relación entre la mortalidad asociada a eventos de choque sépticos recurrentes en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda con fiebre y neutropenia.

Se han realizado múltiples estudios con los predictores de mortalidad en pacientes pediátricos oncológicos que presentan un evento de fiebre y neutropenia, hasta el momento no se ha propuesto ni se ha estudiado a fondo las alteraciones

inmunológicas post choque séptico y su utilidad como predictor de mortalidad en estos pacientes. Así mismo no se ha propuesto un tiempo definido de inmunodeficiencia transitoria secundario al choque séptico. Estudiar si existe una asociación entre el antecedente de choque séptico y nuevo evento de fiebre y neutropenia como predictor de mortalidad abre un nuevo panorama para escalas predictivas de mortalidad.

VI. Pregunta de investigación.

¿Existe asociación en el paciente pediátrico con leucemia linfoblástica aguda con un evento de fiebre y neutropenia y el antecedente de choque séptico en el año previo en cuanto a la mortalidad?

VII. Justificación

La sepsis y el choque séptico son una de las causas principales de visita al servicio de urgencias del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Se sabe que el 60 al 80% de los pacientes pediátricos fallecen por complicaciones de sepsis según estadísticas de la Organización Mundial de la Salud. En las guías de sobrevivir a la sepsis estiman una mortalidad del 34.8% y del 10% en caso de choque séptico.

El Hospital Infantil de México Federico Gómez es un centro de concentración de pacientes con padecimientos hemato-oncológicos que durante el curso de su tratamiento presentan episodios de neutropenia y fiebre, con las complicaciones secundarias a este.

Existe múltiples alteraciones inmunológicas en el paciente gravemente enfermo a consecuencia de una infección potencialmente letal. La incidencia de la sepsis se incrementa continuamente debido, a un aumento de los tratamientos invasivos y a un incremento del número de pacientes inmunodeprimidos y nuevas quimioterapias mieloablativas, la sepsis y el choque séptico continuarán siendo un problema sanitario de primera magnitud.

La mayoría de los estudios se han enfocado principalmente en identificar factores de alto riesgo para desenlace favorable al momento de su ingreso. Así mismo existen múltiples investigaciones que han tenido por objetivo determinar marcadores clínicos y bioquímicos en pacientes con fiebre y neutropenia, hasta el momento son pocos los estudios relacionados con factores pronóstico y recaídas en pacientes pediátricos. Sin embargo, hasta el momento no está definido cuál es el riesgo de presentar un evento de fiebre y neutropenia con el antecedente de choque séptico dentro del año previo por las alteraciones inmunológicas ya conocidas.

VIII. Objetivos

General

Conocer si existe asociación entre el antecedente de choque séptico en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda con un nuevo evento de fiebre y neutropenia y el impacto sobre la mortalidad en pacientes que ingresan al servicio de urgencias pediátricas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Específicos

1. Conocer la proporción de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda con fiebre y neutropenia y antecedente de choque séptico previo que presentan defunción.
2. Conocer la proporción de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda con fiebre y neutropenia y antecedente de choque séptico previo que presentan un nuevo evento de choque.
3. Comparar las medias de estancia intrahospitalaria en relación a antecedente de choque séptico previo.

IX. Métodos

Lugar donde se realizará el estudio

Se realizará en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional retrospectivo transversal.

Criterios de selección

a. Criterios de inclusión

1. Pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que ingresan con diagnóstico de fiebre y neutropenia al servicio de Urgencias Pediátricas del Hospital Infantil de México Federico Gómez entre el 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2016.

b. Criterios de exclusión

1. Pacientes con expedientes clínicos incompletos
2. Pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en vigilancia
4. Pacientes pediátricos postrasplantados de células hematopoyéticas progenitoras
5. Pacientes pediátricos con inmunodeficiencias primarias

Población en Estudio

1. Pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que ingresan con diagnóstico de fiebre y neutropenia al servicio de Urgencias Pediátricas del Hospital Infantil de México Federico Gómez entre el 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2016.

Tamaño de la muestra

Se considerarán todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión en el periodo 2013- 2016.

Tipo de muestra

Muestra no probabilística por conveniencia de casos recolectados en el periodo especificados.

Descripción del estudio

1. Recolección de datos: Los pacientes que ingresaron a Urgencias Pediátricas Y fueron diagnosticados con fiebre y neutropenia con base a los criterios de la IDSA (Infectious Diseases Society of America), previamente citados del 01 enero del 2013 al 31 de diciembre del 2016.

2. Recolección de datos: Se realizó los trámites correspondientes para la autorización para solicitar expedientes clínicos al archivo.

X. Plan de análisis de datos:

Para el análisis de datos se utilizó una hoja de trabajo en Excel donde se realizó el vaciado de datos. El análisis estadístico se realizó mediante descripción de las variables. Para las variables cuantitativas se utilizaron estadísticos de tendencia central (media y mediana), de dispersión (desviación estándar y variancia). Las variables cualitativas se resumieron en porcentajes y conteos. Para comparar porcentajes de las variables dependientes se utilizó Xi Cuadrada (SPSS versión 21).

XI. Consideraciones Éticas

El presente estudio se clasifica con base a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en el Artículo 17 como categoría I Investigación sin riesgo. Se trata de una investigación que emplea técnicas y métodos de investigación retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables.

Este estudio se realizará respetando los reglamentos internos del Hospital Infantil de México. Se trata de un estudio transversal, observacional donde se recolectarán datos muy puntuales de expedientes clínicos. La confidencialidad de los pacientes se respetará en todo momento.

XII. Descripción de variables

1. Edad

Definición conceptual: Tiempo que una persona ha vivido desde la fecha de nacimiento

Definición operacional: Tiempo que una persona ha vivido consignado en el expediente clínico consignado en meses a su ingreso al servicio de Urgencias pediátricas del Hospital Infantil de México Federico Gómez al momento del cuadro de fiebre y neutropenia.

Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Técnica de medición	Categoría
Edad	Cuantitativa discreta	Meses	Obtenido del expediente clínico	2-216

2. Sexo

Definición conceptual: Conjunto de características biológicas que definen al espectro humano como mujeres y hombres.

Definición operacional: Género masculino o femenino de cada paciente consignado en el expediente clínico.

Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Técnica de medición	Categoría
Sexo	Cualitativa nominal	Género	Obtenido del expediente clínico	1. Femenino 2. Masculino

3. Enfermedad oncológica de la sangre

Definición conceptual: Enfermedad de los órganos productores de la sangre que se caracteriza por la proliferación excesiva de leucocitos o glóbulos blancos en la sangre y en la médula ósea. Tipo de neoplasia hemato oncológica establecida como diagnóstico de base de leucemia en el expediente clínico.

Definición operacional: Enfermedad maligna hemato oncológica establecida como diagnóstico de base y confinada en el expediente

Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Técnica de medición	Categoría
Enfermedad Oncológica de la sangre	Cualitativa nominal	Tipo de leucemia	Obtenido del expediente clínico	1.Leucemia linfoblástica aguda

4. Fase de la quimioterapia:

Definición conceptual y operacional: El tratamiento de las leucemias se divide en fases que tienen objetivos distintos.

a. Leucemia Linfoblástica Aguda

- Inducción a la remisión: fase inicial del tratamiento que tiene como objetivo reducir 100 a 1000 veces la carga leucémica, eliminando en lo posible las células con resistencia primaria. En este protocolo la primera semana incluye una ventana terapéutica con esteroide que se emplea con el fin de evaluar la respuesta al medicamento como factor pronóstico y reducir las complicaciones metabólicas relacionadas con la carga leucémica.
- Consolidación: uno de los principales objetivos es intensificar de manera temprana el tratamiento a sitios santuarios (Sistema Nervioso Central y testículo), empleando altas dosis de antimetabolitos por 3 a 4 dosis.
- Mantenimiento: eliminar la enfermedad residual que persiste al final de la inducción y erradicar la clona leucémica

Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Técnica de medición	Categoría
Fase de la Quimioterapia de LLA	Cualitativa	Fase de la quimioterapia	Obtenido del expediente clínico	1.Inducción a la remisión 2. Consolidación 3. Mantenimiento

5. Fiebre

Definición conceptual Elevación de la temperatura mayor a 38.3C o dos mediciones mayores a 38 C espaciadas por al menos una hora.

Definición operacional: Registro manual mediante termómetro digital. Se consignará si el paciente curso con fiebre 24 horas previas al ingreso al servicio de Urgencias pediátricas del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Técnica de medición	Categoría
Fiebre	Cuantitativa discontinua	Grados Celsius	Obtenido del expediente clínico	1. Mas de 24 horas 2. Menos de 24 horas

6. Neutrófilos totales

Definición conceptual y operacional: Una cuenta absoluta de neutrófilos menor o igual a 500 células/ml o que se espera que esté por debajo de 500 células/ml en las siguientes 48 a 72 horas. Neutropenia profunda definida como un conteo menor de 100 células/ml de sangre.

Definición operacional: Cuantificación en sangre periférica el número de neutrófilos en sangre periférica en el momento del ingreso del episodio de fiebre y neutropenia evaluado.

Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Técnica de medición	Categoría
Neutrófilos totales al ingreso	Cuantitativa continua	Número de neutrófilos por mm ³	Obtenido del expediente clínico:	0-500
a. Neutropenia profunda	Cualitativa dicotómica		biometría hemática al ingreso	0-100

7. Sepsis

Definición conceptual y operativa: Presencia de datos de respuesta inflamatoria sistémica secundaria o como resultado de una infección sospechada o identificada.

Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Técnica de medición	Categoría
Sepsis	Cualitativa nominal	Datos de choque séptico	Datos de hipoperfusión	1. Si 2. No

8. Signos de choque séptico

a. Choque séptico compensado

Definición conceptual y operacional: Se define por la American Heart Association como existen signos de perfusión tisular inadecuada pero la presión arterial sistólica se encuentra dentro del rango normal.

b. Choque séptico descompensado

Definición conceptual y operacional: Datos de hipoperfusión tisular e hipotensión, la cual se desarrolla cuando los intentos fisiológicos para mantener la presión arterial sistólica y la perfusión ya no tienen efecto, presentando hipotensión en la última fase.

Definición operacional: Datos de hipoperfusión tisular y presión arterial sistémica por debajo de la percentila 5 para la edad del paciente.

Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Técnica de medición	Categoría
Datos de choque séptico compensando	Cualitativa dicotómica	Datos de choque séptico	Datos de hipoperfusión	1. Si 2. No

Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Técnica de medición	Categoría
Datos de choque séptico descompensado	Cualitativa dicotómica	Datos de hipoperfusión tisular y presión arterial sistémica por debajo de la percentila 5 para la edad	Datos de hipoperfusión	1. Si 2. No

9. Presencia de Falla Orgánica Múltiple

Definición conceptual: Falla en dos o más órganos propuestas por Goldstein y Proulx en 1996.

Definición operacional: Falla en dos o más órganos comprobada por estudios de gabinete o laboratorio:

1. Disfunción respiratoria:
 - a. Frecuencia respiratoria mayor a 90 rpm (menores de un año) o 70 rpm (mayores de un año)
 - b. $PaO_2 < 40$ torr (5.3kPa) en ausencia de cardiopatía congénita cianógena
 - c. $PaCO_2 > 65$ torr (8.7kPa); $PaO_2/FiO_2 < 200$ en ausencia de cardiopatía congénita cianógena
 - d. Ventilación mecánica asistida > a 24 horas
2. Disfunción cardiovascular:
 - a. Presión arterial sistólica < 40 mm Hg (menores de un año) o < 50 mm Hg (mayores de un año).
 - b. Frecuencia cardíaca < 50 lpm o > 220 lpm (menores de un año) o < 40 lpm o > 200 lpm (mayores de un año)
 - c. Arresto cardíaco
 - d. $pH < 7.2$ CON $PaCO_2$ normal
 - e. Infusión continua de drogas vasoactivas para soporte hemodinámico (Excepto infusión de dopamina $\leq 5 \mu g/kg/min$)

3. Disfunción hematológica
 - a. Hemoglobina < 5 g/dl
 - b. Leucocitos < $3 \times 10^9/L$ (3 000/mm³)
 - c. Recuento plaquetario < $20 \times 10^9/L$ (20, 000/mm³)
 - d. Coagulación intravascular diseminada (PT > 20 segundos o PTT > 60 segundos en la presencia de productos de degradación de fibrina o Dímero D > 0.5 µg/mL)
4. Disfunción neurológica
 - a. Escala de Coma de Glasgow < 5
 - b. Midriasis pupilas fija
5. Disfunción hepática
 - a. Bilirrubina total >60 µmol/L (3mg/dL)
6. Disfunción gastrointestinal: sangrado gastroduodenal y uno de los criterios siguientes como resultado de este sangrado
 - a. Reducción de la hemoglobina ≥ 20 g/L (≥ 2 g/dL) en las siguientes 24 horas.
 - b. Necesidad de transfusión de concentrados eritrocitarios
 - c. Hipotensión con presión arterial por debajo de la percentila 3 para la edad
 - d. Cirugía gástrica o duodenal
 - e. Muerte
7. Disfunción renal
 - a. Nitrógeno ureico sérico BUN >36 mmol/L (>100 mg/dL)
 - b. Creatinina sérica >177 µmol/L (>2.0 mg/dL) sin la presencia de enfermedad renal previa
 - c. Diálisis o hemofiltración

Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Técnica de medición	Categoría
Presencia de Falla Orgánica Múltiple	Cualitativa dicotómica	Falla en dos o más órganos comprobada	Obtenido del expediente	1. Si 2. No

10. Tiempo de estancia hospitalaria

Definición conceptual: días que permaneció hospitalizado en la Unidad Médica de atención.

Definición operacional: días de estancia intrahospitalaria por evento de fiebre y neutropenia en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Técnica de medición	Categoría
Tiempo de estancia Urgencias pediátricas Unidad de Terapia Intensiva Hospitalización	Cuantitativa discreta	Días	Obtenido del expediente clínico	1-100

11. Comorbilidades

Definición conceptual y operacional: La presencia de enfermedades coexistentes o adicionales en relación con el diagnóstico inicial que puedan causar algún grado de inmunodeficiencia.

Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Técnica de medición	Categoría
Comorbilidades a. Sindromáticas b. Renales c. Desnutrición d. Diabetes mellitus	Cualitativa	Descripción	Obtenido del expediente clínico	1. Sindromáticas 2. Renales 3. Desnutrición 4. Diabetes Mellitus

12. Defunción

Definición conceptual: Cese irreversible de las funciones vitales asociado directamente a un evento.

Definición operacional: cese irreversible de las funciones vitales en pacientes con fiebre y neutropenia en el presente estudio.

Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Técnica de medición	Categoría
Defunción	Cualitativa dicotómica	Declaración de defunción por servicio tratante	Obtenido del expediente clínico	1. Si 2. No

13. Evento previo de choque séptico secundario a fiebre y neutropenia un año previo al ingreso a urgencias

Definición conceptual y operacional: Evento previo de choque séptico secundario a fiebre y neutropenia un año previo al ingreso actual al servicio de Urgencias Pediátricas del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Técnica de medición	Categoría
Evento previo de choque séptico un año previo	Cualitativa nominal	Evento previo de choque séptico un año previo	Obtenido del expediente clínico	1. Si 2. No

XIII. RESULTADOS FINALES

La muestra constó de 71 pacientes con diagnóstico de fiebre y neutropenia que ingresaron al servicio de urgencias pediátricas del 01 enero del 2013 al 31 de diciembre del 2016. Los episodios tuvieron una distribución por sexo con un 63.3% de mujeres y el 36.6% hombres (Gráfico 1).

Los pacientes en el estudio tuvieron un promedio de edad de 103 meses con una desviación estándar de 59.4. De los pacientes estudiados el 7% corresponde a

lactantes, el 38% a preescolares, escolares el 14% y adolescentes con un 40.8% (Gráfico 2).

En cuanto a la quimioterapia recibida se observó que los pacientes que ingresan con fiebre y neutropenia el 50.7% se encontraba en la fase de inducción a la remisión, el 30.9% en la consolidación y el 13% en mantenimiento.

Se observó que el 76% había presentado un cuadro febril menor de 24 horas a su ingreso a urgencias pediátricas, el 23.9% un cuadro mayor de 24 horas de evolución.

Los neutrófilos totales reportados en la biometría hemática a su ingreso en promedio fueron 187.1. El 42.2% presentó neutropenia profunda (Gráfico 3).

De los pacientes ingresados al área de urgencias con diagnóstico de fiebre y neutropenia solo el 21.2% ingreso sin datos de choque séptico, el 32.3% con choque séptico compensado y el mayor porcentaje con 46.4% con datos de choque séptico descompensado (Gráfico 6). No se observó relación entre el tiempo de duración de la fiebre previo al ingreso y el grado de choque séptico secundario al evento de fiebre y neutropenia (p 0.67) (Tabla 1).

Las comorbilidades asociadas a un estado de inmunidad alterado de los pacientes del presente estudio fueron el 5.6% con anomalías sindromáticas, el 7% con diabetes mellitus, y el 15.4% con desnutrición.

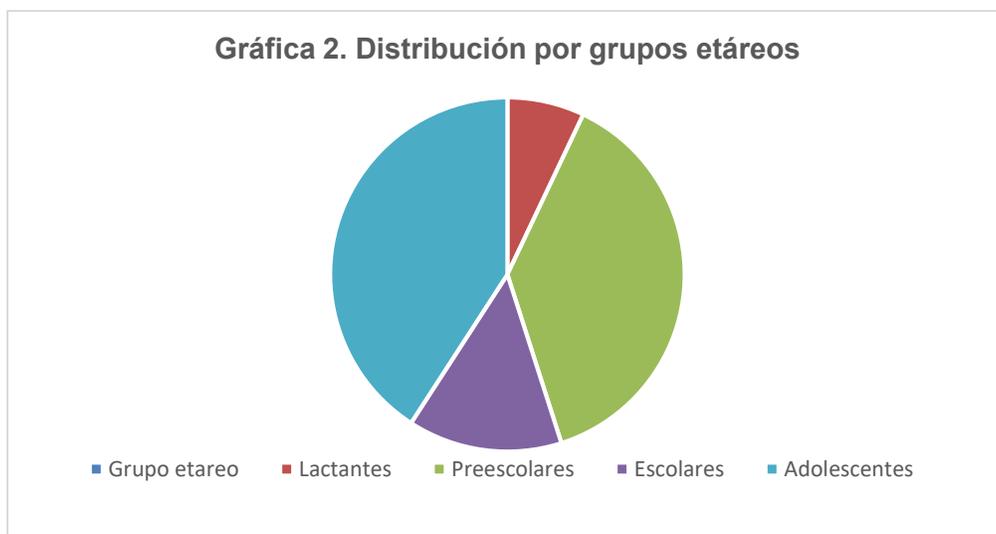
De los pacientes estudiados hubo 6 defunciones representando el 8.4% de la población estudiada.

El tiempo de estancia intrahospitalaria varió entre un día y un máximo de 64 días con promedio de 12 días con una desviación estándar de 9.7. La media de estancia intrahospitalaria de los pacientes con antecedente de choque séptico fue de 13.5 días (DE 10.8) y sin antecedente de choque séptico 14.46 días (DE 9.1) sin encontrarse diferencias entre estos dos grupos.

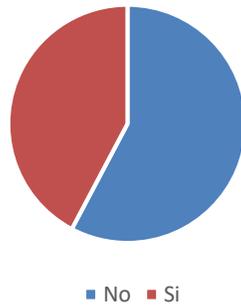
En relación a nuestra variable desenlace (defunciones) se encontró que el antecedente de choque séptico un año previo incrementó la mortalidad un 23% con respecto a un 0% si no contaban con este antecedente (Tabla 1) con respecto a presentar un nuevo evento de choque, dicho antecedente incrementó el riesgo.

Se observó que únicamente el 2.8% de los pacientes presentó falla orgánica múltiple, no se encontró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con antecedente de choque séptico y el grupo sin dicho antecedente (Tabla 1).

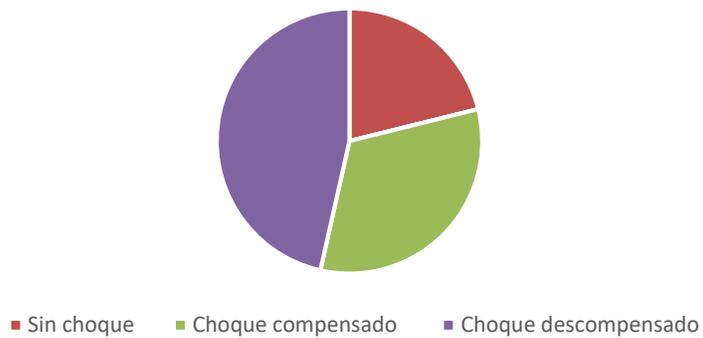
Gráficas



Gráfica 3. Neutropenia profunda a su ingreso



Gráfica 4. Datos de choque séptico a su ingreso



Tablas

Proporción de complicaciones con y sin antecedente de choque séptico un año previo en un nuevo evento de fiebre y neutropenia			
	Con antecedente de choque séptico	Sin antecedente de choque séptico	P*
Porcentaje de defunciones	23.3%	0%	0.02
Choque séptico	74%	70%	0.48
Falla orgánica múltiple	0%	4.5%	0.52
*Xi cuadrada			

XIV. DISCUSIÓN

En el presente estudio la muestra consto de 71 pacientes con diagnóstico de fiebre y neutropenia que ingresaron al servicio de urgencias pediátricas. Al ser un hospital de alta especialidad de referencia a nivel nacional llama la atención la poca cantidad de pacientes obtenidos para este estudio ya que a nivel de experiencia clínica se observan múltiples ingresos al día de pacientes con esta condición. Se debe realizar un análisis de la codificación del diagnóstico de ingreso y egreso para comprobar este número de pacientes.

Se observó que hubo una ligera predisposición por el sexo femenino. Se encontró que el grupo más afectado por esta condición fueron los adolescentes con casi la mitad de los casos reportados seguido de los preescolares. El antecedente de la fase de la quimioterapia recibida previa al evento de fiebre y neutropenia fue la fase de inducción a la remisión puede ser que es una quimioterapia mieloablativa más agresiva y en esta fase la enfermedad oncológica aún no está controlada.

Se sabe que la estancia intrahospitalaria de los pacientes depende de varios factores, el tiempo de estancia intrahospitalaria en este estudio tuvo un promedio de 12 días. En un estudio realizado en el 2014 por la Dra. Áviles Robles en una Institución de tercer nivel en nuestro país se observó un promedio de estancia intrahospitalaria de 19 días, se puede suponer que con los nuevos métodos de diagnóstico y mejora en el tratamiento esta estancia intrahospitalaria paulativamente irá disminuyendo. La media de estancia intrahospitalaria de los pacientes con antecedente de choque séptico y sin dicho antecedente no tuvieron diferencias en este estudio.

Llama la atención que a pesar de la información proporcionada a los familiares de pacientes oncológicos aun el 23% no acude a atención hospitalaria en las primeras 24 horas.

La gran mayoría de los pacientes ingresan con choque séptico descompensado, al tratar de analizar la correlación con el episodio febril mayor a 24 horas previas a su

ingreso no se observó relación con el grado de choque séptico con el que ingresan los pacientes al servicio de urgencias pediátricas. Se observó que cerca del 40% ingresa con neutropenia profunda, factor importante ya establecido para infecciones bacterianas graves y asociado a mayor mortalidad.

En cuanto a los pacientes con datos de falla orgánica múltiple secundaria al evento de fiebre y neutropenia la proporción fue baja. No se encontró diferencia significativa entre el grupo con antecedente de choque séptico un año previo al nuevo evento de fiebre y neutropenia y el grupo sin dicho antecedente.

En este estudio se encontró una diferencia significativa en mortalidad y el antecedente de choque séptico comprobando la hipótesis de que por los diferentes mecanismos inmunológicos un choque séptico previo incrementa el riesgo de mortalidad.

En el servicio de urgencias pediátricas del Hospital Infantil de México Federico Gómez son múltiples los pacientes que ingresan con esta condición, por lo que será de vital importancia tomar en cuenta el antecedente de un choque séptico previo, ya que como se encontró si incrementó la mortalidad en este estudio. Se debe tener una mayor consideración de los pacientes con este antecedente del año previo que cursan con un nuevo evento de fiebre y neutropenia, se debe vigilar de cerca su condición clínica y actuar oportunamente en las decisiones terapéuticas para impedir un desenlace fatal.

XV. Conclusión

En este estudio se comprobó que el antecedente de choque séptico incrementa la mortalidad de los pacientes al presentar un nuevo evento de fiebre y neutropenia en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda ingresados al servicio de urgencias pediátricas del Hospital Infantil de México.

XVI. Limitación del estudio

Al ser un estudio retrospectivo las variables confusoras no pueden ser evaluadas ni controladas por lo que se incrementa la debilidad del mismo. Algunas variables confusoras no tomadas en cuenta son estado socioeconómico, grado de educación de los familiares responsables, condiciones de saneamiento e higiene del domicilio donde habitan, uso de antibioticoterapia previa, desequilibrios hidroelectrolíticos, cardiopatías por quimioterapia y grado expertis de los médicos residentes a cargo de los pacientes.

Dado que la información fue obtenida de los expedientes clínicos existe un sesgo de ejecución. Para comprobar esta hipótesis con mayor fuerza se requiere un estudio prospectivo de cohorte.

XVI. Cronograma De Actividades

Fecha	Actividad
Octubre – Diciembre 2015	Planteamiento de proyecto de tesis y metodología
Junio - Diciembre 2016	Recolección de datos
Primer trimestre 2017	Análisis de Datos
Segundo trimestre 2017	Planteamiento de resultados y conclusiones
Segundo trimestre 2017	Entrega de tesis

XVII. Referencias Bibliográficas

- 1.Campbell M, Salgado C, Varas M. Guía Clínica 2010 Leucemias en personas menores de 15 años. MINSAL 2010, 1-40.
- 2.Rivera R, Shalkow J, Velasco L et al. Descriptive Epidemiology in Mexican children with cancer under and open National public Health insurance program. BMC Cancer 2014;14:790-98.

3. Freifeld A, Bow E, Sepkowitz, K, et al. . Clinical Practice Guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenia patients with cancer. 2010 Update by the infectious disease of America. Clin Infect Dis 2011; 52:e 56-93
4. Dellinger P, Levy M, Rhodes, A. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Intensive Care Med 2008; 34: 17-60
5. Mifflin G, Kinsey SE. Management of infection in children with malignancy. Eur J Cancer. 2003;39: 44-51
6. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan Mj. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. Crit Care Med 2013; 41: 1167-74.
7. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein E, et al. The multinational association for supportive care in cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low risks febrile neutropenic cancer patients. J Clin Oncol 2000; 30: 3038-50.
8. Santolaya ME. Prospective Evaluation of a Model of Prediction of Invasive Bacterial Infection Risk among Children with Cancer, Fever and Neutropenia. Clinical Infectious Diseases. 2002; 35: 679-83
9. Bertrán JM, Fortuny C. Fiebre en el niño con neutropenia. Guía de terapéutica antimicrobiana en pediatría. Madrid ediciones Altares 2004; P: 83-88.
10. Lehmbacher T. Guideline for the Management of fever and Neutropenia in Children with Cancer and/or undergoing Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. L Clin Oncol 2012; 30: 1-12
11. Dorantes, E, Zapata M, Miranda M. Análisis de la atención de las complicaciones durante el tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda. Bol Med Hosp Infant Mex 2012; 69 (3); 218-25.
12. Ducasse K, Fernández J, Salgado C et al. Caracterización de los episodios de neutropenia febril en niños con leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda. Revista Chilena Infectología 2014; 31 (3):333-38.

13. Hughes W, Armstrong D, Bodey GP, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:30.
14. Sirgo G, Claramonte R, Chánovas M. Células dendríticas en la sepsis: una aproximación a la supresión postinfecciosa. *Med Intensiva*. 2010; 34 (8):559-66.
15. García F, Navarro M, Lozano R. Modulación de la respuesta inmunológica en la sepsis quirúrgica. *Rev Esp Vir Ortop Traumatol* 1999; 43:371-9
16. Polito E, Pacheco R, Miranda M. Tesis: Recaída temprana de evento de neutropenia y fiebre como factor de mortalidad en pacientes pediátricos hemato oncológicos en una unidad de tercer nivel. Instituto Mexicano del Seguro Social 2016.
17. Ching-Hon P, Cheng C, Wing L, et al. Extended Follow up of Long Term Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2003;7:640-647.
18. R Beale, Kk Reinhart, et al. Global Utilization of Low dose corticosteroids in Sever Sepsis and Septic Shock: a report from the Progress registry. *Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis. Critical Care* 2010; 14 (3) June: R 102
19. Goldstein Bm Brett G, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatric Crit Care Med* 2005; 6:2-8
20. Porras W, Ige M, Ormeda A. Depuración de lactato como indicador pronóstico de mortalidad en pacientes con sepsis severa y choque séptico. *Rev Soc Perú Med Interna* 2007; 20:132-138.
21. Guías Hospital Infantil de México Dr Federico Gómez. Protocolo de Manejo para Pacientes Pediátricos con Leucemia Linfoblástica aguda 2012; 6-7.
22. Dorantes E, Medina A. Protocolo de tratamiento con el esquema NOPHO-AML93 modificado en pacientes pediátricos del HIMFG con leucemia mieloide aguda 2007; 2-41

23. Spronk PE, Zandstra DF, Ince C. Bench-to-bedside review: sepsis is a disease of the microcirculation. Crit Care 2004; 8: 462-8.

24. Vicent JL, Sun Q, Dubois MJ. Clinical trials of immunomodulatory therapies in severe sepsis and septic shock. Clin Infect Dis. 2002; 34:1084-93.

25 Sipsas N, Bodey G, Kontoyiannis P, et al. Perspectives for the management of febril neutropenic patients with cancer in the 21 st century. Cancer 2005; 103: 6: 1104-13.

ANEXOS

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q
1	FECHA	REGISTRO	EDAD	GRUPO ETAREO	SEXO	DI ONCOLOGICO	QUIMOTERAPIA PREVIA	FIEBRE	NTAL INGRESO	NEUTROPENIA PROFUNDA	ppp	DATOS DE OHOQUE SEPTICO	ANTECEDENTE DE OHOQUE S UN AÑO PREVIO	FALLA ORGÁNICA MULTIPLE	TIEMPO DE ESTANCIA	COMORBILIDADES	DEFUNCIÓN
2	26.06.13	797430	41	2	2	1	2	2	460	2	1	1	2	2	13	0	2
3	17.11.13	797430	46	2	2	1	2	2	68	2	1	2	1	2	20	0	2
4	16.04.14	797430	51	2	2	1	3	2	460	2	2	3	1	2	12	0	2
5	18.10.14	797430	53	2	2	1	3	2	40	1	2	3	2	2	16	0	2
6	27.06.14	797430	57	2	2	1	3	2	300	2	1	2	2	2	14	0	2
7	03.02.15	797430	60	2	2	1	3	2	44	1	1	2	1	2	16	0	2
8	28.03.15	797430	61	2	2	1	3	2	10	1	1	1	1	2	11	0	2
9	30.04.15	797430	63	2	2	1	3	2	840	2	2	3	1	2	13	0	1
10	24.11.14	840034	28	1	2	1	2	2	30	1	1	2	2	2	12	0	2
11	25.03.15	840034	33	1	2	1	3	2	10	1	1	2	1	2	10	0	2
12	14.09.14	833653	140	4	1	1	3	2	205	2	1	2	2	2	12	0	2
13	02.10.14	833653	164	4	1	1	3	1	264	2	1	2	1	2	14	0	2
14	26.05.15	840618	156	4	1	1	2	1	160	2	2	3	2	2	11	0	2
15	01.11.14	798852	36	2	2	1	1	1	483	2	2	3	2	2	7	0	2
16	30.09.14	798852	41	2	2	1	1	2	159	2	1	2	2	2	11	0	2
17	22.03.15	798852	46	2	2	1	2	1	1.6	1	1	1	1	2	8	0	2
18	03.06.16	798852	49	2	2	1	2	1	670	2	1	2	1	2	12	0	1
19	14.09.15	838135	124	3	1	1	2	2	12.8	1	1	2	2	1	23	4	2
20	19.03.16	838135	128	3	1	1	2	2	40	1	2	3	1	2	8	0	2
21	29.07.16	838135	133	3	1	1	2	1	19	1	1	1	2	2	21	0	2
22	09.11.16	838135	136	3	1	1	3	2	43	1	2	3	1	2	3	0	2
23	25.09.15	841252	162	4	1	1	3	2	81	2	1	2	2	2	18	4	2
24	28.09.15	838500	23	1	2	1	3	1	458	2	1	2	2	2	23	0	2
25	02.02.15	840350	61	1	1	1	2	2	1.8	1	1	1	2	2	16	0	2
26	22.03.14	830974	140	4	1	1	2	2	76.1	2	2	3	2	2	9	0	2
27	14.08.15	830974	156	4	1	1	2	2	14	1	1	1	2	2	4	3	2

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q
28	03.10.15	830974	158	4	1	1	3	2	12	2	1	2	1	2	13	0	2
29	04.06.16	830974	167	4	1	1	3	2	166	2	1	1	1	2	4	0	1
30	07.10.15	840438	88	3	2	1	1	2	124	2	1	1	2	2	10	3	2
31	29.09.16	840438	96	3	2	1	2	2	50	1	1	1	2	2	15	3	2
32	02.07.13	796835	196	4	1	1	3	2	71.4	2	1	2	2	2	18	4	2
33	30.07.13	796835	196	4	1	1	3	2	167	2	1	1	1	2	64	3	2
34	06.01.14	796835	199	4	1	1	3	1	546	2	1	1	1	2	10	3	2
35	19.03.14	796835	204	4	1	1	1	1	380	2	1	2	1	2	15	3	2
36	22.03.14	796835	206	4	1	1	2	2	174	2	1	2	1	2	16	3	2
37	08.02.15	796835	214	4	1	1	2	2	357	2	1	2	1	2	16	3	2
38	03.04.15	796835	216	4	1	1	3	2	7.4	1	1	2	1	2	12	3	2
39	17.12.15	84:547	49	2	1	1	2	2	56	2	1	2	2	1	44	0	2
40	11.12.15	84:480	57	2	1	1	1	2	28	1	1	2	2	2	11	0	2
41	14.01.16	84:480	58	2	1	1	2	2	100	2	1	1	1	2	9	0	2
42	30.04.16	84:480	60	2	1	1	3	2	57	2	1	1	1	2	11	0	1
43	10.12.15	84:599	37	2	1	1	3	2	151	2	1	2	2	2	14	0	2
44	27.01.16	84:599	39	2	1	1	2	2	191	2	2	3	1	2	14	0	2
45	28.06.16	84:599	44	2	1	1	3	2	75	2	1	1	2	2	14	0	2
46	20.08.16	84:599	45	2	1	1	1	2	36	1	2	3	1	2	15	0	1
47	12.04.15	798554	37	2	1	1	2	2	400	2	2	3	2	2	11	0	2
48	08.10.15	798554	43	2	1	1	3	2	798	2	1	2	2	2	11	0	2
49	14.09.15	840407	31	2	1	1	3	2	27	1	1	1	2	2	11	0	2
50	26.05.15	840418	156	4	1	1	3	2	177	2	1	2	2	2	11	3	2
51	19.04.16	84:088	84	3	1	1	3	2	69	2	2	3	2	2	12	0	2
52	21.06.14	787818	105	3	1	1	1	2	1100	2	2	3	2	2	11	2	2
53	31.01.16	787818	124	3	1	1	2	2	0	1	2	3	2	2	12	2	2
54	17.02.16	787818	132	4	1	1	2	2	12.9	1	1	2	2	2	38	2	2
55	03.10.16	787818	132	4	1	1	3	1	18	1	1	3	1	2	16	2	1

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q
56	12.04.14	831177	96	3	1	1	1	2	658	2	1	1	2	2	9	0	2
57	14.01.16	842224	170	4	2	1	3	2	940	2	2	3	2	2	9	0	2
58	25.01.16	842224	170	4	2	1	3	2	57.3	1	1	1	2	2	19	0	2
59	23.09.14	799053	156	4	2	1	3	2	116	2	2	3	2	2	5	0	2
60	26.08.16	799053	170	4	2	1	3	1	378	2	1	2	2	2	46	0	2
61	29.06.16	850521	151	4	2	1	1	1	60	1	1	1	2	2	8	0	2
62	11.08.15	841064	168	4	1	1	1	2	23	1	1	1	2	2	6	0	2
63	12.05.16	839881	64	2	2	1	1	2	80	2	2	3	2	2	20	0	2
64	12.07.16	839881	65	2	2	1	3	1	160	2	2	3	2	2	8	0	2
65	11.12.15	841528	6	1	1	1	1	2	11	1	1	2	2	2	10	0	2
66	25.07.16	851393	60	2	1	1	1	1	8	1	1	2	2	2	10	0	2
67	19.04.16	842088	42	2	1	1	1	2	69	1	1	2	2	2	11	3	2
68	26.07.16	842088	132	4	1	1	3	1	0	1	1	1	1	2	5	0	2
69	04.05.15	831840	38	2	2	1	3	2	45	1	2	3	2	2	1	0	2
70	10.06.15	833653	151	4	1	1	3	1	70	1	1	1	2	2	16	0	2
71	14.03.16	833653	156	4	1	1	3	1	43	1	1	1	1	2	8	4	2
72	07.07.16	833653	156	4	1	1	3	2	271	2	1	1	1	2	11	4	2