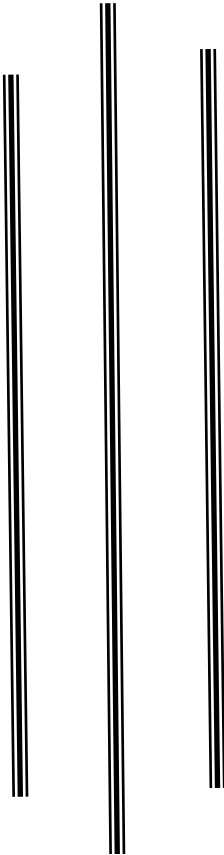




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



TIEMPO DE TRASLADO AL
HOSPITAL COMO PREDICTOR DE
CHOQUE SÉPTICO EN PACIENTES
CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA
AGUDA

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A:

Dra. Adriana Lima Cendón

TUTORA:

Dra. Gabriela Hernández Pliego



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2022



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.

**DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

TUTORES:

**DRA. GABRIELA HERNÁNDEZ PLIEGO
MÉDICA ADSCRITA AL SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**DRA. DANIELA DE LA ROSA ZAMBONI
ENCARGADA DEL DESPACHO DE LA SUBDIRECCIÓN DE ATENCIÓN
INTEGRAL AL PACIENTE
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

DEDICATORIA

Este trabajo es un gran logro en vida profesional y quisiera quiero agradecer y dedicar

A Dios quien es todo para mi y siempre ha sido bueno y fiel conmigo, me da fortaleza para seguir y continuar en este camino.

A mis padres Luis y Caty que con amor me han instruido en todo el camino, en aspectos académicos y espiritual y me han dado su apoyo incondicional y consejos desde siempre y no hay forma como podría recompensarlos por todo lo que han hecho por mí.

A mis hermanos Daniela y Eduardo gracias a Dios por darme los mejores hermanos, siendo mayores que yo y siendo un ejemplo para mí, siempre que yo necesite de su ayuda me han apoyado.

A toda mi familia, tías, tíos y primos por motivarme a seguir avanzando y nunca darme por vencida. A todos ellos les dedico este trabajo.

A mis tutores y maestros Dra. Gabriela, Dra. Daniela y Dr. Víctor por gran dedicación a la enseñanza

A los niños que nos permiten aprender de ellos y ser nuestros mejores maestros.

ÍNDICE

Resumen	5
Antecedentes	7
Marco teórico	10
Planteamiento del problema	17
Pregunta de investigación	19
Justificación	20
Hipótesis	21
Objetivos	22
Metodología	23
Plan de análisis estadístico	27
Descripción de variables	28
Resultados	30
Discusión	37
Conclusiones	40
Cronograma de actividades	42
Referencias bibliográficas	43
Limitaciones del estudio	45

RESUMEN

Antecedentes. La sepsis es un trastorno orgánico potencialmente mortal provocado por una respuesta desregulada del hospedero a la infección. El tratamiento adecuado en las primeras horas después de que se documenta la sepsis, mejora de manera significativa el pronóstico. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia maligna más frecuente en la edad pediátrica; la inducción a la remisión es considerada como la fase más importante del tratamiento, así como la más intensa, dada la posibilidad de efectos adversos que causa. Dentro de los efectos adversos en esta fase destacan las infecciones graves, donde alcanzan una mortalidad que va de 3 a 10%. El tratamiento adecuado en las primeras horas después de que se documenta la sepsis, mejora de manera significativa el pronóstico. El principal retraso en la administración del antibiótico se encuentra en el intervalo de tiempo que existe del momento en que el paciente comienza con la infección, encontrándose en su domicilio, al momento en que llega al hospital.

Justificación. La mayor parte de los pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) invierten más de 2 horas en trasladarse desde sus domicilios hasta nuestra unidad, por lo que el realizar este estudio podrá servir de fundamento para establecer estrategias encaminadas al inicio más oportuno del tratamiento de los pacientes infectados que padecen cáncer.

Hipótesis. Un tiempo de traslado prolongado al hospital predice el desarrollo de choque séptico hipotenso en pacientes con LLA que padecen infecciones durante la inducción a la remisión.

Objetivo. Determinar si el tiempo de traslado al hospital desde el lugar de residencia es un factor que predice el desarrollo de choque séptico en pacientes con LLA durante la inducción a la remisión.

Metodología. Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, de casos y controles; se estudian pacientes con LLA en inducción a la remisión tratados en el HIMFG en el período comprendido entre los años 2016 y 2020, y que hayan desarrollado un proceso infeccioso durante esta fase del tratamiento. Para cada caso, se recaba la información del sexo, edad, escolaridad de los padres, diagnóstico, riesgo, diagnóstico infeccioso, tiempo de traslado al

hospital, lugar de inicio de los síntomas, estado clínico al inicio del tratamiento infeccioso, estado clínico a las 72 horas de tratamiento, foco infeccioso y desenlace de la infección. Se elaborará una base de datos digital a partir de la información recabada, y posteriormente se realizará el análisis bioestadístico y la discusión de los resultados obtenidos, contrastándolos con lo que se ha reportado por otros centros oncológicos del mundo.

Resultados.

En el presente estudio se comparó pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda que se infectaron en fase de inducción a la remisión que ingresaron al área de Urgencias con status inicial de Choque séptico hipotenso y pacientes con estas mismas características que tuvieron status inicial de Choque compensado y Sepsis midiendo el tiempo de traslado al hospital como predictor del mismo, y fiebre como síntoma inicial para identificar proceso infeccioso. De la muestra de pacientes se observó que el 23% (n=9) de nuestros pacientes ingresó con diagnóstico de choque séptico con pre y 71% (n=30) ingresaron al área de urgencias con datos de choque y sepsis. Se observó todos los pacientes que ingresaron al servicio de Urgencias estaban en fase de inducción a la remisión, de estos, el 77 % comenzó con sintomatología en casa y 23 % sintomatología dentro de hospital. Los pacientes que presentaron sintomatología en casa y que llegaron al hospital con datos de choque séptico fueron un total de 9 que representa 23% de los casos infectados, por lo que el lugar de inicio de sintomatología si es importante para el desarrollo de choque séptico a pesar que en el estudio no mostró significancia estadística.

Conclusiones.

En este estudio el tiempo transcurrido en el traslado al hospital, de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda infectados que iniciaron con los síntomas de infección estando en casa con un tiempo de traslado con un promedio de 3 hrs de traslado al hospital, no predice el desarrollo de choque séptico hipotenso; no obstante, el sitio en el que se encontraba el paciente al momento del inicio de los síntomas (a saber, hospital o domicilio), sí se asocia con la presencia de choque séptico al momento de la evaluación primaria con incremento en porcentaje 26% vs 11% respectivamente.

ANTECEDENTES

La Organización Mundial de la Salud ha reportado las causas más frecuentes de mortalidad en los niños neumonía en 18%, seguido por diarrea. El cáncer es la primera causa de muerte por enfermedad a nivel mundial en niños entre 5 a 15 años y en México desde el 2010 es la segunda causa de muerte en niños de 4 a 15 años de edad ⁽¹⁾.

Sepsis es una de las principales causas de muerte en los niños a nivel internacional resultando en un estimado de 7.5 millones de muerte anualmente. Entre los pacientes pediátricos que desarrollan sepsis el 49% presenta comorbilidad que los hace susceptibles a presencia de infecciones. La sepsis y el choque séptico son problemas médicos muy importantes que cada año afectan a millones de personas en todo el mundo y que son fatales en uno de cada 4 casos.

En pacientes oncológicos la probabilidad de cursar con sepsis es 10 veces más alta debido a las alteraciones propias de la inmunidad celular y humoral que conllevan a que microorganismo, incluso aquellos con baja virulencia causen infecciones severas sumado a otros factores como el tratamiento con quimioterapia. Algunos estudios describen que aproximadamente el 22% de los pacientes con leucemia linfoblástica ingresan a UCIP por lo menos 1 vez durante el transcurso de su enfermedad y el 46% corresponden a cuadros sépticos con una mortalidad entre el 12-51%⁽²⁾.

En 2005 el Consenso Internacional de Sepsis en Pediatría publicó la definición y los criterios para sepsis, sepsis severa y choque séptico en niños basado en sepsis definido como a una disfunción orgánica causada por una respuesta no regulada por parte del huésped como respuesta a una infección y choque séptico además con disfunción circulatoria, celular y metabólica que incluye hipotensión con necesidad

de manejo con agentes vasoactivos, para mantener una presión arterial media >65 mmHg y un lactato sérico >2 mmol/L en ausencia de hipovolemia asociada un mayor riesgo de mortalidad⁽³⁾.

Un estudio realizado en el Instituto Nacional de Cancerología en Colombia 2013 donde se incluyeron 109 pacientes de estos el 53.2% con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, 18.3% leucemia mieloide aguda, 21.1% tumores sólidos y 7.3% linfomas el diagnóstico infeccioso más frecuente fue la neutropenia febril severa seguida por colitis neutropénica, con presencia de choque séptico en el 51.4% de los pacientes y mortalidad 21%⁽²⁾.

En pediatría es difícil el diagnóstico puesto que la hipotensión es un signo tardío, esto ocasiona retraso en el diagnóstico y tratamiento.

Las comorbilidades más comunes ante la presencia de choque séptico son neumopatía crónica o cardiopatía congénita, cáncer preexistente. Los pacientes inmunocomprometidos 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. 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⁽⁴⁾.

El Hospital Infantil de México Federico Gómez es el principal centro de referencia nacional para la atención de niños con cáncer. Este hecho hace distinta a nuestra población a la que se atiende en otras unidades médicas en el mundo, e impacta directamente en la prontitud en la atención de las urgencias oncológicas. Las dificultades financieras y la falta de medios de transporte impacta de modo negativo en la adherencia al tratamiento, predominando en pacientes de zonas rurales y pacientes pertenecientes a una clase socioeconómica baja⁽⁵⁾. Un estudio reportó que para el 71% de las familias que visitaban el hospital generaba un alto gasto mensual además que el 70% de los pacientes provienen de Estado de México o de otro estado

de la República Mexicana tardan más de 2 horas en recorrer la distancia entre sus domicilios y el Hospital.

MARCO TEÓRICO

En México el cáncer es un problema prioritario de salud pública por su incidencia y su alta tasa de mortalidad. Actualmente se diagnostican de 2600 a 3120 casos de cáncer en menores de 18 años siendo el primer lugar como causa de mortalidad en niños de 5 a 14 años de edad.

La leucemia es la neoplasia maligna pediátrica más prevalente siendo la leucemia linfoblástica aguda la más común, una cuarta parte de todos los cánceres infantiles y representa el 75% de los casos con aproximadamente 2400 niños recién diagnosticados cada año en todo el mundo ⁽⁶⁾.

La incidencia máxima ocurre entre los 2 y 5 años de edad con predominio en el sexo masculino 1.5:1 y un peor pronóstico. Comparado a lo que sucedía en el decenio de 1960 – 1969 en la actualidad esta leucemia ha dejado de ser mortal por necesidad y es curable en más del 70% de los niños si reciben tratamientos modernos, oportunos y completos⁽⁷⁾.

La LLA representa un grupo de entidades oncohematológicas de rápida evolución definida como una neoplasia maligna de células precursoras de linfocitos, caracterizadas por carecer de mecanismos adecuados para la diferenciación celular y el control de la división, capaces de infiltrar cualquier parte del organismo⁽⁷⁾.

El 5% se relaciona con la aparición de síndrome genéticos, como el Síndrome de Down, inmunodeficiencia hereditaria o adquirida, Síndrome de Wiskott Aldrich. El factor hereditario es raro, solo juega un papel pequeño sobre el origen de este padecimiento. Hay diversos factores de riesgo para padecer leucemia linfoblástica en los que destacan la exposición de rayos X en útero o en etapa posnatal altas dosis de radiación, ocupacionales como trabajo en soldadura, en la industria maderera y uso de pesticidas, tintes de cabello y solventes. Fármacos como la fenitoína y

agentes infecciosos como virus de Epstein- Barr. También translocación robertsoniana constitucional que afecte cromosomas 15 y 21.⁽¹²⁾

Toda leucemia se diagnostica con base en su aparición clínica y el resultado del aspirado de médula ósea. La aparición de leucemia linfoblástica aguda varía según sus manifestaciones clínicas que reflejan el grado de insuficiencia de la médula ósea, de infiltración extramedular y de la agudeza. Casi la mitad de los pacientes cursa con fiebre y la tercera parte tiene como origen de la fiebre y un foco infeccioso. ⁽¹³⁾.

Otras manifestaciones clínicas frecuentes son astenia, adinamia, 33 al 43% tiene sangrado por trombocitopenia y 25% refiere artralgias. Los síntomas menos comunes son cefalea, vómito, oliguria, anuria. Los signos que se pueden observar en piel y mucosas son petequias y equimosis. El hígado, bazo y ganglios linfáticos son los sitios extramedulares más afectados.⁽¹³⁾ La aparición de la cuenta leucocitaria con leucocitosis ocurre del 10 al 16% de los casos, mientras la leucopenia se presenta del 20 al 40% con alto riesgo de infección.⁽¹³⁾

Para el diagnóstico de LLA el procedimiento por excelencia en todo paciente con sospecha es el aspirado de médula ósea, pues sirve para el estudio morfológico de las células de la médula. Por su morfología las leucemias linfocíticas agudas se clasifican según la FAB y hay 3 subtipos.

- LLA Típica o L1 en 75% de los casos con células B y anomalías citogenéticas se puede observar en pacientes con translocación (4:11) (1:19) (9:22).
- LLA atípica o L2 en 20% y puede estar representada por células T y anomalías citogenéticas.
- LLA parecida al Linfoma de Burkitt o L3 con células B en 95% y células similares al linfoma de Burkitt.

El manejo óptimo de los pacientes requiere tratamiento inmediato y la prevención de complicaciones metabólicas o infecciosas. El tratamiento que induce a la remisión aumenta la susceptibilidad de infecciones, exacerbando la mielosupresión. Mas del

50% de los pacientes en esta fase del tratamiento manifiesta procesos infecciosos. El manejo quimioterapéutico se emplean combinaciones con Ciclofosfamida, altas dosis de metrotexato, etopósido y citarabina. Los regímenes actuales de tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda dividen la terapia en: inducción a la remisión, terapia preventiva del sistema nervioso central/consolidación, mantenimiento provisional, intensificación retardada y terapia de mantenimiento ⁽¹³⁾.

Las infecciones son la mayor causa de mortalidad en pacientes con Leucemia que están en tratamiento con quimioterapia por presencia de neutropenia profunda y prolongada. La sepsis en pediatría representa mas de 75,000 hospitalizaciones con una mortalidad estimada de 8 -10% y 4.8 mil millones de costos en atención médica en Estados Unidos.⁽¹⁴⁾

Campaña Internacional Sobreviviendo a la Sepsis refiere que Sepsis es la primera causa de morbilidad y mortalidad a nivel internacional, se estiman 22 casos de casos en niños por cada 100,000 personas y 2,202 casos de sepsis neonatal por cada 100,000 nacidos vivos, eso se traslada a 1.2 millones de casos de sepsis en niños por año. La mortalidad por sepsis varía de 4-50% depende de gravedad de la enfermedad, factores de riesgo y lugar geográfico. La mayoría de los pacientes que fallecen por sepsis ocurre dentro de las primeras 48-72 horas de inicio de tratamiento, un diagnóstico y tratamiento oportuno son indispensables para disminuir mortalidad por sepsis⁽³⁾.

El comité de expertos 2016 define sepsis como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica asociada a un proceso infeccioso documentado y choque séptico se define como sepsis y disfunción cardiovascular con presencia de hipotensión que requiere como tratamiento el uso de agentes vasoactivos aumentando el riesgo de mortalidad⁽²⁾.

Sepsis es un síndrome clínico común que complica la infección grave. Caracterizada por desregulación inmune, la respuesta inflamatoria sistémica, los trastornos microcirculatorios y la disfunción orgánica. La sepsis es una causa importante de

morbilidad y mortalidad en los niños. Los criterios para definir sepsis e insuficiencia orgánica asociada a la sepsis han existido en la literatura para pacientes adultos desde consenso y recomendaciones en 1992. El SIRS pediátrico se define como la presencia de al menos 2 anomalías; en temperatura $>38.5^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$, frecuencia cardíaca >2 DE por encima de los normal para la edad o en <1 año bradicardia por debajo de percentil 10 para la edad, frecuencia respiratoria >2 DE por encima de los normal para la edad o recuento leucocitario elevado o deprimido para la edad, presencia $>10\%$ de bandas.⁽¹⁴⁾

El choque séptico se define como sepsis y disfunción de órganos cardiovasculares; hipotensión $<$ percentil 5 para la edad a pesar de >40 ml/kg de bolo de líquido en 1 hora o dos o más signos de perfusión anormal como hiperlactatemia, aunado con acidosis metabólica y disminución en la producción de orina <0.5 ml/kg/hr y un retardo capilar >5 segundos.⁽¹⁴⁾

La disfunción respiratoria se observa cuando se presenta $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <300$, hipercapnia $\text{PCO}_2 >60$ mmHg, FiO_2 requerido $>50\%$ para mantener saturación $>92\%$. Disfunción Neurológica se valora con Escala de coma de Glasgow <11 y disfunción renal cuando la creatinina sérica >2 veces el límite superior de lo normal para la edad.^(14,2)

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.

La presentación clínica del choque séptico en niños es muy variable, según el sitio inicial de la infección, el organismo causante, el patrón de disfunción orgánica aguda, el estado de salud subyacente del paciente y el intervalo de tiempos antes del inicio del tratamiento⁽¹⁰⁾. Los recién nacidos y los niños pequeños presentan más comúnmente choque frío; un estado en el que las resistencias vasculares sistémicas elevadas y bajo gasto cardíaco ocasiona extremidades frías y llenado capilar retardado.⁽¹⁴⁾

En el choque séptico no hay suficiente producción de ATP (adenosina trifosfato) para la función celular sistémica ante una reducción de ATP intracelular provoca disfunción celular de órganos específicos y pérdida de integridad celular y finalmente muerte celular.

Además una de las características del choque séptico es el shunt en el transporte de oxígeno a los tejidos ocasionado por la existencia de unidades microcirculatorias débiles con hipoxia tisular.(19 asya escrita.)Las manifestaciones tempranas de la sepsis incluyen cambios sutiles en el estado mental, aumento o disminución leves en el recuento de glóbulos blancos o porcentaje de neutrófilos o niveles elevados de glucosa en la sangre; el reconocimiento temprano de la sepsis es la clave para un tratamiento exitoso ya que la hipotensión se manifiesta como un hallazgo tardío.

La evaluación del riesgo de complicaciones secundarias a la infección debe realizarse al momento que se presenta la fiebre. Se ha implicado una amplia gama de patógenos infecciosos en pacientes pediátricos con diagnóstico de sepsis 12.9% con predominio de microorganismos de tipo bacteriano en un 40% y de estos destacan bacilos Gram negativos (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*). Las infecciones virales con aislamiento de sincitial respiratorio, parainfluenza, varicela, adenovirus y rotavirus también son frecuentes. Las infecciones fúngicas se desarrollan en un 4.6% de los pacientes.⁽¹¹⁾ La asociación entre neutropenia e infección en pacientes con diagnóstico oncológico que reciben quimioterapia se conoce desde hace más de 10 años y tienen un riesgo muy importante de desarrollar infecciones y complicaciones como muerte por choque séptico. (3as). El sitio más común de infección en niños es respiratorio, seguido de la bacteremia, abdominales, genitourinarios e infecciones de sistema nervioso central. La proporción de pacientes sin un organismo patogénico documentado o una fuente clara de infección a menudo denominada “sepsis con cultivo negativo”, ocurre en hasta el 40 -50% de los casos.⁽¹⁴⁾

Para un paciente con sospecha de choque séptico una evaluación rápida de la perfusión debe centrarse en la frecuencia cardíaca, presión arterial, llenado capilar y calidad en los pulsos periféricos y centrales y el estado mental. La evaluación inicial y la reanimación deben de hacerse independientemente de la ubicación de paciente (urgencias, sala hospitalización). Dado que el choque séptico se manifiesta comúnmente como hipovolemia intravascular la reanimación rápida con líquidos sigue siendo la piedra angular de la terapia en la reanimación actual. Las pautas en pediatría recomiendan bolo intravenoso de 20ml/kg de solución cristaloides durante 5 minutos valorando perfusión posterior al bolo de líquido y se debe administrar líquido adicional en bolos repetidos de 20ml/kg hasta que la perfusión haya mejorado o se desarrollen signos de sobrecarga de líquido. Un estudio de 91 pacientes pediátricos que se presentaron en hospitales comunitarios con diagnóstico de choque séptico la reversión del choque con reanimación rápida de líquidos tiempo medio de 75 minutos se asoció con 9 veces más probabilidades de supervivencia, mientras que el retraso en el inicio de la reanimación aumento las probabilidades de muerte en 1.53 por hora.⁽¹⁴⁾

La administración de cobertura antimicrobiana empírica de amplio espectro es el segundo componente clave de la reanimación inicial y tratamiento de sepsis pediátrica. Las pautas actuales recomiendan que los antibióticos empíricos de amplio espectro se administren dentro de la primera hora del reconocimiento del choque séptico.⁽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.⁽¹⁵⁾

La rapidez de administración es vital para el acto benéfico de los antibióticos adecuados en presencia de sepsis o choque séptico, Kumar et al demostraron que

la administración de antimicrobiano en la primera hora de identificación del choque séptico era compatible con una tasa de supervivencia de 79.9% y cada hora de retraso se asoció con disminución en la supervivencia de 7.6% durante las siguientes 6 horas.

Un estudio observacional retrospectivo de 130 pacientes pediátricos tratados por choque séptico encontró un patrón de aumento en la mortalidad en los niños, con más de 3 horas de retraso desde el reconocimiento del choque hasta la administración de antibiótico, lo que resultó en una mayor probabilidad de mortalidad.⁽¹⁴⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La sepsis es un trastorno orgánico potencialmente mortal provocado por una respuesta desregulada del hospedero a la infección. La sepsis y el choque séptico son problemas que afectan cada año a millones de personas en todo el mundo, y que son fatales en uno de cada cuatro casos, siendo mayor la mortalidad en algunos subgrupos de pacientes, entre los que destacan de manera importante los inmunocomprometidos. ⁽¹⁾

El tratamiento adecuado en las primeras horas después de que se documenta la sepsis, mejora de manera significativa el pronóstico. La Organización Mundial de la Salud recomienda el retraso máximo de una hora en la administración de los antibióticos adecuados de acuerdo a la epidemiología local. ⁽¹⁾

La leucemia linfoblástica aguda es la neoplasia maligna más frecuente en la edad pediátrica, donde representa aproximadamente la cuarta parte de todos los casos. Este grupo de pacientes es especialmente susceptible a padecer infecciones graves, dado que todos los medicamentos citostáticos que se emplean para su tratamiento tienen como una de sus principales reacciones adversas la mielosupresión, además, el hecho de que los protocolos de manejo sean tan prolongados (2 a 3 años desde el diagnóstico) y de que no pueden recibir tratamiento de soporte con factores estimulantes de colonias, los convierte en un subconjunto de pacientes con cáncer especialmente vulnerable a padecer infecciones graves y choque séptico.

Para los distintos protocolos de tratamiento de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda, la inducción a la remisión es considerada como la fase más importante del tratamiento, ya que es en ella donde se logra la remisión de la enfermedad, así como la más intensa, dada la posibilidad de efectos adversos que causa. Dentro de los efectos adversos en esta fase destacan las infecciones graves, que se presentan en aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes, y donde

alcanzan una mortalidad que va de 3 a 10% en los distintos centros oncológicos pediátricos del mundo.

Si bien la campaña de la Organización Mundial de la Salud para limitar el retraso en la administración de antibióticos en pacientes con sepsis es aplicable también para pacientes pediátricos con cáncer, va encaminada a disminuir ese tiempo de retraso únicamente en el medio hospitalario.

El principal retraso en la administración del antibiótico efectivo en las distintas unidades médicas de países de bajos ingresos que atienden a pacientes con cáncer, no se encuentra en el intervalo de tiempo que existe del momento en que llega el paciente al hospital al momento en el que se le administra el antibiótico, sino del momento en que el paciente comienza con la infección, encontrándose en su domicilio, al momento en que llega al hospital.

Se infiere que el intervalo de tiempo extrahospitalario que retrasa la administración de antibióticos influye también de forma importante en el pronóstico de pacientes con infecciones graves.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la asociación del tiempo de traslado al hospital con en el Choque Séptico en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda en Inducción a la Remisión con diagnóstico infeccioso?

P: Pacientes con LLA y diagnóstico de infección en Inducción a la Remisión.

I: Factor Pronóstico (Papel pronóstico).

C: Tiempo de traslado al hospital (< 5 horas versus > 5 horas). VARIABLE INDEPENDIENTE.

O: Choque Séptico. VARIABLE DEPENDIENTE.

JUSTIFICACIÓN

Alrededor de 70% de los pacientes que son atendidos de forma activa en el Hospital Infantil de México Federico Gómez padecen alguna neoplasia maligna, y de este grupo, aproximadamente una cuarta parte tienen el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. Al igual que para los demás centros oncológicos pediátricos, las infecciones son la principal complicación asociada al tratamiento durante la inducción a la remisión. Se estima una mortalidad por infecciones durante esta fase del tratamiento de alrededor de 10 a 15% en nuestra unidad médica.

La mayor parte de los pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez invierten más de 2 horas en trasladarse desde sus domicilios hasta nuestra unidad, por lo que el realizar este estudio podrá servir de fundamento para establecer estrategias encaminadas al inicio más oportuno del tratamiento de los pacientes infectados que padecen cáncer, que influyan favorablemente en la tasa de progresión a choque séptico y en la supervivencia.

HIPÓTESIS

Ho: Un tiempo de traslado prolongado al hospital aumenta el riesgo de desarrollar choque séptico hipotenso en pacientes con leucemia linfoblástica aguda que padecen infecciones durante la inducción a la remisión.

Ha: Un tiempo de traslado prolongado al hospital no aumenta el desarrollo de choque séptico hipotenso en pacientes con leucemia linfoblástica aguda que padecen infecciones durante la inducción a la remisión.

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Evaluar la asociación del tiempo de traslado al hospital desde el lugar de residencia con el riesgo de desarrollar choque séptico en pacientes con leucemia linfoblástica aguda durante la inducción a la remisión.

Específicos:

- 1) Establecer el tiempo promedio que invierten en trasladarse al hospital los pacientes con LLA durante la inducción a la remisión cuando se presenta un proceso infeccioso.
- 2) Conocer el desenlace del proceso infeccioso en los pacientes con LLA que sufren infecciones durante la inducción a la remisión.
- 3) Determinar la frecuencia con que se presenta el choque séptico hipotenso en los pacientes con LLA durante la inducción a la remisión.
- 4) Identificar los focos infecciosos más comunes en los pacientes con LLA durante la inducción a la remisión.
- 5) Conocer los factores sociales que influyen en el tiempo invertido en el traslado al hospital, teniendo como punto de partida el inicio de los síntomas infecciosos.
- 6) Describir los síntomas con los que inician las infecciones en pacientes con LLA durante la inducción a la remisión y que motivaron acudir al servicio de urgencias.

METODOLOGÍA

Diseño

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, analítico de casos y controles.

Casos Pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica aguda en fase de inducción a la remisión que se infectaron durante esta fase y que ingresaron con diagnóstico de choque séptico.

Controles Pacientes en fase inducción a la remisión que se infectaron durante esta fase que tuvieron diagnóstico de sepsis o choque compensado a su ingreso al área de Urgencias.

Población

Pacientes con LLA en inducción a la remisión tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el período comprendido entre los años 2016 y 2020.

Criterios

1) De inclusión:

-Criterios de Inclusión de Casos:

- Pacientes que hayan recibido la totalidad de la inducción a la remisión en el HIMFG a cargo del departamento de Hemato-Oncología.
- Esquema de quimioterapia (inducción a la remisión) de acuerdo al protocolo del 2003 del HIM para LLA de nuevo diagnóstico.
- Edades entre 1 y 18 años.
- Inicio de síntomas de infección al encontrarse en sus domicilios.
- Tiempo de traslado mayor a 3 horas.
- Presencia de Choque séptico.

-Criterios de Inclusión de Controles:

- Pacientes que hayan recibido la totalidad de la inducción a la remisión en el HIMFG a cargo del departamento de Hemato-Oncología.

- Esquema de quimioterapia (inducción a la remisión) de acuerdo al protocolo del 2003 del HIM para LLA de nuevo diagnóstico.
- Edades entre 1 y 18 años.
- Inicio de los síntomas de infección al encontrarse en sus domicilios.
- Tiempo de traslado menor a 3 horas.
- Presencia de Choque séptico.

2) De exclusión

-Criterios de Exclusión para Casos:

- Pacientes no infectados durante la inducción a la remisión.
- Antecedente de recaídas.
- Administración de fármacos que posiblemente enmascararan los síntomas infecciosos.
- Pacientes con comorbilidades que pudieran haber influido en el estado clínico al momento de su llegada al servicio de Urgencias, o en el desenlace del proceso infeccioso.
- Tiempo de traslado al hospital menor de 3 horas.

-Criterios de Exclusión para Controles:

- Pacientes no infectados durante la inducción a la remisión.
- Pacientes que tengan antecedente de recaídas.
- Pacientes que hayan estado utilizando fármacos que posiblemente enmascararan los síntomas infecciosos.
- Pacientes con comorbilidades que pudieran haber influido en el estado clínico al momento de su llegada al servicio de Urgencias, o en el desenlace del proceso infeccioso.
- Tiempo de traslado al hospital mayor a 3 horas.

3) Criterios de eliminación para Casos y Controles:

- Pacientes con expediente incompleto.
- Pacientes que hayan decidido su egreso hospitalario voluntario durante el tratamiento de la complicación infecciosa.

- Pacientes que hayan desarrollado una infección nosocomial adicional sin haberse resuelto por completo la infección que motivó su ingreso hospitalario.
- Pacientes que hayan desarrollado una comorbilidad durante su tratamiento infeccioso, que pudiera haber influido en el curso clínico.
- Pacientes que no completaron la Inducción a la remisión.

Tamaño de la muestra

-Universo de Estudio:

Los registros de los pacientes estudiados se obtienen de las bitácoras de casos nuevos del departamento de Hemato-Oncología, seleccionando los pacientes con diagnóstico de LLA, de ambos sexos y de 0 a 18 años, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Se consideraron para ser analizados los pacientes diagnosticados de manera consecutiva desde enero del 2016 hasta diciembre del 2020, teniendo un promedio de 60 casos nuevos anuales.

Considerando un estudio pareado por edad que incluya un control por caso, con esta información se obtuvo un tamaño de muestra mínimo con base en la fórmula para el cálculo de tamaño de muestra para la estimación de un riesgo en estudios de casos y controles, la cual es la siguiente:

$$\text{Donde: } n = \frac{[Z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + Z_{1-\beta} \sqrt{P_1(1-p_1) + P_2(1-p_2)}]^2}{(P_1 - P_2)}$$

$$P = \frac{P_1 + P_2}{2}$$

p=0.32

$$n = \frac{[1.96 \sqrt{(2 \times 0.32)(1 - 0.32)} + 0.84 \sqrt{(0.46)(1 - 0.46) + (0.80)(1 - 0.8)}]^2}{(0.28)^2} = 3.83 / (0.28)^2$$

$$(0.46-0.18)^2$$

$$n = 49$$

$$Z_{1-\alpha/2} = 1.96$$

$$Z_{1-\beta} = 0.84$$

$$P_1 = \text{frecuencia de exposición entre los casos} = 0.46$$

$$P_2 = \text{Frecuencia de exposición entre los controles} = 0.18$$

$$\text{Odds ratio previsto} = 4$$

$$\text{Nivel de confianza o seguridad} = 0.95$$

$$\text{Potencia} = 0.8$$

De acuerdo al cálculo del tamaño de muestra en el presente estudio se analizarán un mínimo de 49 casos y 49 controles. Sin embargo se incluirán todos los pacientes con LLA en el HIMFG que cumplan los criterios de inclusión los cuales son aproximadamente 60 pacientes por año.

Descripción del estudio

Se revisan los expedientes de los pacientes que hayan sido considerados inicialmente como probables casos; se excluyen o eliminan los casos que no son útiles para los objetivos de este estudio. Para cada caso se buscan y definen las siguientes variables: sexo, edad, escolaridad de los padres, nivel socio-económico, diagnóstico, riesgo, diagnóstico infeccioso, tiempo de traslado al hospital, lugar de inicio de los síntomas, estado clínico al inicio del tratamiento infeccioso, estado clínico a las 72 horas de tratamiento, foco infeccioso y desenlace de la infección. Se elaborará una base de datos digital a partir de la información recabada, y posteriormente se realizará el análisis bioestadístico y la discusión de los resultados obtenidos, contrastándolos con lo que se ha reportado por otros centros oncológicos del mundo.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con la ayuda de Microsoft Excel se determinarán frecuencias y porcentajes, así como medidas de tendencia central (media y mediana) y de dispersión (desviación estándar), y con la ayuda del paquete estadístico STATA versión 14, se realizará el contraste de la hipótesis mediante un análisis multivariado, utilizando para este fin pruebas como la X^2 , y diferencia de medianas prueba con t de student.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales o las plantas	Condición orgánica, masculina o femenina	Cualitativa nominal dicotómica	- Hombre - Mujer
Edad	Tiempo que ha vivido una persona, o ciertos animales o vegetales	Edad al momento del diagnóstico	Cuantitativa continua	- Años/Meses
Escolaridad de los padres	Conjunto de cursos que un estudiante sigue en un establecimiento docente	Grado máximo de estudios alcanzado por sus padres	Cualitativa nominal ordinal	- Analfabeta - Lee y escribe - Primaria - Secundaria - Preparatoria - Licenciatura - Posgrado
Diagnóstico	Alteración o desviación del estado fisiológico en una o varias partes del cuerpo, por causas en general conocidas, manifestada por síntomas y signos característicos, y cuya evolución es más o menos previsible	Leucemia linfoblástica aguda	Cualitativa nominal dicotómica	- Sí - No
Riesgo	Características clínicas y de laboratorio exhibidas en el diagnóstico, así como la tasa de respuesta temprana a la terapia de inducción que tienen valor pronóstico en cuanto a recaída	Características clínicas, de laboratorio y de respuesta al tratamiento que predisponen a recaída	Cualitativa nominal ordinal	- Riesgo habitual - Alto riesgo - Muy alto riesgo
Diagnóstico infeccioso	Alteración o desviación del estado fisiológico en una o varias partes del cuerpo, desencadenado por la multiplicación de microorganismos patógenos	Alteración o desviación del estado fisiológico en una o varias partes del cuerpo, desencadenado por la multiplicación de microorganismos patógenos y por lo que fue necesario hospitalizar al paciente	Cualitativa nominal	- Fiebre y neutropenia - Colitis neutropénica - Sepsis - No infectado
Tiempo de traslado al hospital	Duración de las cosas sujetas a mudanza	Horas transcurridas desde el inicio de los síntomas infecciosos hasta su llegada al hospital	Cuantitativa discreta	- Horas

Lugar de inicio de los síntomas	Porción de espacio	Establecimiento en el que se encuentra el paciente al momento en que inician los síntomas infecciosos	Cualitativa nominal	- Hospital - Casa
Estado clínico al inicio del tratamiento infeccioso	Inestabilidad Hemodinámica	Presencia de choque séptico al inicio de tratamiento antibiótico	Cualitativa Nominal	-Choque compensado - Sepsis -Choque hipotenso
Estado clínico a las 72 horas de tratamiento	Estabilidad hemodinámica	Evolución clínica de estado hemodinámico con respecto al ingreso	Cualitativa Nominal	-Estable -Choque hipotenso
Foco infeccioso	Evidencia localizada de proceso infeccioso que ocasiona choque séptico	Evidencia localizada de infección	Cualitativa Nominal	-Pulmonar -Abdominal - Urinario - Sin foco
Desenlace de la infección	Evolución clínica de paciente posterior a tratamiento	Evolución clínica de paciente posterior a tratamiento	Cualitativa Nominal	-Recuperación - Muerte

RESULTADOS FINALES

Se revisaron 60 expedientes clínicos. Se excluyeron 11 casos por haber recibido la inducción a la remisión en otro hospital (la mayoría de estos pacientes se refirieron a nuestro hospital para trasplante de médula ósea), y se eliminaron 21 casos por no haberse infectado durante la inducción a la remisión. Por lo que nuestra muestra constó de 39 pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica en fase Inducción a la remisión que ingresaron al servicio de Urgencias entre Diciembre 2016 a Febrero 2020.

Se realizó Odds Ratio con resultado 1.30 que no muestra asociación entre nuestra variable dependiente y nuestra variable independiente, probablemente debido a que aún no se ha completado la cantidad de pacientes para el tamaño de la muestra calculada. Sin embargo se mencionarán los resultados obtenidos en este estudio.

Factor de Exposición	de Choque	de Tiempo Traslado >5 hrs	de Tiempo Traslado <5 hrs
Con Séptico	Choque	4	5
Sin Séptico	Choque	11	18

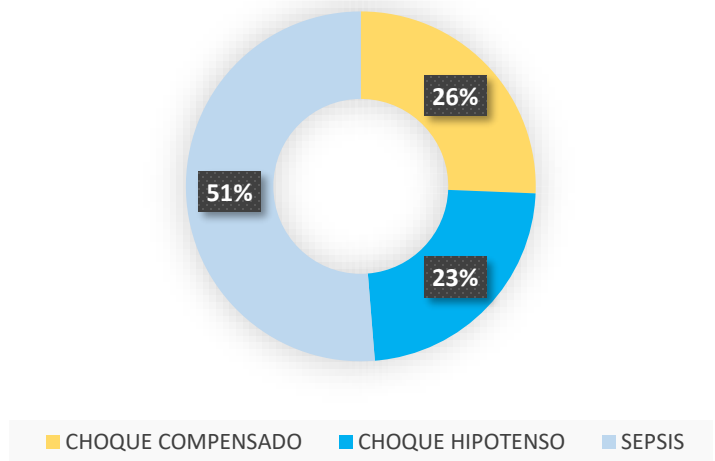
Los episodios se distribuyeron por sexo 49% mujeres y 51 % hombres como se observa en la tabla 1.

Características de muestra de pacientes		
Sexo n° (%)	Masculino 20 (51%) Femenino 19 (49%)	Total 39
Edad	Lactantes 3 (8%) Preescolares 14 (36%) Escolares 6 (21%) Adolescentes 16 (41%)	
Escolaridad Madre y Padre M (madre) P (padre)	Analfabeta M 1 (2%) P 0 Primaria M 9 (23%) P 10 (25%) Secundaria M 16 (41%) P 7 (17%) Preparatoria M 11 (28%) P 10 (25%) Licenciatura M 2 (5%) P 4 (10%) Se Desconoce M 0 P 8 (20%)	

Tabla 1.

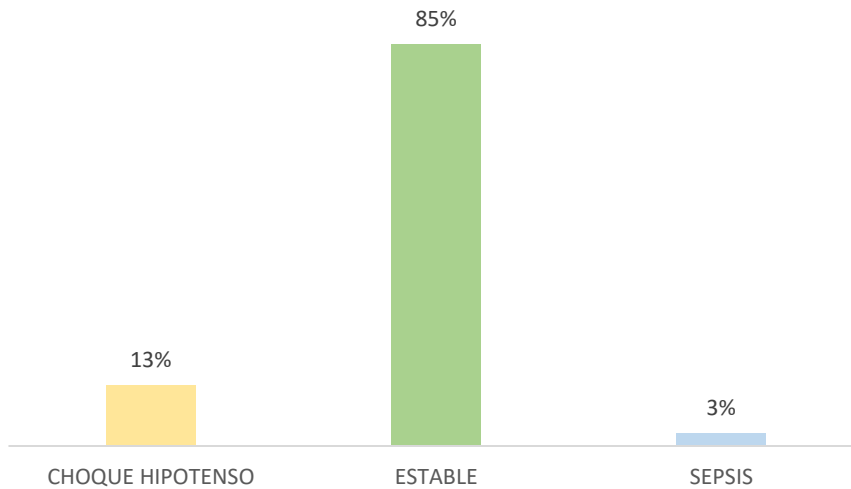
Los pacientes que se estudiaron tuvieron un promedio de 8.1 años correspondieron a 8% edad entre 1- 2 años 11 meses, 36% edad 3 años a 5 años 11 meses, 21% edad 6 años a 11 años y 41% de más de 11 años a 18 años.

De los pacientes ingresados al área de urgencias el 23% (n= 9) ingreso con diagnóstico de choque séptico hipotenso, el 26% (n= 10) ingreso con datos de choque compensado y el 51% (n=20) con diagnóstico de sepsis. Contando a choque hipotenso y compensado en un total de 49%. (Grafica 1)



Grafica 1 Status al ingreso al hospital.

La evolución de los pacientes en un lapso de seguimiento de 72 horas desde su ingreso se observó que a las 72 hrs, 13 % (n= 4) evolucionaron a choque hipotenso, 85% (n=33) continuaron hemodinámicamente estables y solo un 3% (n=2) se quedaron con diagnóstico de sepsis. (Grafica 2)



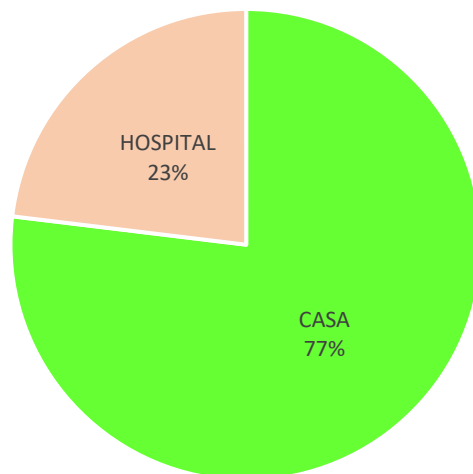
Grafica 2 Status a las 72 hrs de ingreso

De los 23 pacientes infectados provenientes de su domicilio, algunos presentaron más de un evento infeccioso durante la inducción a la remisión, por lo que el número total de eventos infecciosos analizados fue 30 (8 [26.66%] colitis neutropénicas, 15 [50%] fiebres y neutropenias, y 7 [23.33%] sepsis).

Como nuestro trabajo evalúa el tiempo de traslado al hospital como predictor de choque séptico hipotenso, el análisis estadístico se hace sobre los eventos infecciosos, no sobre los pacientes infectados.

Las horas transcurridas desde el inicio de los síntomas de infección (fiebre) hasta la llegada al hospital, tenía un rango que iba de 0 hasta 336 horas, con una mediana de 3:30 horas. En 8 eventos infecciosos no se tiene el registro en el expediente de las horas transcurridas desde la fiebre.

Todos los pacientes que ingresaron al servicio de Urgencias estaban en fase de inducción a la remisión, de estos, el 77 % comenzó con sintomatología en casa y 23 % sintomatología dentro de hospital. Los pacientes que presentaron sintomatología en casa y que llegaron al hospital con datos de choque séptico fueron un total de 9 que representa 23% de los casos infectados. (Grafica 3)



Grafica 3 Lugar de inicio de sintomatología

Un total de 39 eventos infecciosos de los cuales 5 pacientes (12%) tuvieron 0 hrs de inicio de la fiebre de los cuales 1 paciente, (2.5%) ingreso con diagnósticos de choque séptico hipotenso y 4 (10%), se ingresaron diagnóstico de Sepsis. Se observó pacientes que iniciaron con fiebre 2 hrs de evolución al llegar a urgencias 2 (5%) pacientes presentaron diagnóstico de choque séptico y 2 pacientes (2%) con diagnóstico de Sepsis o datos de choque compensado. Se vio un incremento de diagnóstico de choque séptico en pacientes que llegaron al hospital con un tiempo de inicio de fiebre de 10 o más horas con un total de 3 (7.6%) casos de choque hipotenso y 7 (17%) diagnóstico de sepsis. Por prueba de χ^2 se comparó 56% de pacientes que ingresaron al servicio de urgencias en un tiempo menor a la mediana y 44% que llego al servicio de urgencias con un tiempo mayor a la mediana , en la que se encontró $P= 0.61$ la cual no es significancia estadística para el estudio. Sin embargo la muestra que se analizó se encontraba en fase de inducción a la remisión, en donde a la presencia de fiebre puede ser debida a actividad de la enfermedad misma y no precisamente un proceso infeccioso. Ya que en esta etapa de la enfermedad no está completamente en remisión dándonos como confusor fiebre como síntoma inicial de proceso infeccioso o actividad de la enfermedad.

Horas del Inicio de la fiebre	Status de inicio		Total
	Choque Séptico	Choque Compensado y Sepsis	
0 horas	1 (2.5%)	4 (10%)	5 (12%)
1-2 horas	2 (5%)	5(12%)	7(17%)
3-4 horas	2 (5%)	3(7.6%)	5 (12%)
5-8 horas	1(2.5%)	3(7.6%)	4 (10%)
>8 horas	3 (7.6%)	7(17%)	10 (25%)
Sin fiebre	0	6 (15%)	6 (15%)
Se desconoce	0	2 (5%)	2 (5%)
Total	9 (23%)	30 (76%)	39 100%

Tabla 3.

Se midió la presencia de choque séptico en aquellos pacientes que presentaron choque séptico con un inicio de sintomatología y traslado al hospital menor a 5 hrs de evolución lo presentaron un total de 5 (21%) pacientes (n=39) y a aquellos pacientes que presentaron choque séptico con una evolución mayor de 5 hrs 4(28%) (n=39). Se observó P= 0.65. (Tabla 4)

Tiempo de Traslado	Choque Séptico	Choque Compensado y Sepsis
< 5 Horas	5 (21%)	18 (78%)
>5 Horas	4 (28%)	10 (71%)
Se desconoce	0	2 (100%)
Total	9 (23%)	30 (76%)

Tabla 4

Se obtuvo una mediana en el tiempo de traslado de 3 hrs con una desviación de la media de 19.29 y el estudio de la *Dra. Caniza MA* en El Salvador con una mediana de 1.8, por lo que se utilizó prueba de T de student con para estudiar la diferencia de medianas. Con $P=0.40$ no ser estadísticamente significativa no hay diferencias en la mediana de las varianzas y rechazamos nuestra hipótesis nula.

También se midió asociación de variables inicio de infección ya sea en casa u hospital y presencia de choque séptico al ingreso Urgencias pediátricas (Tabla 5). En la cual se muestran 8 (26%) casos que iniciaron sintomatología en casa y llegaron con diagnóstico de choque séptico contra 22 (73.3%) pacientes que ingresaron y se hizo diagnóstico inicial de Sepsis o datos de choque compensado. Se analizó con método X^2 $P= 0.331$, el inicio de sintomatología en casa comparada en hospital sí se observó incremento en diagnóstico de choque séptico por retraso en el diagnóstico e inicio de terapia antibiótica, sin embargo, no es estadísticamente significativa para el estudio.

Inicio de la Infección	Status al inicio		Total
	Choque Séptico	Choque Compensado y Sepsis	
Casa	8 (26.6%)	22 (73.3%)	30 (76.9%)
Hospital	1 (11.1%)	8 (88.8%)	9 (23%)
Total	9	30	39 (100%)

Tabla 5.

Se evaluó la asociación del grado de escolaridad de la madre contra la presencia de choque séptico al status inicial, se decidió grado de escolaridad de la madre, (tabla 5). Ya que en algunas ocasiones el padre no esta presente dentro de núcleo familiar y la principal cuidadora es la madre, a la cual se explican todos los datos de alarma que debe de reconocer para trae al paciente al hospital. Se observó principalmente madre con grado escolaridad básica (primaria y secundaria) en la mayoría de los casos 21 (67%) (n=31) con ingreso con diagnóstico de sepsis y choque compensado, solo 10 (32%) (n=31) pacientes ingresaron con choque hipotenso, con escolaridad básica, creemos que a pesar de que no nos arrojó significancia estadística $P= 0.241$ es un factor importante que se asocia a presencia de choque séptico.

Diagnostico al inicio	Escolaridad Madre		Total
	Analfabeta y Escolaridad Básica	Escolaridad media superior y Licenciatura	
Choque Séptico	7 (22%)	2(6.4%)	9 (29%)
Choque compensado y Sepsis	14 (45%)	8(25%)	22 (70%)
Total	21 (67%)	10 (25%)	31 100%

Tabla 5.

DISCUSIÓN

En el presente estudio la muestra constó de 39 pacientes con diagnóstico de LLA en fase inducción a la remisión que ingresaron al servicio de Urgencias Pediátricas por un proceso infeccioso. Se decidió fase de inducción a la remisión por ser una de las fases con más complicaciones por la quimioterapia y al ser la fase más mieloablativa y más agresiva, en esta fase la enfermedad no está totalmente controlada y se tiene más riesgo de eventos infecciosos y que condicionan alto riesgo de mortalidad en estos pacientes.

En la hipótesis de este estudio se planteó que los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda en inducción a la remisión, complicados con algún proceso infeccioso, presentarían choque séptico en una relación directamente proporcional al tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas de infección y su llegada al hospital, es decir, que entre mayor fuera el tiempo de traslado al hospital, una vez detectados los síntomas de infección, mayor debía ser la presencia de choque séptico al momento de la evaluación inicial. A diferencia de lo encontrado en otros estudios, en nuestro trabajo el tiempo de traslado hasta nuestro centro hospitalario no fue un factor independiente que predijera la presencia o no de choque séptico hipotenso al momento de la evaluación inicial en estos pacientes.

Destaca la investigación llevada a cabo en un hospital pediátrico en El Salvador por Caniza MA, et al ⁽¹⁶⁾, en la que se evaluó el impacto sobre la mortalidad por sepsis del tiempo transcurrido desde el inicio de la fiebre hasta la administración de la primera dosis de antibiótico en pacientes con neutropenia febril y Leucemia Linfoblástica Aguda. Lo encontrado por estos investigadores, es que el tiempo así transcurrido se asocia de manera independiente y directamente proporcional con el riesgo de muerte por sepsis. Se evaluó En el análisis estadístico se tomó en cuenta tanto el tiempo transcurrido en el traslado al hospital, como el tiempo transcurrido desde el arribo al hospital hasta la administración del antibiótico, así también, se tomaron en cuenta otras variables sociales como el grado de escolaridad de la madre

y el nivel socioeconómico, y variables clínico-analíticas como la presencia de hipotensión y la cuenta absoluta de neutrófilos.

Posiblemente el estudio realizado por el grupo de Caniza MA en El Salvador sea el que más se asemeja a nuestro trabajo, fundamentalmente por el tipo de población analizada, sin embargo, el que nosotros hayamos encontrado que el tiempo de traslado al hospital carezca de repercusión significativa en el desarrollo de choque séptico hipotenso, y en el desenlace de las infecciones en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda infectados, pudiera ser consecuencia de distintas variables que hacen que nuestra población y la del grupo de Caniza MA no sean por completo equiparables.

Además de que los pacientes incluidos en los trabajos del equipo de Caniza MA, y de otros investigadores, comprendían pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda sin importar la fase del tratamiento en la que se encontraran, siendo el mantenimiento la fase del tratamiento que equiparaba a la mayor proporción de ellos. Esta diferencia pudiera ser muy relevante si consideramos que el síntoma que nosotros tomamos como indicador de infección fue la fiebre (aquel que en su mayoría motivó a los cuidadores del paciente a acudir a la atención de urgencias), pero que ésta misma fiebre pudiera ser también parte de los síntomas propios de la actividad de la enfermedad aún presentes en muchos niños con Leucemia Linfoblástica Aguda durante la inducción a la remisión, como consecuencia de contar aún con una elevada carga tumoral productora de interleucinas pirógenas. El hecho de que la fiebre pudiera ser tanto la manifestación de sepsis como de actividad de la enfermedad es un potencial factor de confusión a la hora de someter a análisis estadístico las variables de cada uno de nuestros casos.

Para finalizar hemos encontrado que, entre un mayor nivel de escolaridad de la madre, menor fue el tiempo transcurrido en el traslado al hospital, y de manera independiente, que los pacientes cuyas madres tenían un bajo nivel de escolaridad presentaron con mayor probabilidad choque séptico hipotenso. Estos hallazgos se

han encontrado también por otros investigadores en poblaciones semejantes de pacientes, y se han interpretado en el supuesto de que, en general, las personas con niveles de escolaridad menores tienen también un menor nivel socioeconómico (y con esto, un limitado acceso a medios de transporte y a la posibilidad de contar con termómetro en casa), una menor red de apoyo familiar, y una comprensión más precaria de las indicaciones médicas en cuanto a signos de alarma y a la necesidad de acudir a la atención médica de urgencias.

CONCLUSIÓN

El tiempo transcurrido en el traslado al hospital, de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda infectados que iniciaron con los síntomas de infección estando en casa, no predice el desarrollo de choque séptico hipotenso confirmando hipótesis nula, uno de los factores que pueden contribuir a este resultado ya sea que al llegar a Urgencias cuenta con un algoritmo para tratar a pacientes Oncológicos con infección que impida el desarrollo de choque séptico, no obstante, el sitio en el que se encontraba el paciente al momento del inicio de los síntomas (a saber, hospital o domicilio), sí se asocia con la presencia de choque séptico al momento de la evaluación primaria con incremento en porcentaje 26% vs 11% respectivamente. Esta discrepancia entre estos dos datos encontrados es consecuencia aparente de un factor de confusión en la población de pacientes estudiada; además de que los pacientes de este estudio fueron en total de 39 pacientes y del total de la muestra calculada solo fue recabado el 39%, 9 (18%) casos y 30 (61%) controles, por lo que valdría la pena continuar el estudio, y recabar más pacientes y así valorar si continúa siendo estadísticamente no significativa. Sospechamos que se trate de la fiebre, ya que, si bien ésta puede ser un síntoma de infección, también puede corresponder a una manifestación de la actividad de la enfermedad en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda en la primera fase de su tratamiento.

El nivel de escolaridad de la madre del paciente con Leucemia Linfoblástica Aguda se asocia de una forma inversamente proporcional al tiempo transcurrido en el traslado al hospital a partir de que inician los síntomas de infección. De manera semejante, el nivel de escolaridad de la madre se asocia de una forma inversamente proporcional a la presencia de choque séptico hipotenso al momento de la evaluación primaria. Estos hallazgos se encuentran en aparente correlación con un menor nivel socioeconómico, una menor red de apoyo familiar y una menor comprensión de las indicaciones médicas en aquellas madres con niveles bajos de escolaridad.

Además de la fiebre, probablemente es necesario que se deban utilizar por los cuidadores otros síntomas de infección como datos de alarma que motiven el buscar la atención médica de urgencias. Así mismo, es probable que debamos emplear la determinación de los valores de procalcitonina o proteína C reactiva en sangre, como criterio para discernir entre la fiebre ocasionada por alguna infección y la fiebre ocasionada por actividad de la enfermedad en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda durante la inducción a la remisión.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Agosto 2019- Mayo 2020	Junio 2020 – Febrero2021	Marzo- Mayo 2021	Junio 2021
Redacción del marco teórico, planteamiento del problema, pregunta de investigación e hipótesis	✓			
Revisión del expediente clínico de los casos probables	✓			
Selección de casos y búsqueda de variables	✓			
Captura de la información en una base de datos		✓		
Análisis bioestadístico			✓	
Presentación de resultados, discusión y conclusiones				✓

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Rhodes A, Evans L, Alhazzani W, et al: Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. Crit Care Med 2017; 45:486–552.
- [2] Jiménez C, Godoy J, Vazquez P, et al: Pacientes pediátricos con choque séptico que ingresan a la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico del Instituto Nacional de Cancerología: 2018. Rev Colom Cancerología; 22(2): 64-68.
- [3] Scott L, Mark J, Alhazzani W, et al: Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children: 2020 Pediatric Critical Care Medicine 2020; 21: 52-106.
- [4] 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.
- [5] Bathia S. Influence of race and socioeconomic status on outcome of children treated for childhood acute lymphoblastic leukemia. Curr Opin Pediatr. 2004 Feb 16(1): 9-14.
- [6] Laila M, Naglaa M, Hadel M, et al. Psychological Impact of Chemotherapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia on Patients and Their Parents: Medicine 2015; 94:51.
- [7] Martinez R, Salud y Enfermedad del Niño y del Adolescente 2009; 1108-1112.
- [8] 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.
- [9] 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.

- [10] Aguilar-Hernández M, Fernández-Castillo G, et al. Leading causes of death during the induction therapy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2017;55(3):286-291.
- [11] 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.
- [12] PDQ Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda infantil. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Actualización: 08/10/2019. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/pro/tratamiento-lla-infantil-pdq>. Fecha de acceso: 30/05/2020.
- [13] Ortega M, Osnaya L, Barrientos J, Leucemia Linfoblástica aguda. *Rev Medicina Interna de México.* 2007;23: 26-33.
- [14] Martin K, Weiss S, Initial resuscitation and management of pediatric septic shock. *Minerva Pediatr* 2015; 67(2): 141-158.
- [15] 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.
- [16] Gavidia R, Fuentes SL, Vasquez R, et al. Low Socioeconomic Status Is Associated with Prolonged Times to Assessment and Treatment, Sepsis and Infectious Death in Pediatric Fever in El Salvador. *PLoS ONE* 7(8) August 2012 Volume 7 Issue 8: e43639.
- [17] Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006 Vol. 34, No. 6.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El tiempo que son conservados los expedientes clínicos en el Archivo clínico del hospital puede ser la causa de un sesgo en el análisis, dado que los expedientes que son enviados a la bodega pertenecen generalmente a pacientes que tuvieron un curso clínico desfavorable (fallecidos); el no incluir estos casos pudiera llevarnos a conclusiones espurias. Para reducir este riesgo, hemos sido estrictos en obtener la información de todos los pacientes considerados como candidatos para el estudio.