



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO
“CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”

**“ETIOLOGÍA INFECCIOSA DEL CHOQUE SÉPTICO EN NIÑOS
HEMATO-ONCOLÓGICOS DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20
DE NOVIEMBRE”**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
INFECTOLOGÍA**

PRESENTA:

DRA. NORMA IVETTE VICTORINO LEZAMA

ASESORES DE TESIS:

DR. ALFREDO MORAYTA RAMIREZ CORONA

DR. JAVIER ORDOÑEZ ORTEGA

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**"ETIOLOGÍA INFECCIOSA DEL CHOQUE SÉPTICO EN NIÑOS HEMATO-ONCOLÓGICOS DEL
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE"
FOLIO REGISTRO: 291.2021**



DRA. DENISSE AÑORVE BAILÓN
Subdirector de Enseñanza e Investigación
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" I.S.S.S.T.E.



DR. PAUL MONDRAGÓN TERÁN
Coordinador de Investigación
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" I.S.S.S.T.E.



DR. JOSÉ LUIS ACEVES CHIMAL
Encargado de la Coordinación de Enseñanza
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" I.S.S.S.T.E.



DR. ALFREDO MORAYTA RAMÍREZ CORONA
Jefe de servicio y Profesor Titular del Curso de Especialidad en Infectología Pediátrica
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" I.S.S.S.T.E.



DR. JAVIER ORDOÑEZ ORTEGA
Asesor de Tesis
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" I.S.S.S.T.E.



DRA. NORMA IVETTE VICTORINO LEZAMA
Médico Residente del Curso de Infectología Pediátrica
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" I.S.S.S.T.E.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES:

Investigadora principal:

Dra. Norma Ivette Victorino Lezama.

Residente de segundo año de Infectología pediátrica.

Adscripción: Centro Médico Nacional "20 de Noviembre".

Dirección de adscripción: Félix Cuevas, 540, Col. Del Valle Sur, Benito Juárez, Ciudad de México. C. P. 03229.

Teléfono: 55 8089 9335.

Correo electrónico: ivettevicto@gmail.com

Investigadores asociados:

Dr. Alfredo Morayta Ramírez Corona

Profesor Titular del Curso de Especialidad en Infectología Pediátrica y Jefe del servicio de Infectología pediátrica en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre".

Adscripción: Centro Médico Nacional "20 de Noviembre".

Dirección de adscripción: Félix Cuevas, 540, Col. Del Valle Sur, Benito Juárez, Ciudad de México. C. P. 03229.

Teléfono: 55 51011675

Correo electrónico: alfredo_morayta@hotmail.com

Dr. Javier Ordoñez Ortega.

Especialista en infectología pediátrica.

Adscripción: Centro Médico Nacional "20 de Noviembre".

Dirección de adscripción: Félix Cuevas, 540, Col. Del Valle Sur, Benito Juárez, Ciudad de México. C. P. 03229.

Teléfono: 55 1389 9416.

Correo electrónico: malookim83@gmail.com

ÍNDICE

1. Resumen.	5
2. Abreviaturas.	8
3. Introducción.	9
4. Marco teórico.	10
5. Planteamiento del problema.	38
6. Justificación.	40
7. Objetivos.	41
7.1. Objetivo general.	41
7.2. Objetivos específicos.	41
8. Hipótesis.	42
9. Material y métodos.	43
9.1. Tipo de estudio.	43
9.2. Población de estudio.	43
9.3. Bases del estudio.	43
9.4. Cálculo de tamaño mínimo de muestra.	43
9.5. Tipo de muestreo.	44
9.6. Criterios de selección.	44
9.7. Definición y operacionalización de las variables.	45
9.8. Instrumento de medición.	54
9.9. Plan general de trabajo.	55
9.10. Análisis estadístico.	56
9.11. Aspectos éticos.	56
9.12. Recursos, financiamiento y factibilidad.	57
9.13. Cronograma de actividades:	58
10. Resultados	59
11. Discusión	76
12. Conclusiones	81
13. Referencias bibliográficas.	83

1. Resumen.

Introducción: El choque séptico es una afección común en los pacientes inmunocomprometidos que se asocia con una morbi-mortalidad alta, y los sobrevivientes frecuentemente presentan secuelas a largo plazo derivados de este proceso infeccioso. Para el paciente pediátrico que tiene cáncer la probabilidad de cursar con sepsis es 10 veces más alta. Esto se debe a las alteraciones propias de la inmunidad celular y humoral secundaria a quimioterapia y/o radioterapia que conllevan a que los patógenos causen infecciones severas. A diferencia de pacientes previamente sanos, predominan las bacterias gram negativas y como focos infecciosos principales se encuentra el sistema gastrointestinal y el sistema respiratorio.

Objetivo: Reportar la etiología infecciosa del choque séptico en niños hematológicos del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE.

Metodología: Se realizará un estudio observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo, en pacientes pediátricos con diagnóstico oncológico, que hayan recibido quimioterapia y/o radioterapia y que fueron hospitalizados en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del 2018 al 2020. Se realizará un muestreo no probabilístico, consecutivo. Para el análisis estadístico se obtuvieron frecuencias simples, proporciones, medida de tendencia central y de dispersión y se expresaron en las tablas y gráficos correspondientes a cada variable.

Resultados: Se analizaron 50 pacientes con choque séptico que cumplieron los criterios de selección establecidos, de los cuales 29 fueron del sexo masculino (58%). Se observó una mediana de 10 años de edad, con un rango de 1 a 17 años de edad. La mayoría fueron diagnósticos con cáncer hematológico en 29 pacientes (58%) y el resto fue cáncer de órgano sólido (42%). Se observó que la mayoría de los pacientes presentaron un cuadro de fiebre y neutropenia al momento del choque séptico (62%). La mayoría de los pacientes presentó alteración en algún valor de las pruebas de función hepática y tiempos de coagulación (78% y 80% respectivamente) al momento del diagnóstico de choque séptico así como hiperlactatemia en 36 pacientes (72%). Con respecto a los biomarcadores, a los

pacientes que se solicitó PCR, en el 100% se documentaron valores elevados y el 76.9% presentó un valor arriba de 100 mg/L. La PCT se elevó en el 96% de los pacientes. Se identificó desarrollo de algún microorganismo en 28 pacientes, de estos, 4 pacientes se identificaron 2 microorganismos al mismo tiempo en el evento del choque séptico, dando un total de 32 microorganismos aislados. Se registraron 21 (65.6%) bacterias gram negativas, 6 (18.8%) bacterias gram positivas y 5 (15.6%) fueron identificados como hongos. De los microorganismos identificados, los reportados con mayor frecuencia fueron *E. coli* en 7 pacientes (21.9%), *P. aeruginosa* en 6 pacientes (18.8%) y *Candida spp* en 5 pacientes (15.7%).

Para los 6 pacientes con desarrollo de bacterias gram positivas, se identificó 1 caso con *S. aureus* sensible a meticilina, 2 casos por *S. epidermidis* oxacilino/meticilino resistente, 2 casos por *S. aureus* resistente a meticilina/oxacilina y 1 caso de *Micrococcus luteus* sin sensibilidad reportada. De las 21 bacterias gram negativas, se identificaron 7 (33.3%) BLEE; 1 caso (4.8%) (MDR), y 2 casos (9.5%) (XDR), el resto fue sensible. En los 5 pacientes con desarrollo de hongos, se identificaron 3 casos con *C. tropicalis* resistente a azoles (fluconazol y voriconazol), 1 caso de *C. tropicalis* sensible y 1 caso de *C. albicans* sensible).

En cuanto al desenlace de los pacientes con choque séptico, 24 fallecieron (48%) y el resto presentó mejoría del choque (52%). Y específicamente enfocado a los 31 pacientes reportados con fiebre y neutropenia, se identificó que 17 fallecieron, dando una tasa de letalidad de los pacientes con fiebre y neutropenia que presentan choque séptico del 54.8%.

Conclusiones: En pacientes oncológicos la etiología de sepsis fue bacterias gram negativas preferentemente (>50%), siendo *E. coli* BLEE el agente predominante en pacientes que fallecieron por choque séptico (48%). Es importante considerar las bacterias con algún tipo de resistencia antimicrobiana como las BLEE, SARM, MDR o XDR, ya que nos pone en una situación precaria, ya que un futuro puede incrementar la resistencia antimicrobiana y posteriormente tener muy pocas opciones terapéuticas en nuestra unidad hospitalaria.

Ante esta crisis, se sugiere establecer un control para un uso adecuado de los antimicrobianos, en todos los centros hospitalarios, haciendo énfasis en nuestra unidad hospitalaria.

2. Abreviaturas.

CMN: Centro Médico Nacional

Et al.: Y colaboradores

SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

UTIP: Unidad de terapia intensiva pediátrica

UCI: Unidad de cuidados intensivos

FN: Fiebre y neutropenia

EUA: Estados Unidos de América

LLA: Leucemia linfoblástica aguda

VSR: Virus sincitial respiratorio

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina

NO: Óxido Nítrico

LPS: Lipopolisacárido

BLEE: Betalactamasas de espectro extendido

MDR: Multidrogo-resistente

XDR: Extremadamente-resistente

3. Introducción.

El choque séptico es una de las principales causas de mortalidad en niños críticamente enfermos y una indicación de ingreso en la Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP).

Más del 4% de todos los pacientes hospitalizados menores de 18 años y 8% de los pacientes ingresados en la UCIP en países de ingresos altos tienen sepsis y/o choque séptico. La mortalidad de los niños con sepsis y/o choque séptico varía del 4% al 50%, según la gravedad de la enfermedad, los factores de riesgo y la calidad de los servicios de salud de cada país.⁵

El estado de inmunodepresión es un factor de riesgo comúnmente reconocido para la sepsis y choque séptico. Algunos estudios han demostrado un aumento de la mortalidad relacionada con la sepsis en subconjuntos de pacientes con neoplasias malignas, inmunodeficiencia congénita y trasplante de células hematopoyéticas. En un estudio de cohorte observacional utilizando datos de la base de datos multicéntrica del Virtual Pediatric Systems se encontró que el 37% de las muertes por choque séptico ocurrieron en niños con un diagnóstico de inmunosupresión.³¹

En un estudio retrospectivo observacional realizado en el Primary Children's Hospital entre 2008 y 2012 reportó que casi dos tercios de los niños con choque séptico ingresados en la UCIP tenían una infección bacteriana definida o presunta. Los pacientes con choque séptico de etiología bacteriana al inicio de su presentación clínica, debutaban con mayor gravedad, tenían más probabilidades de recibir antibióticos en ≤ 1 hora y presentaban un síndrome de falla orgánica múltiple en mayor frecuencia en comparación con los niños con infecciones virales o sin fuente infecciosa identificada; además se encontró que la mayoría (72%) de los aislamientos fueron sensibles a la terapia empírica.³²

4. Marco teórico.

Antecedentes.

Históricamente, el término sepsis (del griego "*sepsin*", que significa "pudrirse, volverse pútrido") se ha utilizado para caracterizar las infecciones potencialmente mortales causadas generalmente por patógenos bacterianos si no se tratan progresan a choque y muerte.¹

Años previos a 1990 no se disponía de una terminología unificada para describir sepsis, choque séptico y falla multiorgánica, fue hasta 1991 cuando se realiza la primera conferencia de consenso donde se define los conceptos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis (asociación entre síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y sospecha de infección), sepsis grave (sepsis y disfunción orgánica) y choque séptico (sepsis e hipotensión a pesar de una adecuada reanimación con líquidos) terminología que se mantiene hasta principios de siglo XX.²

En el año 2001 se realiza el segundo Consenso Internacional de definiciones para sepsis y choque séptico, convocado por la American College of Chest Physicians (ACCP), Society of Critical Care Medicine (SCCM) y otras sociedades científicas; se concluyó que no había ninguna prueba que apoyara un cambio de las definiciones de sepsis, pero halló que los signos y síntomas son más variados que los criterios iniciales establecidos en 1991, dando mayor importancia al uso de los biomarcadores para el diagnóstico precoz de sepsis así mismo estratificó a los pacientes sobre la base de sus condiciones de predisposición (comorbilidad, factores genéticos, otros), daño de la infección (patógenos y foco, otros), la respuesta del sistema inmunológico ante la infección (SRIS, choque, proteína C reactiva, interleucina, factor de necrosis tumoral, procalcitonina, otros) y el grado de

disfunción orgánica mediante la aplicación de la escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment).³

En 2016, se publicaron nuevas definiciones y criterios para adultos con "sepsis" definida como disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección y "choque séptico", el subconjunto de sepsis con disfunción circulatoria y celular/metabólica, asociado con un mayor riesgo de mortalidad. El término "sepsis grave" fue reemplazado por esta nueva definición de sepsis. Aunque se ha intentado la aplicación de sepsis a niños, las revisiones formales de las definiciones de sepsis pediátrica de 2005 siguen pendientes. Por lo tanto, la mayoría de los estudios utilizados para establecer evidencia para estas guías se refirieron a la nomenclatura de 2005 en la que la sepsis grave se definió como 1) mayor o igual a 2 criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) basado en la edad, 2) confirmada o sospechada infección invasiva y 3) disfunción cardiovascular, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), o mayor o igual a 2 disfunciones del sistema de órganos no cardiovasculares; y el choque séptico se definió como el subconjunto con disfunción cardiovascular, que incluía hipotensión, tratamiento con medicación vasoactiva o alteración de la perfusión.^{4,5}

Sin embargo en el caso de pediatría de acuerdo con el Pediatric Critical Care Medicine (PCCM), se define el choque séptico como una infección grave que conduce a una disfunción cardiovascular (incluida la hipotensión, la necesidad de tratamiento con un medicamento vasoactivo o la perfusión alterada) y la "disfunción orgánica asociada a la sepsis" en los niños como una infección grave que lleva a la disfunción de órganos cardiovasculares y/o no cardiovasculares.⁵

Epidemiología.

A nivel mundial, se calcula que se producen 22 casos de sepsis y/o choque séptico infantil por 100,000 personas al año y 2,202 casos de sepsis neonatal por 100,000

nacidos vivos, lo que se traduce en 1.2 millones de casos de sepsis y choque séptico infantil por año, con la mayor incidencia específica por edad en niños menores de 5 años. Más del 4% de todos los pacientes hospitalizados menores de 18 años y 8% de los pacientes ingresados en UCIP en países de ingresos altos tienen sepsis y/o choque séptico. La mortalidad de los niños con sepsis y/o choque séptico varía del 4% al 50%, según la gravedad de la enfermedad, los factores de riesgo y la calidad de los servicios de salud de cada país. La mayoría de los niños que mueren de sepsis sufren de choque refractario y/o síndrome de falla orgánica múltiple, la mayoría de las defunciones ocurren dentro de las primeras 48 a 72 horas del inicio del choque séptico, a pesar del adecuado tratamiento.⁵

En Estados Unidos la sepsis pediátrica presentó una incidencia del 2.8% en pacientes hospitalizados.^{1,6} Australia y Nueva Zelanda han encontrado una incidencia de sepsis pediátrica en hasta el 8% de todos los ingresos en UCIP, que contribuye a 1 de cada 4 muertes en las mismas.⁷

A nivel mundial, entre los niños menores de 5 años, las tres causas más comunes de muertes relacionadas con la sepsis y/o choque séptico en 2017 fue la sepsis neonatal, infecciones de las vías respiratorias inferiores y enfermedades diarreicas. La mortalidad global relacionada con la sepsis estandarizada por edad en 2017 fue mayor entre los hombres que entre las mujeres.⁶

Durante 10 años (1995-2005), Hartman y colaboradores informaron un aumento en la incidencia de sepsis y/o choque séptico en niños en EUA, que oscilaba entre 56 y 89 casos por 100,000. A pesar del crecimiento en todos los grupos de edad pediátrica, el aumento fue mayor entre los recién nacidos, donde la incidencia de sepsis y choque séptico se ha duplicado (de 4.5 a 9.7 casos por 1,000 nacimientos), y entre los adolescentes, donde se observó un incremento del 30% (de 37 a 48 casos por 100,000 niños de 15 a 19 años). Durante el período de estudio, los autores observaron una disminución del 13.6% en la tasa de mortalidad por sepsis en niños. Cabe señalar que la tasa de mortalidad en 2005 fue del 8.9%.^{8,9}

Para el paciente pediátrico que tiene cáncer la probabilidad de cursar con sepsis es 10 veces más alta. Esto se debe a las alteraciones propias de la inmunidad celular y humoral secundaria a quimioterapia y/o radioterapia que conllevan a que microorganismos, incluso aquellos con baja virulencia, causen infecciones severas. Esto sumado a otros factores como la disrupción de las barreras físicas (ej. mucositis) y la presencia de catéteres vasculares agudos y de larga estancia, se traduce en una alta tasa de morbilidad.¹⁰

Algunos estudios describen que aproximadamente el 22% de los pacientes con leucemia linfocítica aguda ingresan a UCIP por lo menos una vez durante el transcurso de su enfermedad y el 46.5% de estas corresponden a sepsis.^{11,12}

La sepsis y/o choque séptico se relaciona con una mayor estancia intrahospitalaria en pacientes con cáncer. Las causas de infección que provocan sepsis en pacientes con hemato-oncológicos en algunas ocasiones pueden ocasionar un cuadro de sepsis grave y/o choque séptico cuando se administra quimioterapia altamente mieloablativa y la neutropenia secundaria es prolongada (> 7 días). El reconocimiento temprano de la sepsis es fundamental para un tratamiento oportuno para prevenir el daño tisular, la falla orgánica múltiple y evitar la mortalidad.¹³

En Israel, observaron en un estudio retrospectivo descriptivo del 2001 al 2014 un total de 80 niños con cáncer de los cuales 107 desarrollaron episodios por bacteriemia por bacilos gram negativos; se identificó infección focal en 14.9% y choque séptico en 3,7% episodios, respectivamente.¹⁴

En cuanto a la raza, Savage et. al, reportó que las probabilidades de desarrollar sepsis grave en pacientes pediátricos con leucemia mieloblástica aguda aumentaron significativamente para los niños hispanos en comparación con los niños caucasicos, con un aumento de 1,61 veces (IC del 95% [1,18, 2,19]; p =

0,003). No hubo diferencias significativas en la probabilidad de desarrollo de sepsis en niños negros y asiáticos.¹⁵

En un estudio multicéntrico en México, se encontró que los pacientes pediátricos con LLA que tenían choque séptico, la confirmación de fiebre a la llegada del paciente al hospital y la neutropenia profunda se relacionan con mayor riesgo de mortalidad.¹⁷

En un estudio observacional retrospectivo, realizado en México en el Hospital Infantil de México, observaron del 2013 al 2016, que 71 pacientes ingresaron al servicio de urgencias con diagnóstico de fiebre y neutropenia de los cuales 46.4% presentaban choque séptico.³⁵

En otra investigación en México, de tipo observacional retrospectiva, realizado en el Centro Médico Nacional siglo XXI en pacientes pediátricos, del 2012 al 2014, vieron que 165 pacientes ingresaron con diagnóstico de sepsis (17%) y choque séptico (83%) a la UCIP y de estos el 20% tenían una patología de base oncológica.³⁴

Etiología.

En la población pediátrica general, la mayoría con choque séptico tienen infecciones causadas por bacterias entéricas gram negativas (*E. coli*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*), organismos con endotoxinas o lipopolisacáridos. El choque séptico también se asocia con enfermedades causadas por bacterias gram positivas (especialmente *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus viridans*), virus y hongos. El *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) adquirido en la comunidad, en particular, se ha asociado con el choque séptico en niños pequeños y adolescentes.³⁷

Los niños con enfermedades subyacentes que deprimen la respuesta del huésped a la infección como el cáncer, especialmente cuando están hospitalizados, las enterobacterias, *S. aureus*, los *estafilococos* coagulasa negativos y los hongos son los organismos más importantes comúnmente aislados de los hemocultivos, ya que

las vías vasculares permanentes, los catéteres urinarios, los tubos endotraqueales y otros dispositivos invasivos predisponen aún más a los niños ya inmunocomprometidos a las infecciones asociadas a los cuidados de la salud.³⁷

En un estudio multicéntrico de E.U.A., Los patógenos más comunes que afectan a niños previamente sanos fueron *Staphylococcus aureus* (9.4%), *Streptococcus spp.* (7.9%) y *Escherichia coli* (7.1%), mientras que los patógenos más comunes en niños con enfermedades crónicas (afecciones neurológicas, cardiovasculares, respiratorias, oncológicas, metabólicas, genéticas, etc) fueron *S. aureus* (11%), *Candida* (9.8%) y *Pseudomonas* (8.1%). Más de un tercio de los niños con sepsis o choque séptico no tienen un patógeno identificable.³

En un hospital de Taiwán en 2017 de los 30 pacientes previamente sanos que tuvieron con choque séptico, solo se encontraron patógenos causales en 18 pacientes (60%): 10 debido a bacteriemia (el más común fue neumococo), 7 con infecciones virales preexistentes que incluyen influenza (n=4), adenovirus (n=2), VSR y 1 el paciente tenía infecciones bacterianas y víricas mixtas.¹⁷

En un estudio multicéntrico de 28 hospitales en tres países (Canadá, los Estados Unidos y Arabia Saudita) de 1997 al 2010, encontraron que de los pacientes con choque séptico el 30.6% no tuvieron aislamiento patogénico. La administración de antimicrobianos apropiados antes de la hipotensión fue más común en el grupo de choque séptico con cultivo negativo, lo que sugiere una posible explicación de la falta de aislamiento de patógenos en estos pacientes. En cuanto al sitio de infección se encontró que los más frecuentes fueron a nivel respiratorio e intraabdominal.¹⁸

En Seúl, Corea, realizaron un estudio de un solo centro, retrospectivo, observacional, de todos los pacientes diagnosticados con choque séptico neutropénico de 2012 al 2016. Obtuvieron 133 pacientes con choque séptico neutropénico, 5.2% no tuvieron foco infeccioso documentado, 24.8% tuvieron foco infeccioso documentado y 69.9% tenían infección documentada

microbiológicamente. La infección más común se originó en el sistema respiratorio (39.4%), seguida de las que afectan al sistema gastrointestinal (18.1%). De los que se obtuvo aislamiento, el 64.6% fueron diagnosticados con infección bacteriana, 3.7% con infección viral y 6% coinfectados con bacterias y virus. De las infecciones bacterianas predominaron las bacterias gram negativas en un 75.2% (*Escherichia coli* (37.6%), *Klebsiella spp.* (13.8%), *Pseudomonas aeruginosa* (11.0%), *Enterobacter spp.* (5.5%), *Acinetobacter spp.* (1.8%), *Legionella pneumophila* (1.8%) y otras bacterias gram negativas (3.7%)) y un 20.2% las bacterias gram positivas (*Staphylococcus aureus* (5.5%), *Streptococcus pneumoniae* (3.7%), *Streptococo beta-hemolítico spp.* (2.8%), *Streptococcus viridans* (1.8%), *Enterococcus spp.* (0.9%), *Corynebacterium spp.* (0.9%) y otras bacterias gram positivas (4.6%).³⁸

La complicación con sepsis en el niño con cáncer y FN de alto riesgo se estima en 15 a 25% y el riesgo de muerte está estrechamente vinculado a factores como la neutropenia y el uso de procedimientos invasivos (catéteres principalmente). Es claro que en los niños con FN y sepsis y/o choque séptico, los microorganismos aislados en sangre provienen principalmente de dos ambientes: el hospitalario, asociado a la mencionada pérdida de barreras anatómicas y el intestinal, ricamente colonizado por microbiota entérica.¹⁹

Con frecuencia se ven involucrados los gram-positivos (por ejemplo *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* del grupo *viridans*, *Enterococcus* y organismos gram-negativos (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*). Las principales causas de sepsis en pacientes con cáncer incluyen neumonía, infecciones intraabdominales, del torrente sanguíneo y del tracto urinario.¹³

El número de órganos con disfunción aguda, mal estado general, neoplasias hematológicas e infecciones polimicrobianas se ha asociado con una mayor mortalidad en pacientes inmunodeprimidos.¹³

Los pacientes con patologías hemato-oncológicas también pueden desarrollar infecciones que involucran organismos multidrogo resistentes, como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido (*E. coli*, *Klebsiella. spp*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, etc. Las infecciones por hongos, como *Candida. spp* o *Aspergillus. spp*, son más comunes en esta población por lo que hay que sospecharlas frecuentemente. Las infecciones virales (Virus del herpes simple (HSV), virus sincitial respiratorio (VSR) e influenza (A o B), afectan de igual forma a estos pacientes inclusive con una mayor incidencia que el promedio, por lo que siempre se deben de tener presentes.¹³

En cuanto a latinoamérica Brasil en paciente hemato-oncológicos reportó como etiología de sepsis y choque séptico, predominaron las infecciones por gérmenes gram-negativos (*E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Acinetobacter spp*) seguido por gérmenes gram positivos (*Staphylococcus aureus* y *S. epidermidis*).²⁰

Otro estudio en Colombia, retrospectivo del 2011 al 2013 reportó la incidencia del choque séptico en pacientes hemato-oncológicos (N=109) y su ingreso a la UCIP, la mediana de edad fue de 7.1 años. Las neoplasias más frecuentes fueron la leucemia linfocítica aguda con un 53.2%, seguida de tumores sólidos 21.1% de los casos. El diagnóstico infeccioso más frecuente fue la neutropenia febril con choque (27%), de estas el 84% a su ingreso cursaron con neutropenia severa (<500 cel/mm³). La segunda causa infecciosa del choque séptico fue la colitis neutropénica y en tercer lugar las infecciones de origen pulmonar. Se logró un aislamiento microbiológico en 58 muestras de cultivo (hemocultivos, cultivo de secreción traqueal, urocultivo y cultivo de punta de catéter), predominaron los gérmenes gram negativos (56.9%) con mayor frecuencia de aislamiento *Klebsiella pneumoniae* (32.4%); seguido de gérmenes gram positivo (31.0%) y en tercer lugar hongos (12.1%).¹⁰

En México en el Instituto Nacional de Cancerología, realizaron un estudio de cohorte prospectivo observacional, del 2008 al 2010, encontraron un total de 94 pacientes hemato-oncológicos con choque séptico. Las fuentes de infección fueron: abdominal (57,3%), respiratoria (35,8%), urinaria (3,6%) y piel y tejidos blandos (1,2%). Siete (9,7%) pacientes tenían neutropenia. Los cultivos fueron positivos en 41 (50%) pacientes con predominio de cocos gram positivos en 56.1% (*Enterococcus*, *Staphylococcus aureus* metilino sensible, *Streptococcus viridans* y *Streptococcus pneumoniae*), bacilos gram positivos en 26.8% (*E. coli*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*) y sólo 4.9% por Influenza H1N1.³⁶

Fisiopatología.

Tanto las bacterias gram negativas como las gram positivas juegan un papel importante en la causa de la sepsis y choque séptico. Estas bacterias producen una variedad de factores de virulencia que les permiten escapar de las defensas inmunitarias y diseminarse a órganos, y toxinas que interactúan con las células huésped a través de receptores específicos en la superficie celular y desencadenan una respuesta inmunitaria desregulada.³⁹

Algunos de los factores de virulencia bacteriana más importantes son las toxinas. Estas toxinas incluyen endotoxina o lipopolisacárido (LPS) que está presente en la membrana externa de la bacteria gram negativa y varias otras exotoxinas y enterotoxinas secretadas en otras bacterias. Las toxinas bacterianas se dividen principalmente en tres tipos según su modo de acción. Las toxinas de tipo I alteran las células huésped sin necesidad de ingresar a las células. Estos incluyen superantígenos (SAg) producidos por *S. aureus* y *S. pyogenes*. Las toxinas de tipo II, como las hemolisinas y las fosfolipasas, destruyen las membranas de las células del huésped para invadir e interrumpir los procesos de defensa del huésped dentro de la célula. Toxinas de tipo III, también conocidas como toxinas A/B debido a su

estructura binaria; interrumpen las defensas de la célula huésped para permitir la diseminación a los órganos. El componente B de estas toxinas se une a la superficie de la célula huésped, mientras que el componente A posee la actividad enzimática para dañar la célula. Varias toxinas letales, incluidas la toxina Shiga, la toxina del cólera y la toxina letal del ántrax, pertenecen a la familia de las toxinas de tipo III.³⁹

El LPS bacteriano tiene tres componentes básicos, como sigue:²⁵

1. Las cadenas laterales terminales consisten en oligosacáridos repetidos que difieren de una cepa a otra y son responsables de la especificidad antigénica de los antígenos O.
2. Un LPS central también consta de oligosacáridos, pero tiene menos diversidad en la estructura entre las cepas que las cadenas laterales terminales.
3. El lípido A es muy similar entre las diferentes cepas y es responsable de la mayor parte de la actividad biológica de las endotoxinas.²⁵

Un aumento en la concentración de proteínas séricas que se conocen como reactantes de fase aguda acompaña a la inflamación. El conocimiento de este fenómeno, denominado respuesta de fase aguda, se produjo por primera vez con el descubrimiento de la proteína C reactiva (PCR) en el suero de los pacientes durante la fase aguda de la neumonía neumocócica. Durante la respuesta de fase aguda, los niveles habituales de proteínas plasmáticas que normalmente se mantienen mediante mecanismos homeostáticos pueden cambiar significativamente.⁴⁰

La velocidad de sedimentación globular (VSG), definida como la velocidad (expresada en mm / hora) a la que caen los eritrocitos suspendidos en el plasma cuando se colocan en un tubo vertical, es una medida indirecta de la respuesta de fase aguda. La VSG puede verse afectada por cambios que pueden no estar relacionados con la inflamación, incluidos cambios en el tamaño, la forma y el número de eritrocitos; y por otros factores técnicos. Su aumento se da en pacientes con inflamación activa las cuales incluyen: enfermedades inflamatorias e

infecciosas sistémicas y localizadas, neoplasias malignas, lesión tisular/isquemia, trauma.⁴⁰

La PCR consta de cinco subunidades idénticas, asociadas no covalentemente, cada una con un peso molecular de aproximadamente 23 kD. Una función principal de la PCR es su capacidad para unirse a la fosfocolina, lo que permite el reconocimiento tanto de patógenos extraños que presentan este resto como de los componentes fosfolípidos de las células dañadas. La PCR también puede activar el sistema del complemento y unirse a las células fagocíticas a través de los receptores Fc, lo que sugiere que puede iniciar la eliminación de patógenos y células diana mediante la interacción con los sistemas efectores de la inflamación tanto humorales como celulares.

Las elevaciones de la PCR se producen en asociación con la inflamación aguda y crónica debido a una variedad de causas, que incluyen enfermedades infecciosas y trastornos inflamatorios no infecciosos.

Los niveles marcadamente elevados de PCR están fuertemente asociados con la infección. Se encontraron infecciones, con mayor frecuencia bacterianas, en aproximadamente el 80% de los pacientes con valores superiores a 10mg/dL (100 mg/L) y en el 88 al 94% de los pacientes con valores superiores a 50 m /dL (500 mg/L). También puede estar elevado en pacientes con infecciones virales, aunque normalmente no en el grado observado en pacientes con infección bacteriana.

La procalcitonina (PCT) es un precursor de la hormona calcitonina que es producida por las células C en la glándula tiroides y, en menor medida, por otras células neuroendocrinas en todo el cuerpo. Su función en sí no está clara; se convierte en la tiroides en calcitonina (hormona involucrada en la homeostasis del calcio). Debido a que la PCT se produce casi exclusivamente en la tiroides en condiciones fisiológicas normales, por lo general es indetectable en el suero de pacientes sanos. Sin embargo, en el contexto de una infección bacteriana, las citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α], interleucina-1 β [IL-1 β] e IL-6) desencadenan la expresión de CALC-1, el gen responsable de la producción

de PCT, en numerosas células de todo el cuerpo. En primates inyectados con lipopolisacárido, se detectó expresión de ARNm en varios tejidos, incluidos hígado, pulmón, riñón, cerebro, intestino, piel, bazo, glándulas suprarrenales y páncreas. Sin embargo, dado que la mayoría de las células no pueden convertir la PCT en calcitonina, la PCT ingresa a la circulación y los niveles sanguíneos aumentan, mientras que los niveles de calcitonina no cambian. Es importante destacar que las citocinas producidas de manera más selectiva en respuesta a la infección viral, como el interferón gamma, atenúan la regulación positiva de CALC-1 de manera que las infecciones virales tienden a no inducir el mismo grado de elevación del nivel de PCT en sangre. Como resultado, la PCT es más específica para las infecciones bacterianas que las infecciones virales y ofrece un biomarcador atractivo para diferenciar las causas bacterianas de la infección de otras etiologías.⁴²

Una revisión sistemática y un metaanálisis de nueve estudios observacionales de 2012 que evaluaron la procalcitonina como un marcador de infección en pacientes con enfermedad autoinmune encontró que la procalcitonina y la PCR tienen una sensibilidad similar para la infección (75 vs 77%), pero que la procalcitonina tenía una especificidad significativamente mayor (90 vs 56%).⁴¹

La respuesta del huésped a una infección se inicia cuando las células inmunitarias innatas, en particular los macrófagos, reconocen y se unen a componentes microbianos. Esto puede ocurrir por varias vías:

- Los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) en la superficie de las células inmunes del huésped pueden reconocer y unirse a los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) de los microorganismos. Hay tres familias de PRR: receptores tipo toll (TLR), proteínas repetidas ricas en leucina del dominio de oligomerización de nucleótidos (NOD) y helicasas del gen I, inducible por ácido retinoico (RIG-I). Los ejemplos incluyen el peptidoglicano de bacterias gram positivas que se unen a TLR-2 en las células inmunes del huésped, así como el lipopolisacárido de bacterias gram negativas que se unen a TLR-4.

- Los PRR también pueden reconocer señales de peligro endógenas, las llamadas alarmas o patrones moleculares asociados al peligro (DAMP) que se liberan durante el ataque inflamatorio.
- El receptor desencadenante expresado en las células mieloides (TREM-1) y los receptores mieloides de lectina asociada a DAP12 (MDL-1) en las células inmunitarias del huésped pueden reconocer y unirse a componentes microbianos.^{43, 44, 45.}

La unión de los receptores de la superficie de las células inmunitarias a los componentes microbianos tiene múltiples efectos:

- La participación de TLR provoca una cascada de señalización a través de la activación del factor nuclear citosólico-kb (NF-kb). Esta induce la activación de un gran conjunto de genes involucrados en la respuesta inflamatoria del huésped, como las citocinas proinflamatorias, quimiocinas, molécula de adhesión celular vascular 1 y óxido nítrico.
- Los polimorfonucleares (PMN) se activan y expresan moléculas de adhesión que provocan su agregación y marginación al endotelio vascular. Los PMN pasan por una serie de pasos (enrollamiento, adhesión, diapédesis y quimiotaxis) para migrar al sitio de la lesión. La liberación de mediadores por los PMN en el sitio de la infección es responsable de los signos cardinales de la inflamación local: calor y eritema debido a vasodilatación e hiperemia local, y edema rico en proteínas debido al aumento de la permeabilidad microvascular.
- Este proceso está altamente regulado por una mezcla de mediadores proinflamatorios (TNF α e IL-1) y antiinflamatorios (IL-4, IL-6) secretados por macrófagos, que han sido desencadenados y activados por la invasión de tejidos por bacterias.^{43, 46}

El choque séptico ocurre cuando la liberación de mediadores proinflamatorios en respuesta a una infección excede los límites del ambiente local, lo que lleva a una respuesta más generalizada.

Puede conceptualizarse como una inflamación intravascular maligna:

- Maligno porque no está controlado, no está regulado y es autosuficiente.
- Intravascular porque la sangre propaga mediadores que generalmente se limitan a interacciones de célula a célula dentro del espacio intersticial.
- Inflamatorio porque todas las características de la respuesta séptica son exageraciones de la respuesta inflamatoria normal.

No se sabe por qué las respuestas inmunitarias que generalmente permanecen localizadas a veces se propagan más allá del entorno local y causan choque séptico. Es probable que la causa sea multifactorial y puede incluir los efectos directos de los microorganismos invasores o sus productos tóxicos, la liberación de grandes cantidades de mediadores proinflamatorios y la activación del complemento. Además, algunos individuos pueden ser genéticamente susceptibles a su desarrollo.^{43, 47}

Las características fundamentales del choque séptico son vasodilatación, aumento de la permeabilidad, hipovolemia y disfunción ventricular.²²

Una característica integral del choque séptico es la hipotensión. Aunque la disfunción cardíaca y la hipovolemia contribuyen a la hipotensión, la pérdida de la reactividad del músculo liso vascular que causa vasodilatación periférica es el mecanismo principal. La vasodilatación periférica ocurre después de la falla de los mecanismos normales para vasoconstricción del músculo liso vascular. Los niveles periféricos de catecolaminas aumentan drásticamente en pacientes con choque séptico, con valores que se correlacionan con la gravedad de la sepsis, sin embargo, existe vasodilatación periférica que indica una menor capacidad de respuesta a los vasoconstrictores naturales. También hay evidencia de activación del sistema renina-angiotensina, así como una deficiencia de vasopresina. Una vez que estos mecanismos reguladores se superan, la vasodilatación periférica y la hipotensión se desarrollan rápidamente. La vasodilatación en la sepsis está mediada principalmente por dos mecanismos: aumento de la síntesis de óxido nítrico (NO) y

prostaciclina. La interacción de las endotoxinas con las células endoteliales vasculares induce una NO sintasa independiente del calcio, lo que conduce a un aumento de los niveles de NO. Las células endoteliales liberan prostaciclina en respuesta tanto a las endotoxinas como a las citocinas inflamatorias.²²

La perfusión periférica refleja un tono adrenérgico alto y un flujo sanguíneo bajo, y obviamente se ve afectada por el tiempo de llenado capilar prolongado. Después de una reanimación exitosa, el tono adrenérgico disminuye y aumenta el CO₂, por lo que mejora el flujo cutáneo.²²

El lactato, por el contrario, que suele ser anormal debido al aumento de la producción anaeróbica en los tejidos hipoperfundidos o la producción aeróbica muscular impulsada por adrenérgicos, puede mostrar una disminución inicial relativamente rápida debido a la mejora del flujo microcirculatorio y una disminución del tono adrenérgico.^{23,24}

Cuando la hipotensión inducida por septicemia permanece refractaria al tratamiento inicial con reanimación con líquidos, se produce un choque séptico. El choque séptico se distingue de otros estados de choque como un tipo de choque distributivo. La acción de una combinación de mediadores inflamatorios (histamina, serotonina, super radicales, enzimas lisosomales) elaborados en respuesta a las endotoxinas bacterianas conduce a un marcado aumento de la permeabilidad capilar y una reducción concomitante de la resistencia vascular periférica. Esto se traduce no solo en una reducción de la poscarga, sino también de la precarga debido a una disminución del retorno venoso del tercer espacio. La reducción resultante en el volumen sistólico se acomoda inicialmente mediante una elevación de la frecuencia cardíaca, es decir, choque séptico compensado. Como resultado, el paciente se encuentra en un estado hiperdinámico que es característico del choque séptico.²⁵

Cuadro clínico.

La mayoría de los factores de riesgo descritos para el desarrollo de sepsis se centran en la predisposición del paciente a la infección. Edad muy avanzada o muy joven, enfermedades inmunosupresoras, medicamentos inmunosupresores de uso crónico, diabetes, catéteres permanentes u otras afecciones que impliquen alteración de la integridad de la piel, todos predisponen a los pacientes a la infección.²⁶

El inicio de la bacteriemia puede estar precedido por escalofríos, fiebre, náuseas, vómitos, diarrea, erupciones cutáneas y petequias. Inicialmente, la piel se siente cálida y parece enrojecida. Un cambio o deterioro en el estado mental puede ser el primer indicio de la presencia de un choque. La hiperventilación también puede desarrollarse antes del inicio del choque clínico, lo que puede alertar sobre una insuficiencia circulatoria inminente. Posteriormente se tornan las extremidades frías y húmedas; un pulso débil, taquicardia; taquipnea; hipotensión y puede iniciar con oliguria. La piel de las extremidades, la punta de la nariz y los lóbulos de las orejas son especialmente propensas a la cianosis. La auscultación de los pulmones puede revelar estertores, lo que indica neumonía o edema pulmonar. La distensión o sensibilidad anormales a la palpación abdominal pueden ser indicios de peritonitis. La hipersensibilidad del ángulo costovertebral sugiere pielonefritis aguda como fuente de infección.³⁷

En general, depende del sitio de la infección para presentar síntomas y signos específicos (es decir, foco pulmonar ó tracto urinario) sin embargo también puede no haber un foco infeccioso evidente, por lo cual se debe obtener una exploración física detallada, la cual en la tabla 1, se explica de forma más detallada.²⁶

Por lo general los pacientes suelen acudir al servicio de urgencias con malestar general y signos inespecíficos, como fiebre (aunque también puede haber distermias o inclusive hipotermia en cierto rango poblacional), taquicardia, taquipnea o alteración del estado mental. Puede haber hipotensión arterial, pero su

ausencia no excluye la sepsis ni proporciona tranquilidad sobre la gravedad del síndrome, ya que la perfusión de órganos puede estar alterada incluso en el contexto de la presión arterial normal. Los pacientes presentan habitualmente alteración del intercambio gaseoso. La piel se torna marmórea y prolonga el tiempo de llenado capilar. Las pruebas de laboratorio pueden ser útiles para complementar el examen clínico.²⁶

La sepsis y/o choque séptico tiene una presentación variable según la fuente de la infección inicial y puede no ser aparente hasta una etapa avanzada del curso de la enfermedad, cuando los signos y síntomas son obvios. Hay varias afecciones médicas que la imitan y deben considerarse en el diagnóstico diferencial (p. Ej., Embolia pulmonar aguda, infarto agudo de miocardio, pancreatitis aguda, reacción aguda a la transfusión, crisis suprarrenal, abstinencia aguda de alcohol, tirotoxicosis). Para mejorar el diagnóstico, se debe obtener una historia clínica, datos de laboratorio y radiográficos que apoyen la infección y la disfunción orgánica.²⁶

La siguiente tabla resume las manifestaciones clínicas de la sepsis y el choque séptico:²⁶

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de sepsis y choque séptico		
Sistema	Hallazgos clínicos	Comentarios
Cardíaco	Taquicardia, hipotensión, piel caliente y enrojecida (vasodilatación), llenado capilar deficiente, nuevo soplo	El choque se debe a la redistribución de la circulación intravascular, vasodilatación periférica y depresión miocárdica; los pacientes con hipotensión como presentación inicial de sepsis tienen un riesgo dos veces mayor de muerte.
Constitucional	Fiebre o escalofríos, malestar o mialgia, diaforesis, anorexia	La fiebre es la manifestación más común de sepsis. Aunque la ausencia de fiebre, no excluye la sepsis. Las distermias inducidas por sepsis son más probables en personas con inmunosupresión.
Dermatológico	Equimosis o petequias; lesiones ampollosas; lesiones eritematosas, fluctuantes y purulentas; ulceración erupción; hemorragia en astilla; eritema	Debe distinguirse de la invasión bacteriana directa (p. Ej., Absceso, celulitis, erisipela), lesiones secundarias a sepsis (p. Ej., coagulación intravascular diseminada), lesiones secundarias a vasculitis o microembolias (p. Ej., Endocarditis); Se deben evaluar las áreas de los dispositivos permanentes (p. ej., catéteres

		vasculares, de diálisis y pleural).
Gastrointestinal	Dolor abdominal, distensión, rigidez, disminución de los ruidos intestinales, diarrea (con sangre o sin sangre), vómitos.	Se debe sospechar de abdomen quirúrgico porque requiere consulta inmediata; la pérdida importante de sangre por hemorragia gastrointestinal es poco común en la sepsis
Genitourinario	Disuria, frecuencia, hematuria, piuria, dolor abdominal bajo, dolor a la palpación costovertebral, flujo vaginal o sangrado	Descartar urosepsis o absceso renal; la enfermedad pélvica inflamatoria debe considerarse en mujeres sexualmente activas; El desprendimiento de placenta y el aborto espontáneo amenazado, inevitable o incompleto deben considerarse en pacientes embarazadas.
Musculoesquelético	Dolor en las articulaciones; inflamación de articulaciones; dolor muscular regional, con o sin edema; debilidad de las extremidades	Una artritis séptica requiere una consulta ortopédica temprana; la sospecha fascitis necrotizante (p. ej., dolor desproporcionado con los hallazgos del examen, crepitación, erupción cutánea) que requiere una consulta quirúrgica general inmediata; El absceso espinal, la osteomielitis espinal y la discitis requieren una consulta neuroquirúrgica inmediata.
Neurológico	Dolor de cabeza, estado mental alterado, rigidez o rigidez del cuello, convulsiones	La punción lumbar es de apoyo diagnóstico de infección del sistema nervioso central; Se debe realizar una tomografía computarizada de cráneo antes de la punción lumbar en pacientes con antecedentes de inmunosupresión, nuevas convulsiones, papiledema o déficit neurológico focal.
Pulmonar	Superior: odinofagia, disfagia. Inferior: tos, dificultad para respirar, dolor torácico pleurítico, taquipnea o hiperventilación	La radiografía de tórax es vital, en caso de requerir mayor precisión se debe realizar una tomografía computarizada del tórax, la toracocentesis y la colocación de un tubo torácico pueden ser necesarias para la sospecha de derrame paraneumónico y empiema.

Diagnóstico.

La sospecha de sepsis y el choque séptico es clínica de manera inicial, un paciente inmunocomprometido ó sano, el cual presente mal estado general, dificultad respiratoria, febril o con alteraciones del estado de alerta se debe sospechar en un proceso séptico grave que requiere de atención inmediata.

Prueba de laboratorio.

Las pruebas de laboratorio deben incluir una biometría hemática completa con diferencial; mediciones de lactato (gasometría arterial o venosa), procalcitonina y enzimas hepáticas; estudios de coagulación; y análisis de orina. El muestreo de sangre arterial o venosa puede determinar el grado de anomalías ácido-base, que son comunes en la sepsis y choque séptico que son secundarias a hipoperfusión tisular (acidosis láctica) y disfunción renal.²⁷

Se debe obtener dos juegos de hemocultivos periféricos (incluido un hemocultivo del catéter venoso central, si está presente), así como cultivos de orina, heces (para diarrea o uso reciente de antibióticos), esputo (para síntomas respiratorios) y de piel y tejido blando (para abscesos, ulceraciones o supuración de la piel). Además se deberá obtener cultivos de líquido cefalorraquídeo, articular, pleural y peritoneal según esté clínicamente indicado.²⁷

Imagen.

Los estudios de imagen deben incluir radiografía de tórax o de abdomen, con estudios adicionales según se indique (p. Ej., Ecocardiografía para la sospecha de endocarditis, tomografía computarizada del tórax para el empiema o derrame paraneumónico, tomografía computarizada del abdomen/pelvis para el absceso renal o abdominal).²⁷

Biomarcadores de sepsis.

La procalcitonina es un marcador de inflamación producida por citocinas y endotoxinas bacterianas y se usa ampliamente como indicador de sepsis bacteriana. El nivel de lactato sérico también es parte integral del diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la sepsis.²⁷

Un valor de procalcitonina de menos de 0.05 ng/ml se considera normal y los pacientes con niveles menores de 0.25 ng/ml tienen una probabilidad baja de sepsis bacteriana. Los niveles de procalcitonina aumentan dentro de las cuatro horas posteriores al inicio de una infección y alcanzan su punto máximo entre las 12 y las 48 horas. Los niveles de procalcitonina tienen una relación estadísticamente significativa con la gravedad del choque séptico.²⁷

Debido a su corta vida media, los niveles de procalcitonina también son útiles para monitorear la respuesta al tratamiento y proporcionar orientación para la suspensión del antibiótico. La incapacidad de disminuir los niveles séricos de procalcitonina en al menos un 80% en 72 horas se asocia con una mayor mortalidad relacionada con la sepsis en los pacientes hospitalizados.²⁷

La proteína C reactiva es una proteína inflamatoria de fase aguda homopentamérica, una proteína plasmática. La inducción transcripcional del gen CRP ocurre principalmente en hepatocitos en el hígado en respuesta a niveles elevados de citocinas inflamatorias, especialmente interleucina-6 (IL-6). Como proteína de fase aguda, la concentración plasmática de PCR se desvía al menos un 25% durante los trastornos inflamatorios y las concentraciones más altas de PCR se encuentran en el suero, y algunas infecciones bacterianas aumentan los niveles hasta 1000 veces. Sin embargo, cuando los estímulos terminan, los valores de PCR disminuyen exponencialmente durante 18-20 h, cerca de la vida media de la PCR.⁴⁸ En general, los estudios de PCR apoyan el diagnóstico temprano de sepsis con valores entre 5 y 10 mg/dL, pero está claro que no es posible descartar ni confirmar ningún diagnóstico únicamente con un valor aislado de PCR.⁴⁹

Factores de coagulación

Casi siempre el choque séptico se asocia con alteraciones de la coagulación. Estas alteraciones van desde la activación delicada de la coagulación que solo puede identificarse mediante ensayos altamente sensibles para la activación del factor de coagulación hasta una activación hemostática algo más severa que tal vez se perciba por una caída sutil en el recuento de plaquetas y prolongación de los tiempos de coagulación hasta la coagulación intravascular diseminada (CID), que se manifiesta por trombosis microvascular generalizada en pequeños y medianos vasos, además de hemorragia profusa simultánea en varios sitios.⁵⁰

Lactato

El lactato sérico es un marcador importante indirecto de la hipoperfusión tisular, los niveles elevados de lactato no son específicos, pero nos brindan una idea aproximada si hay presencia de hipoxia tisular o glucólisis aeróbica. Un nivel de lactato superior a 18 mg/dL (2 mmol/L) es un criterio de diagnóstico para el choque séptico como un indicador de la disfunción celular o metabólica. Las mediciones de lactato deben obtenerse cada 4 a 6 horas hasta que los niveles se hayan normalizado. La reanimación con líquidos guiada por lactato reduce la mortalidad general en comparación con la ausencia de su monitorización; los estudios observacionales en niños han demostrado la asociación del lactato sérico elevado con mal pronóstico e incluso la muerte en el choque séptico.²⁷

El valor óptimo para definir hiperlactatemia en la edad pediátrica aún no se define del todo, por lo que hoy en día se utilizan los valores recomendados en adultos.⁵

Hemocultivos

Los hemocultivos permanecen hoy en día como el método más comúnmente usado para identificar bacteriemia, la identificación de un patógeno en sangre tiene implicaciones significativas en la clínica particularmente en el tipo de antibiótico y la duración del esquema de tratamiento, es el método más importante para aislar gérmenes multi-drogo resistentes. Los hemocultivos siempre que sea posible deben obtenerse previo al inicio de la terapia antimicrobiana; basta con una dosis de antibiótico para que no se pueda recuperar un agente patógeno en los hemocultivos, lo cual impacta de manera directa en el tratamiento antibiótico idóneo para el paciente.

Otros cultivos

La recolección de otros líquidos biológicos para identificar gérmenes patógenos que no sean del torrente sanguíneo, ejemplo orina, líquido cefalorraquídeo, lavado broncoalveolar, aspirado traqueal, drenaje de colecciones purulentas, etc; también deben de tomarse lo más pronto posible y dirigidos al sitio sospechado de infección

a excepción de los lactantes febriles. El adecuado cultivo de estos líquidos biológicos son de gran ayuda e incluso pueden llegar a tener mayor sensibilidad que los hemocultivos.

Tratamiento.

El tratamiento del choque séptico debe realizarse como una emergencia médica. Además, el inicio temprano de la terapia antimicrobiana adecuada, la restauración de la perfusión tisular mediante la reanimación con líquidos y las intervenciones avanzadas guiadas por la evaluación de la idoneidad de la reanimación y la resolución de la disfunción orgánica deben ser parte del tratamiento inicial. Se debe obtener un acceso intravenoso inmediato, tomar sangre y otros cultivos apropiados ya comentados anteriormente, y realizar una evaluación para detectar disfunción orgánica e hipoperfusión tisular.²⁸

Reanimación inicial con líquidos.

Para pacientes con inestabilidad hemodinámica (hipotensión o concentración elevada de lactato (≥ 4 mmol/L)), se recomienda la administración rápida de líquidos cristaloides de 20 ml/kg, que puede repetirse hasta un máximo de 60 ml/kg, esta reanimación debe de llevarse a cabo dentro de la primera hora, vigilando los datos clínicos y monitorización cardíaca de manera estrecha y ante la observación de sobrecarga hídrica se debe suspender este manejo.²⁸

Los marcadores clínicos de la función cardíaca incluyen frecuencia cardíaca, presión arterial, llenado capilar, estado de conciencia y gasto urinario. La medición del lactato debe realizarse al término de la segunda carga de cristaloides para evitar sobrecarga hídrica o continuar con la reanimación y tomar otras medidas terapéuticas.⁵

Los signos de sobrecarga hídrica incluyen 2 principales signos, edema agudo pulmonar y hepatomegalia.⁵ La resucitación con fluidos en el choque séptico es de suma importancia ya que logra corregir la hipovolemia causada por la fuga capilar, vasodilatación y la pérdida de fluidos secundaria a la sepsis. Sin el mantenimiento

adecuado del llenado atrial la eyección cardiaca disminuirá y la perfusión a órganos se verá comprometida.⁵

Después de la fase de estabilización, es importante reconocer cuándo los pacientes están listos para que el tratamiento hídrico se limite. En esta fase, se puede establecer un objetivo de equilibrio de líquidos negativo y, a menudo, se inician diuréticos.²⁸ En caso de falla del uso de cristaloides se sugiere iniciar medicamentos vasoactivos.

Drogas vasoactivas.

Se recomienda de manera razonable el inicio de medicamentos vasoactivos en bolos y/o infusiones, posteriormente a la falla de la resucitación con líquidos cristaloides. Las drogas de primera línea más recomendadas son epinefrina y norepinefrina las cuales se pueden administrar por una vía periférica o intraósea si no hay cateter venoso central disponible, ambas drogas presentan un efecto vasopresor e inotrópico. Se prefiere el uso de epinefrina para tratar la disfunción miocárdica y el bajo gasto cardíaco y la norepinefrina para mejorar la resistencia vascular sistémica.⁵

De manera inicial se puede usar cualquiera de los dos medicamentos, y posteriormente ajustar su uso de manera individualizada.

La dopamina ya no se considera un medicamento de primera línea para el choque séptico, sin embargo si no se cuenta con los vasopresores previamente comentados, se puede usar en los pacientes pediátricos.

El uso de vasopresina en el choque séptico se recomienda en aquellos que requieran altas de catecolaminas y este siempre debe de ser administrado y vigilado en una UCIP.

Ventilación Mecánica

El estado de choque séptico es una entidad de alta demanda metabólica, la cual progresa hacia una acidosis láctica y una disfunción multiorgánica, esta progresión puede ser parcialmente mitigada por una ventilación mecánica invasiva de manera temprana, incluso sin síntomas de edema pulmonar o falla respiratoria.⁵

La ventilación mecánica se recomienda principalmente en el estado de choque refractario a catecolaminas con una acidosis láctica progresiva.

Hoy en día la literatura sobre choque séptico cuestiona si se deben intubar a los pacientes con choque refractario o solo aquellos que sufren una falla respiratoria aguda, se sugiere que se intente la ventilación no invasiva en los niños con sepsis o choque séptico que no tengan una indicación precisa para la intubación orotraqueal y que presenten mejoría a la reanimación inicial, que no tienen evidencia de disfunción orgánica en curso o deterioro y en quienes se puede garantizar una vigilancia estrecha y una reevaluación frecuente.^{5, 32.}

Otras terapias.

Esteroides

El uso de la hidrocortisona como terapia adyuvante en el choque séptico está justificada por los diversos roles que ejerce el cortisol en la homeostasis en la respuesta al estrés. Como ejemplo el cortisol reduce directamente la recaptación de norepinefrina y mejora la disponibilidad de calcio en las células del músculo liso vascular y miocárdico promoviendo la contractilidad y la vasoconstricción del miocardio, respectivamente. Además el cortisol ayuda a inhibir la prostaciclina y la producción de óxido nítrico endógeno, lo que produce un aumento del tono vascular, modulación de la fuga capilar y aumento del receptor beta-adrenérgico en el corazón.⁵

Sin embargo puede presentar efectos adversos de importancia como hiperglucemia, catabolismo relacionado con debilidad neuromuscular difusa y un riesgo incrementado para infecciones relacionadas a la atención a la salud.

El papel de los corticosteroides sigue siendo controvertido. Dos grandes ensayos multicéntricos mostraron resultados favorables del uso de esteroides en el choque séptico. El primero, el estudio multicéntrico ADRENAL (3800 pacientes), mostró duraciones más breves del choque y la estancia en la UCIP en el grupo de

glucocorticoides en comparación con el grupo de placebo. En el segundo, otro ensayo multicéntrico (1241 pacientes), una combinación de hidrocortisona y fludrocortisona se asoció con una menor mortalidad por todas las causas a los 90 días en comparación con el placebo.⁵

Por otra parte, estudios de cohorte observacionales han reportado que no se ha visto beneficio en el uso de hidrocortisona en el choque séptico. Un análisis retrospectivo por RESO (Researching Severe Sepsis and Organ Dysfunction) no encontró diferencia en la mortalidad, duración de la ventilación mecánica, en el soporte vasoactivo o inotrópico, o en la estancia hospitalaria en la UCI, en un estudio de 477 pacientes pediátricos con diagnóstico de choque séptico.

En este momento no hay literatura que refuten o aprueben de manera sistemática el uso de esteroides en el paciente con choque séptico, al momento esta decisión se debe de tomar individualizando el caso y considerando el beneficio real que se va a obtener a la administración de los mismos.

Inmunoglobulina

La inmunoglobulina intravenosa humana en infecciones severas, tiene la intención de reforzar la inmunidad pasiva a través de la neutralización de las toxinas bacterianas, promueve la opsonización de las bacterias e inhibe la proliferación de células inmunes y la producción de mediadores de la inflamación.

No hay estudios de alto impacto sobre el uso de inmunoglobulina humana en los niños críticamente enfermos por choque séptico, pequeños estudios observacionales han reportado resultados no concluyentes.³²

A pesar que la inmunoglobulina no está recomendada de manera rutinaria, algunos pacientes se pueden ver beneficiados con este tratamiento, en particular en los pacientes con síndrome de choque tóxico, fascitis necrosante, pacientes con inmunodeficiencia humoral primaria o alguna inmunodeficiencia primaria que cursa con niveles bajos de inmunoglobulinas.⁵

Dosis en hipogammaglobulinemia: 400 a 600 mg/dosis cada 21 días.

Dosis en sepsis: 1.5a 2 gr/kg/dosis.⁵¹

Control glucémico y soporte nutricional

Hay que controlar la glucemia, manteniéndola por debajo de 180 mg/dl, pero se debe evitar un control glucémico estricto.²⁸

El soporte nutricional óptimo es importante en pacientes críticamente enfermos. Se ha demostrado que la alimentación enteral temprana, en comparación con la vía parenteral, en pacientes ventilados con choque se asoció con un mayor riesgo de complicaciones gastrointestinales (incluida la isquemia intestinal).²⁸

Fuente de control.

El control de la fuente es la extracción de tejido infectado, el drenaje de un absceso o la extracción de un dispositivo infectado, y se considera la mejor práctica en el tratamiento del choque séptico. El control de la fuente se puede realizar mediante drenaje percutáneo o cirugía abierta. Los datos de observación mostraron que un inadecuado control temprano de la fuente se asoció con un aumento de la mortalidad a los 28 días del 26.7% al 42.9%.⁵

Terapia antimicrobiana.

Para la terapia antimicrobiana empírica específica de amplio espectro, se debe tener en cuenta el historial del paciente, las alergias, la epidemiología local y el sitio/fuente sospechado de infección. Los pacientes con hospitalizaciones recientes o recurrentes se deben de considerar como posibles colonizados por flora hospitalaria e iniciar tratamiento dirigido para esta flora.

En los niños con choque séptico diversos estudios han demostrado que la rápida administración de antibiótico intravenoso mejora el desenlace, por lo que se sugiere iniciar el antibiótico en la primera hora después de que se reconoció el estado clínico de choque.

Dos estudios retrospectivos observacionales han demostrado de manera contundente que la rápida administración de antibiótico disminuye la mortalidad de manera significativa, el primer estudio analizó 130 niños con sepsis entre ellos 103 con choque séptico en el cual el riesgo relativo para la mortalidad entre los niños que les dieron antibióticos en menos de una hora y posterior a los 60 min fue de 0.60 (95% IC, 0.13-2.86).⁵ El segundo estudio analizó 1179 niños incluidos 69% con choque séptico donde la administración de antibiótico en la primera hora tuvo una asociación directa con la disminución de la mortalidad con un (OR=0.59, 95% IC, 0.38-0.93; p:0.02).⁵

Para los niños previamente sanos con sepsis extrahospitalaria, una cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona o cefotaxima) puede ser suficiente. Se debe agregar vancomicina en entornos donde prevalecen *S. aureus* meticilino resistente (SARM) o neumococos resistentes a ceftriaxona sean prevalentes, y la adición de un aminoglucósido o el cambio de antibiótico por un carbapenemico no se realiza de manera habitual si no en casos en donde la resistencia a ceftriaxona es común en bacterias gram-negativas.⁵

Para pacientes inmunodeprimidos o sepsis adquirida en el hospital, la terapia antimicrobiana debe comenzar con una cefalosporina anti-pseudomonas de tercera o mayor generación (por ejemplo cefepima, ceftarolina), una penicilina de amplio espectro en combinación de un inhibidor de betalactamasas (piperacilina/tazobactam) y en el caso de choque séptico se debe iniciar con un carbapenemico de amplio espectro (por ejemplo meropenem, imipenem/cilastatina).⁵

En los neonatos en particular la terapia antimicrobiana debe incluir cobertura para *Listeria Monocytogenes* con ampicilina.

Para los pacientes con una fuente de infección intraabdominal sospechada o documentada, la terapia debe incluir una amplia cobertura para los patógenos gastrointestinales, incluidas las bacterias anaerobias, con una combinación de

penicilina de amplio espectro/inhibidor de β -lactamasa, se pueden agregar combinaciones de antibióticos con cefalosporinas de tercera o cuarta generación más un nitroimidazol (metronidazol), en casos graves se sugiere iniciar con carbapenemico.⁵

Los pacientes con mayor riesgo de infección resistente a los antibióticos debido a una infección o colonización pasadas, una epidemiología local o un uso reciente de antibióticos de amplio espectro deben recibir un régimen terapéutico empírico adaptado individualmente.³⁰

"Terapia dirigida o definitiva" se refiere al régimen antimicrobiano dirigido a un patógeno específico después de la identificación microbiológica. Al igual que con la terapia empírica, la terapia dirigida/definitiva puede ser una terapia con un solo fármaco o con múltiples fármacos, pero no debe ser más amplia de lo que se requiere para tratar los patógenos específicos después de la identificación microbiológica.³⁰

El crecimiento microbiológico muestra un resultado después de las primeras 24 a 36 horas de la toma de cultivo, cuando se logra aislar un agente patógeno el tratamiento empírico siempre debe de reevaluarse, si no hay un agente patógeno identificado y una infección bacteriana se considera poco probable, el clínico debe suspender la terapia antimicrobiana para evitar la exposición innecesaria a los antibióticos, sin embargo una gran parte de los pacientes con el diagnóstico clínico de choque séptico no tiene un patógeno aislado por lo que se debe tomar una decisión cuidadosa y consensuada acerca de continuar o suspender el antibiótico.

5. Planteamiento del problema.

A nivel mundial, se calcula que se producen 22 casos de sepsis y/o choque séptico infantil por 100,000 personas al año y 2,202 casos de sepsis neonatal por 100,000 nacidos vivos, lo que se traduce en 1.2 millones de casos de sepsis y choque séptico infantil por año a nivel mundial, con la mayor incidencia específica por edad en niños menores de 5 años.

La mortalidad de los niños con sepsis y/o choque séptico varía del 4% al 50%, según la gravedad de la enfermedad, los factores de riesgo y la calidad de los servicios de salud de cada país.⁵

Para el paciente pediátrico que tiene cáncer la probabilidad de cursar con sepsis y/o choque séptico es 10 veces más alta. Esto se debe a las alteraciones propias de la inmunidad celular y humoral secundaria a quimioterapia y/o radioterapia que conllevan a que microorganismos, incluso aquellos con baja virulencia, causen infecciones severas. Esto sumado a otros factores como la disrupción de las barreras físicas (ej. mucositis) y la presencia de catéteres vasculares de corta y de larga estancia, agregan un riesgo adicional para la presencia de infecciones sobreagregadas. La alta incidencia de los eventos infecciosos en este tipo de pacientes y el riesgo que en uno de estos eventos pueda presentarse un choque séptico, lo convierte en un problema de salud pública que debe ser investigado a profundidad.

En México se encuentran escasos reportes en la literatura acerca del choque séptico en pacientes con patologías hemato-oncológicas y la literatura aún es más escasa en la población pediátrica, la mayoría de la literatura está enfocada a la población adulta, encontramos 2 estudios uno realizado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, donde observaron del 2013 al 2016, que 71 pacientes de los que ingresaron al servicio de urgencias con diagnóstico de fiebre y neutropenia, 46.4% presentaban choque séptico.³⁵ Y en el segundo estudio realizado en el Centro Médico Nacional siglo XXI en pacientes pediátricos, del 2012 al 2014, vieron

que 165 pacientes ingresaron con diagnóstico de sepsis (17%) y choque séptico (83%) a la UCIP y de estos el 20% tenían una patología de base oncológica.³⁴

La población hemato-oncológica aumenta de manera exponencial cada año por lo que es de vital importancia conocer la casuística y etiología en los padecimientos hemato-oncológicos, del CMN “20 de Noviembre” ISSSTE, dentro de la coordinación de pediatría. debemos estar al tanto de los agentes etiológicos más frecuentes de sepsis en estos pacientes así como el patrón de susceptibilidad antimicrobiana, con el fin de lograr detectarlos de manera temprana y ofrecer un tratamiento de manera oportuna y así evitar que el paciente progrese a un estado de extrema gravedad.

Pregunta de investigación:

- ¿Cuál es la etiología infecciosa en los pacientes hemato-oncológicos con choque séptico en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”?

6. Justificación.

El choque séptico tiene una morbi-mortalidad alta, dependiendo de las condiciones y de determinadas características que poseen los pacientes que son hospitalizados por esta causa. Los pacientes con cáncer en particular tienen un riesgo sobreagregado debido a su patología y los efectos secundarios al tratamiento instaurado. Se consideran con un sistema inmunológico debilitado y susceptible a presentar infecciones que pueden ser graves.

Por lo que el reconocimiento temprano del choque séptico es fundamental para brindar un tratamiento oportuno, prevenir el daño tisular, la falla orgánica múltiple e incidir en la mortalidad de estos pacientes.

Actualmente no contamos con estudios previos acerca de la incidencia, prevalencia, etiología y desenlace de los pacientes hemato-oncológicos con choque séptico que se encuentran hospitalizados en terapia intensiva.

Por este motivo pretendemos utilizar la información obtenida en nuestro ámbito hospitalario para hacer recomendaciones en el tratamiento y que tenga un impacto en la salud del paciente.

7. Objetivos.

7.1. Objetivo general.

Reportar cuál es la etiología infecciosa más frecuente del choque séptico, así como sus patrones de susceptibilidad antimicrobiana, tratamiento otorgado y desenlace en niños hemato-oncológicos que ingresaron en la unidad de terapia intensiva pediátrica en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

7.2. Objetivos específicos.

- Reportar la frecuencia de los microorganismos aislados del choque séptico en niños hemato-oncológicos.
- Identificar el patrón de susceptibilidad antimicrobiana que presentaron las bacterias y hongos causantes del choque séptico.
- Conocer el diagnóstico oncológico de base que presentaron los pacientes hemato-oncológicos con choque séptico.
- Conocer la etapa del tratamiento con quimioterapia que se presentó más comúnmente el choque séptico.
- Conocer el porcentaje de pacientes con diagnóstico de neutropenia y fiebre secundaria a quimioterapia que progresaron a choque séptico y que ingresaron a la unidad de terapia intensiva pediátrica.
- Identificar el foco infeccioso que presentaron los pacientes hemato-oncológicos con choque séptico.
- Identificar las alteraciones del laboratorio.
- Indicar el comportamiento de los biomarcadores inflamatorios en los pacientes con choque séptico.
- Describir el tratamiento antimicrobiano o antifúngico que se ofreció a los pacientes con choque séptico.
- Describir el tratamiento adyuvante que se administró además de los antibióticos.
- Conocer el desenlace de los pacientes hemato-oncológicos con choque séptico.

8. Hipótesis.

La etiología infecciosa, los patrones de susceptibilidad, el tratamiento otorgado y el desenlace de los pacientes hemato-oncológicos con choque séptico en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” son similares a lo reportado en la literatura internacional y nacional.

9. Material y métodos.

9.1. Tipo de estudio.

Estudio de tipo retrospectivo, observacional, descriptivo, transversal y analítico.

9.2. Población de estudio.

Expedientes de pacientes entre 0 - 18 años con diagnóstico oncológico (tumor sólido, leucemias y linfomas) que estén en tratamiento activo con quimioterapia o radioterapia, que hayan presentado choque séptico y que se ingresaron a la UTIP en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” en el periodo comprendido de enero del 2018 a diciembre del 2020.

9.3. Bases del estudio.

- a) **Tiempo:** De enero del 2018 a diciembre del 2020.
- b) **Lugar:** Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.
- c) **Persona:** Pacientes pediátricos con diagnóstico oncológico.

9.4. Cálculo de tamaño mínimo de muestra.

Se utilizará la fórmula para estudios transversales para una población infinita:

$$n = \frac{Z_a^2 * p * q}{d^2}$$

Considerando:

Z_a^2 = Nivel de confianza, que para 95% corresponde a un valor de Z de 1.96.

p = Proporción esperada de pacientes hemato-oncológicos con choque séptico 0.10 (10%).

q = (1-p) es decir 0.90 (90%).

d^2 = Precisión (para este estudio de 0.05).

Sustituyendo, se calcula de la siguiente forma:

$$n = \frac{(1.96)^2 (0.10) (0.90)}{(0.05)^2} = \frac{0.345744}{0.0025} = 138.3$$

El tamaño mínimo de muestra requerido será de 138 participantes.

9.5. Tipo de muestreo.

Se realizará un muestreo no probabilístico, de tipo consecutivo, ya que se incluirán todos los pacientes pediátricos con diagnóstico oncológico y que hayan sido tratados en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” de enero del 2018 a diciembre del 2020.

9.6. Criterios de selección.

a) Inclusión:

-Expedientes de pacientes pediátricos de 0 a 18 años con diagnóstico oncológico que recibieron tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

-Pacientes con diagnóstico de choque séptico que hayan ameritado manejo en la unidad de terapia intensiva pediátrica en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, durante el periodo comprendido de enero del 2018 a diciembre de 2020.

b) Exclusión:

-Pacientes pediátricos con diagnóstico oncológico que se encuentren en quimioterapia y/o radioterapia con fines paliativos.

-Pacientes que hayan sido sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas alogénicas o autólogas.

-Pacientes que hayan sido referidos de otra unidad hospitalaria con diagnóstico de choque séptico y que se haya iniciado tratamiento en dichas unidades.

-Pacientes pediátricos oncológicos con infección por SARS-COV 2.

c) Eliminación:

-Pacientes oncológicos con diagnóstico de choque séptico que no se haya realizado ningún abordaje infectológico para encontrar la causa del mismo.

-Pacientes con expediente con menos del 80% de la información requerida.

-Pacientes que no cuenten con cultivos registrados en laboratorio.

- **Análisis estadístico**

Los datos se registrarán en un documento en Excel que se creará, para posteriormente analizarlos con el paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 24.

Dentro del análisis estadístico se obtendrán para las variables cualitativas frecuencias simples y proporciones (porcentajes), y para las variables cuantitativas se obtendrán medida de tendencia central y medida de dispersión. Estos valores se visualizarán en gráficas de sectores, gráficas de barras o histogramas según corresponda.

9.7. Definición y operacionalización de las variables.

Variable	Definición conceptual	Tipo de variable y escala de medición	Indicador
Choque séptico	Infección grave que conduce a una disfunción cardiovascular (incluida la hipotensión), con la perfusión alterada y con la necesidad de tratamiento con un medicamento vasoactivo y cristaloides.	Cualitativa. Nominal, dicotómica.	1) Sí 2) No

Sexo	Conjunto de características sexuales que distinguen entre ser hombre o mujer.	Cualitativa. Nominal, dicotómica.	1) Masculino 2) Femenino
Edad	Tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento hasta el día del choque séptico.	Cuantitativa.	Edad expresada en meses
Diagnóstico de base	Es el diagnóstico hematológico con el que ingresó a hospitalización el paciente.	Cualitativa. Nominal, politémica.	Diagnóstico reportado en el expediente
Fase de quimioterapia	Etapa de la quimioterapia en que se encontraba el paciente al momento de la hospitalización.	Cualitativa. Nominal, politémica.	1) Inducción 2) Consolidación 3) Mantenimiento 4) Re-inducción 5) Remisión completa continua 6) Vigilancia
Neutropenia y Fiebre	La fiebre se define como una medición única de la temperatura de $\geq 38^{\circ}\text{C}$ sostenida durante un período de 1 h. La neutropenia se define como RAN de <500 células/ mm^3 o que se espera que disminuya a <500 células/ mm^3 durante las próximas 48 h. Posterior a la aplicación de quimioterapia.	Cualitativa. Nominal, dicotómica.	1) Sí 2) No
Neutropenia profunda	Recuento absoluto de neutrófilos <100 células/ mm^3 posterior a la aplicación de quimioterapia.	Cualitativa. Nominal, dicotómica.	1) Sí 2) No
Recuento absoluto de neutrófilos	Leucocitos de tipo granulocito también denominados polimorfonucleares. Es el tipo de leucocito más abundante de la sangre, representando en torno al 60-70 % de los mismos. Su función principal es la fagocitosis de bacterias y hongos.	Cuantitativa. Ordinal Intervalo	Células/ mm^3
Lactato	Marcador importante indirecto de la hipoperfusión tisular, los niveles elevados de lactato no son	Cuantitativa. Ordinal	mmol/L

	específicos, pero nos brindan una idea aproximada si hay presencia de hipoxia tisular o glucólisis aeróbica. Un nivel de lactato superior a 2 mmol/L es un criterio de diagnóstico para el choque séptico.	Intervalo	
PCT (procalcitonina)	Es un péptido precursor de la calcitonina. Se eleva intensamente a las pocas horas de la administración de endotoxina en voluntarios humanos, así como en las infecciones bacterianas sistémicas graves. Normal <0.5 ng/ml	Cuantitativa. Ordinal Intervalo	ng/ml
PCR (Proteína C reactiva)	Es una proteína plasmática circulante. Sintetizada principalmente por los hepatocitos en respuesta a procesos infecciosos, inflamatorios y de injuria tisular. Rango normal: 0-3 mg/L	Cuantitativa. Ordinal Intervalo	mg/L
VSG (Velocidad de sedimentación globular)	Consiste en medir la velocidad con la que se sedimentan los glóbulos rojos, en un periodo determinado de tiempo, habitualmente una hora. Su elevación puede implicar procesos inflamatorios, infecciosos o neoplásicos. Valor normal <30 mm/h	Cuantitativa. Ordinal Intervalo	mm/h
Hemoglobina	Es una hemoproteína de la sangre, de color rojo característico, que transporta oxígeno, desde los órganos respiratorios hasta los tejidos.	Cuantitativa. Ordinal Intervalo	g/dl
Plaquetas	Son pequeños fragmentos citoplasmáticos, irregulares, carentes de núcleo. Están involucradas en la hemostasia,	Cuantitativa. Ordinal Intervalo	mil/mm ³

	iniciando la formación de coágulos o trombos.		
Leucocitos	Son glóbulos blancos, son un conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son ejecutoras de la respuesta inmunitaria, interviniendo así en la defensa del organismo contra sustancias extrañas o agentes infecciosos (antígenos). Se originan en la médula ósea y en el tejido linfático.	Cuantitativa. Ordinal Intervalo	mil/mm ³
Linfocitos	Son un tipo de leucocito, representan aproximadamente el 30 % (del 20 a 40 %) del total en la sangre periférica. La función principal de los linfocitos es la regulación de la respuesta inmunitaria adaptativa (o específica), reaccionando frente a materiales extraños.	Cuantitativa. Ordinal Intervalo	mil/mm ³
Monocitos	Tipo de glóbulos blancos (leucocitos) agranulocitos. Los promonocitos de la médula ósea, al madurar salen de ella, diferenciándose en monocitos circulantes, que al cabo de unas 8 horas emigran a distintos tejidos, donde se convierten en macrófagos.	Cuantitativa. Ordinal Intervalo	mil/mm ³
Eosinofilos	Es un tipo de leucocito, constituye del 1 al 3 % del total de leucocitos. Son responsables de muchas funciones proinflamatorias, principalmente en la patogénesis de las enfermedades alérgicas, como célula efectora de	Cuantitativa. Ordinal Intervalo	mil/mm ³

	hipersensibilidad inmediata, así como en la muerte de parásitos.		
Basófilos	Son un tipo de leucocito, son los menos numerosos, son los responsables del inicio de la respuesta alérgica.	Cuantitativa. Ordinal Intervalo	mil/mm3
AST (aspartato aminotransferasa)	La AST es una enzima que ayuda a metabolizar los aminoácidos. Al igual que la ALT, la AST normalmente está presente en la sangre en niveles bajos. Un aumento en los niveles de AST puede indicar daño o enfermedad del hígado o daño muscular.	Cuantitativa. Ordinal Intervalo	U/L
ALT (alanina aminotransferasa)	Es una enzima que se encuentra en el hígado y que ayuda a convertir las proteínas en energía para las células hepáticas. Cuando el hígado está dañado, se libera ALT al torrente sanguíneo y aumentan sus niveles.	Cuantitativa. Ordinal Intervalo	U/L
Fosfatasa alcalina	Es una enzima que se encuentra en el hígado y los huesos y es importante para descomponer las proteínas. Si los niveles están elevados, es posible que el hígado presente alguna enfermedad o daño.	Cuantitativa. Ordinal Intervalo	U/L
Lactato deshidrogenasa (LDH)	Es una enzima catalizadora que se encuentra en muchos tejidos del cuerpo, pero su presencia es mayor en el corazón, hígado, riñones, músculos, glóbulos rojos, cerebro y pulmones. Pasa a la sangre ante toda destrucción de estos tejidos (traumática, infecciosa o neoplásica), por lo que	Cuantitativa. Ordinal Intervalo	U/L

	su elevación en el suero es un signo de que un órgano o tejido ha sido lesionado.		
Bilirrubina Total (BT)	Es un pigmento biliar que resulta de la degradación de la hemoglobina. Dicha degradación se produce en el bazo. Más tarde la bilirrubina se conjuga en el hígado. Es la suma de bilirrubina directa y bilirrubina indirecta, lo que da como resultado aproximado del valor normal de 0,3 a 1,0 mg/dL.	Cuantitativa. Ordinal Intervalo	mg/dl
Bilirrubina Indirecta (BI)	Es la bilirrubina no conjugada. Se encuentra unida a la albúmina ya que aún no se ha unido a ácido glucurónico, en el hígado para su eliminación, porque aún no ha tenido el proceso adecuado de degradación para formar parte de la bilis. Su valor normal aproximado es de 0,1 a 0,5 mg/dl. También encontramos formas no unidas a albúmina que pueden atravesar la barrera hematoencefálica y producir daño cerebral.	Cuantitativa. Ordinal Intervalo	mg/dl
Bilirrubina Directa (BD)	Es la bilirrubina conjugada. Se encuentra unida con ácido glucurónico, para luego ser acumulada en la vesícula biliar y constituir parte de la bilis, para su posterior eliminación. Su valor normal estándar es de 0 a 0,3 mg/dL.	Cuantitativa. Ordinal Intervalo	mg/dl
TP	Tiempo de protrombina. Son pruebas que evalúan	Cuantitativa. Ordinal	seg

	específicamente la vía extrínseca de la coagulación sanguínea. Se usan para determinar la tendencia de la sangre a coagularse ante la presencia de posibles trastornos de la coagulación, como en la insuficiencia hepática, el déficit de vitamina K, etc. El rango normal varía entre 12 y 15 segundos.	Intervalo	
TTP	Tiempo de tromboplastina. Examen que mide la capacidad de la sangre para coagular evaluando los factores de la vía intrínseca de la cascada de coagulación. Normal entre 25 a 35 segundos.	Cuantitativa. Ordinal Intervalo	seg
INR	Índice internacional normalizado. Es una forma de estandarizar los cambios obtenidos a través del tiempo de protrombina. Se usa principalmente para el seguimiento de pacientes bajo tratamiento anticoagulante. $INR = \frac{TP \text{ de paciente}}{TP \text{ referencia de individuo sano}}$. Rango normal: 0.8 hasta 1.2.	Cualitativa. Nominal, dicotómica.	1) Elevado 2) Normal
Cultivo	Es una prueba diagnóstica que nos permite identificar los microorganismos implicados en la infección.	Cualitativa. Nominal.	1) Hemocultivo central 2) Hemocultivo periférico 3) Ambos 4) Urocultivo 5) Cultivo de tejido 6) Cultivo de LCR 7) Cultivo de líquido pleural 8) Cultivo de punta de catéter venoso central

			<p>9) Cultivo de líquido peritoneal</p> <p>10) Cultivo de absceso</p> <p>11) Otros</p>
Microorganismos aislados	Organismo microscópico identificado en el cultivo del paciente hemato-oncológico.	Cualitativa. Nominal, politémica.	<p>1. <i>S. aureus</i></p> <p>2. <i>Enterococcus sp</i></p> <p>3. <i>S. epidermidis</i></p> <p>4. <i>E. coli</i></p> <p>5. <i>P. aeruginosa</i></p> <p>6. <i>K. pneumoniae</i></p> <p>7. <i>K. oxytoca</i></p> <p>8. <i>Enterobacter spp</i></p> <p>9. <i>Candida spp</i></p> <p>10.</p>
Patrón de susceptibilidad en microorganismos gram positivos	Es la susceptibilidad a los antimicrobianos in vitro, mediante un sistema automatizado, en este caso el VITEK.	Cualitativa. Nominal, politémica.	<p>1)Pansensible</p> <p>2)Staphylococcus aureus resistente a la metilina (MRSA)</p> <p>3)Enterococos resistentes a la Vancomicina (VRE)</p> <p>4)Multidrogo resistente (MDR)</p> <p>5)Extremadamente resistente (XDR)</p> <p>6)Pandrogo resistente (PDR)</p>
Patrón de susceptibilidad en microorganismos gram negativos	Es la susceptibilidad a los antimicrobianos in vitro, mediante un sistema automatizado, en este caso el VITEK.	Cualitativa. Nominal, politémica.	<p>1) Pansensible</p> <p>2) Betalactamasa de espectro extendido (BLEE)</p> <p>3) Multidrogo resistente (MDR)</p> <p>4) Productores de carbapenemasas</p>

			5) Extremadamente resistente (XDR) 6) Pandrogo resistente (PDR)
Patrón de susceptibilidad en microorganismos fúngicos	Es la susceptibilidad a los antimicrobianos in vitro, mediante un sistema automatizado, en este caso el VITEK.	Cualitativa. Nominal, politómica.	1) Sensible a azoles 2) Sensible a equinocandinas 3) Sensible a Anfotericina B
Foco infeccioso	Es el sitio de origen de la infección en el paciente, que culminó en choque séptico.	Cualitativa. Nominal, politómica.	1) Abdominal 2) SNC 3) Pulmonar 4) Urinario 5) Torrente Sanguíneo 6) Infección relacionada a catéter venoso central 7) Otro
Ventilación mecánica	Es una estrategia terapéutica que consiste en asistir mecánicamente la ventilación pulmonar espontánea cuando ésta es inexistente o ineficaz para la vida.	Cualitativa. Nominal, dicotómica.	1) Si 2) No
Tratamiento establecido para microorganismos gram positivos	Es el plan de tratamiento establecido en el paciente ante la identificación del foco infeccioso.	Cualitativa. Nominal, politómica.	1) Cefalosporinas de 1ra generación 2) Clindamicina 3) Cefotaxima/Ceftriaxona 4) Cefepime 5) Vancomicina 6) Linezolid
Tratamiento establecido para microorganismos gram negativos	Es el plan de tratamiento establecido en el paciente ante la identificación del foco infeccioso.	Cualitativa. Nominal, politómica.	1) Cefalosporinas de 3ra generación 2) Cefepime 3) Piperacilina/Tazobactam 4) Quinolona

			5) Trimetoprim/sulfamet oxazol 6) Carbapenemico 7) Colistimetato
Tratamiento establecido para microorganismos fúngicos	Es el plan de tratamiento establecido en el paciente ante la identificación del foco infeccioso.	Cualitativa. Nominal, politémica.	1) Fluconazol 2) Caspofungina 3) Anfotericina B
Duración del tratamiento	Es el número de días con el tratamiento establecido para el foco infeccioso identificado.	Cuantitativa. Razón, discreta.	Número de días con el tratamiento establecido
Tratamiento adyuvante	Inmunoglobulina G humana: Inmunoglobulinas policlonales de origen plasmático.	Cualitativa. Nominal, dicotómica.	1) Sí 2) No
Desenlace	Es la evolución clínica del paciente hemato-oncológico con choque séptico, que culminó con defunción o mejoría.	Cualitativa. Nominal, dicotómica.	1) Defunción 2) Mejoría

9.8. Instrumento de medición.

El formato de recolección de datos (cuestionario) será una hoja elaborada que contendrá los siguientes apartados y que se anexa al final de este documento:

- Fecha.
- Folio.
- Nombre del paciente.
- Variables sociodemográficas: edad y sexo.
- Condiciones clínicas: Diagnóstico de base, fase de quimioterapia, periodo de presentación, foco infeccioso identificado.
- Microorganismo aislado en cultivo.
- Tratamiento establecido y duración.
- Desenlace del paciente con choque séptico.

9.9. Plan general de trabajo.

Posterior a la revisión y registro del protocolo en el Comité Local de Investigación correspondiente, se identificarán aquellos pacientes hemato-oncológicos que hayan sido atendidos en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del año 2018 a 2020 y que cumplan con los criterios de inclusión descritos previamente, para la revisión del expediente clínico de cada paciente.

Se obtendrá información sobre variables sociodemográficas, diagnóstico de base, fase de quimioterapia, periodo de presentación, foco infeccioso identificado, microorganismo aislado en cultivo, tratamiento establecido, duración y desenlace del paciente. Todo lo anterior será registrado en el formato de recolección de información descrito previamente y que se anexa al final de este documento.

Debido a que es un estudio basado únicamente en la revisión de expedientes clínicos de pacientes atendidos en el hospital con anterioridad, no será necesaria la utilización de un consentimiento informado, ya que es considerada una investigación sin riesgo, de acuerdo a la Ley General de Salud en materia de investigación.

Posterior a la recolección de datos, estos se registrarán en un documento en Excel que se creará, para posteriormente analizarlos por medio del paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 24 y obtener los resultados que respondan a los objetivos planteados con anterioridad.

Se revisarán y analizarán los resultados obtenidos con el resto de los investigadores, se redactarán los resultados, se elaborarán las tablas y gráficas conforme a los objetivos del proyecto, y se buscarán los artículos de investigación para la elaboración del apartado de discusión que permitirá el contraste del presente proyecto con lo establecido en la literatura disponible y de esta forma poder emitir conclusiones.

9.10. Análisis estadístico.

Los datos se registrarán en un documento en Excel que se creará, para posteriormente analizarlos con el paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 24.

Dentro del análisis estadístico se obtendrán para las variables cualitativas frecuencias simples y proporciones (porcentajes), y para las variables cuantitativas se obtendrán medida de tendencia central y medida de dispersión. Estos valores se visualizarán en gráficas de sectores, gráficas de barras o histogramas según corresponda.

9.11. Aspectos éticos.

Con base en la Declaración de Helsinki de la 64ª Asamblea General de la Asociación Médica Mundial del año 2013, este estudio no afecta los derechos humanos, ni las normas éticas y de salud en materia de investigación, por lo tanto, no se comprometen la integridad física, moral o emocional de las personas incluidas en el proyecto.

De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación en salud, artículo 17, fracción I, se considera esta investigación en la categoría sin riesgo, ya que se únicamente se revisarán los expedientes clínicos de pacientes hemato-oncológicos atendidos en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del año 2018 a 2020.

I.- Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

9.12. Recursos, financiamiento y factibilidad.

Recursos humanos: Comprendidos por dos investigadores. La residente de segundo año de Infectología pediátrica se encargará de la identificación de pacientes hemato-oncológicos atendidos en el hospital de 2018 a 2020 y que cumplan con los criterios de inclusión, realizará el registro de las variables de interés en el formato de recolección de datos, analizará la información y la redacción de la tesis.

Recursos materiales: Se realizará en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”. Como recursos materiales se requerirán hojas blancas, bolígrafos, los expedientes clínicos que serán facilitados por archivo clínico para su consulta, impresora y lap top para el registro de la información, los costos se desglosan de la siguiente manera:

Cantidad	Material a emplear	Costo
1	Paquete de hojas blancas tamaño carta	95.00
2	Bolígrafos	10.00
1	Lap top para captura de información	Sin costo (ya se cuenta con ella)
1	Impresora para impresión de formatos de recolección de información	Sin costo (ya se cuenta con ella)
1	USB	Sin costo (ya se cuenta con ella)
	Total	105.00

Obtención de financiamiento: El protocolo no requerirá financiamiento y los costos que se generen serán cubiertos por la residente.

Factibilidad: Este proyecto de investigación será factible de llevarlo a cabo ya que se cuenta con los recursos humanos y materiales requeridos y el financiamiento por la propia residente. Además, por la cantidad promedio de pacientes hemato-

oncológicos atendidos en el hospital, será factible la obtención del tamaño de muestra propuesto.

9.13. Cronograma de actividades:

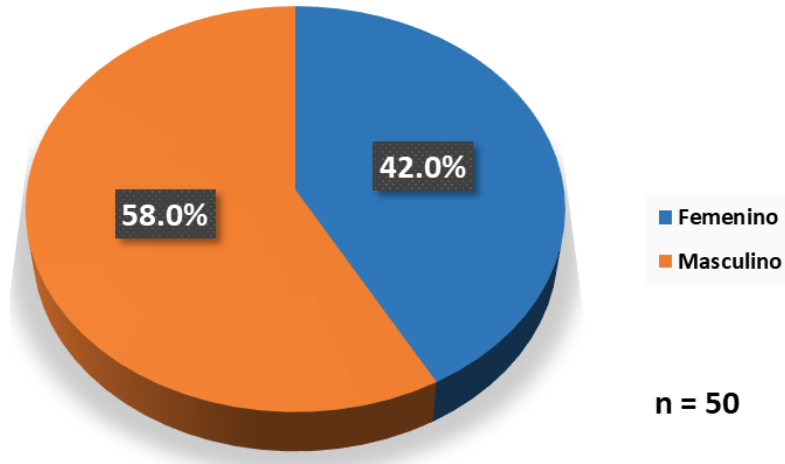
ACTIVIDAD	2021											
	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic
Revisión bibliográfica	■	■	■	■								
Realización del protocolo			■	■	■	■	■					
Revisión y aceptación por comité de investigación								■	■			
Recolección de información									■	■		
Captura de datos									■	■	■	
Análisis de información											■	
Redacción de tesis											■	
Presentación de tesis												■

■ Completo ■ Pendiente

RESULTADOS.

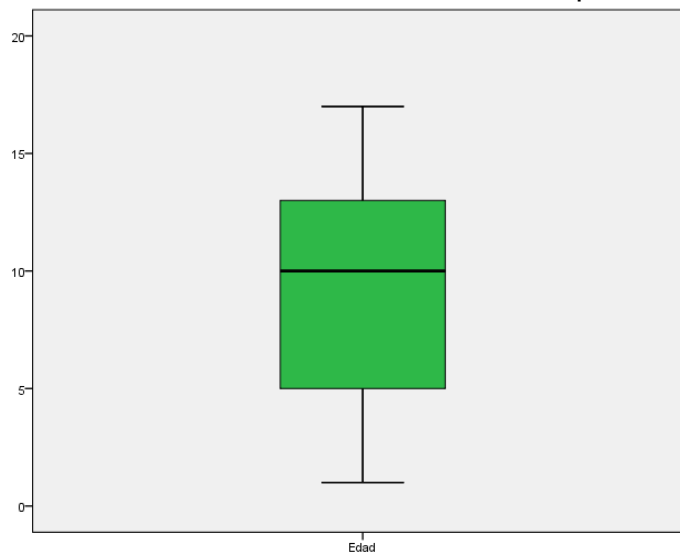
Se analizaron 50 pacientes con choque séptico que cumplieron los criterios de selección establecidos, de los cuales 29 eran del sexo masculino (58%). **(Gráfico 1)**.

Gráfico 1. Distribución de los pacientes de acuerdo con el sexo



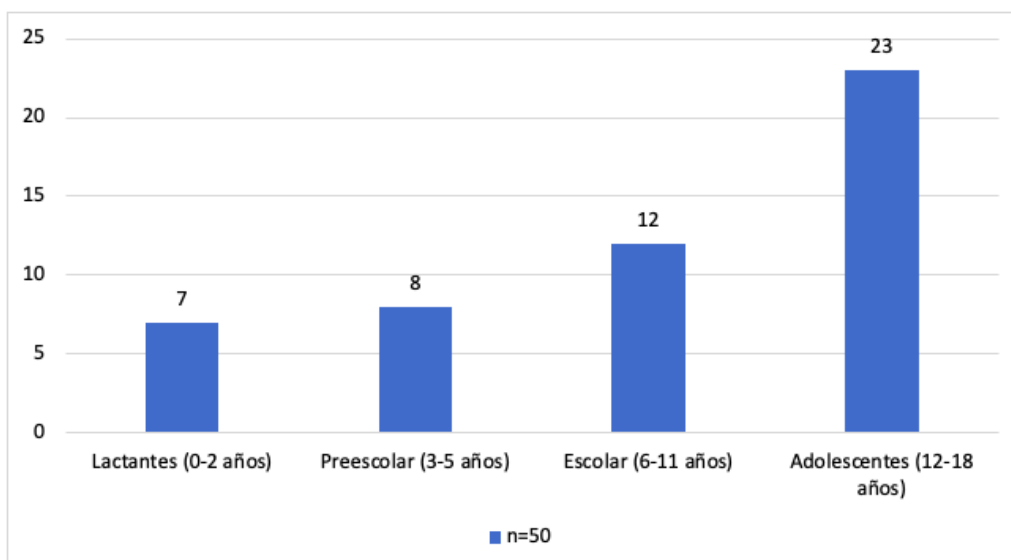
En cuanto a la edad, se observó una mediana de 10 años, rango intercuartil 8, valor mínimo 1 y valor máximo 17 años. **(Gráfico 2)**.

Gráfico 2. Distribución de la edad de los pacientes



Por grupos de edad, se puede observar que predominó el grupo de adolescentes (11-18 años) en 23 pacientes (46%) y el menos frecuente en la muestra analizada fue en los lactantes (0-2 años) en 7 pacientes (14%). **(Gráfico 3)**

Gráfico 3. Distribución de los pacientes por grupos de edad



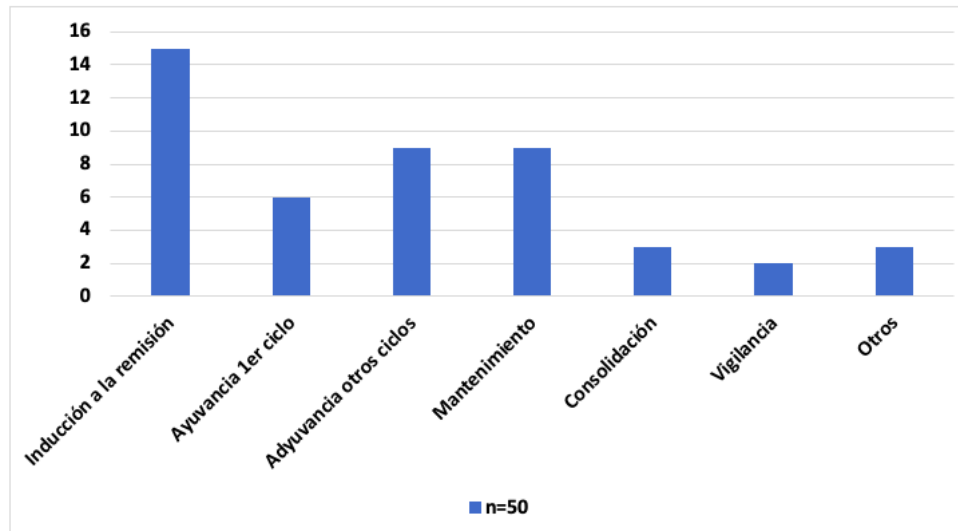
Respecto al diagnóstico oncológico de base, en su mayoría fueron diagnósticos con cáncer hematológico con 29 pacientes (58%) y el resto fue cáncer de órgano sólido (42%). El reportado con mayor frecuencia fue leucemia linfoblástica aguda en 26 pacientes (52%), seguido de sarcoma de Ewing en 6 pacientes (12%), linfoma no Hodgkin en 3 (6%), linfoma de células B, en 3 (6%) y tumor germinal de sistema nervioso central, gonadal o mediastinal en 3 pacientes (6%). **(Tabla 1).**

Tabla 1. Descripción de los diagnósticos oncológicos de base

Diagnóstico oncológico de base	n	%
	50	100
Leucemia linfoblástica aguda	26	52%
Sarcoma de Ewing	6	12%
Linfoma de células T, B o NK	3	6%
Linfoma no Hodgkin	3	6%
Tumor germinal (SNC, mediastinal o gonadal)	3	6%
Leucemia bifenotípica	2	4%
Neuroblastoma	2	4%
Tumor de Willms	2	4%
Leucemia mieloide aguda	1	2%
Hepatoblastoma	1	2%
Teratoma maduro pineal	1	2%

Con respecto a la fase de quimioterapia en que se encontraban, predominaron inducción a remisión y adyuvancia en su primer ciclo con 21 pacientes en total (42%), seguida de la fase de mantenimiento en 9 pacientes (18%) y consolidación (6%). **(Gráfico 4).**

Gráfico 4. Fase de quimioterapia de los pacientes con choque séptico



Se observó que la mayoría de los pacientes presentaron un cuadro de fiebre y neutropenia al momento del choque séptico (62%). Entre los 31 pacientes que presentaron neutropenia, 29 pacientes (93.5%) se observó neutropenia profunda (RAN <100 células/mm³). (**Gráfico 5 y 6**).

Gráfico 5. Distribución de los pacientes con fiebre y neutropenia

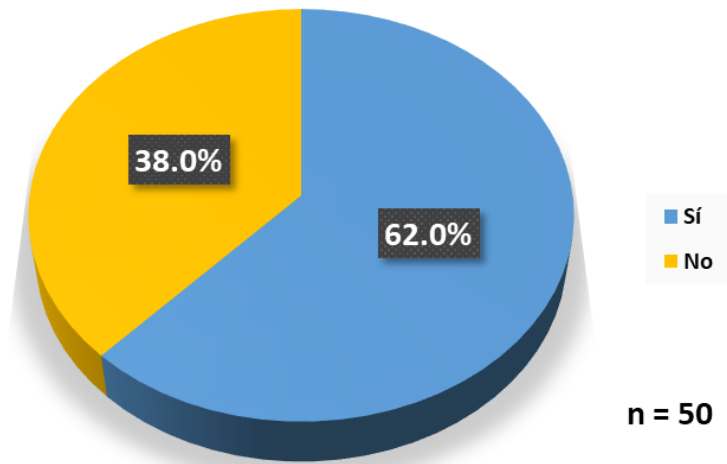
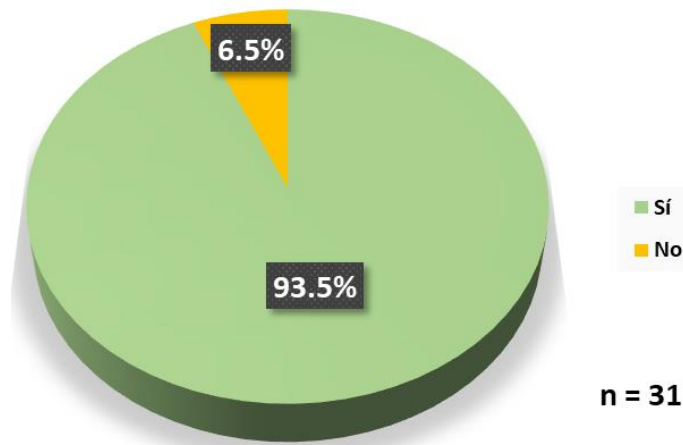


Gráfico 6. Distribución de los pacientes con base en la identificación de neutropenia profunda



Con base en la revisión de los resultados de laboratorio de los pacientes, se observó lo siguiente:

Biometría hemática

Se identificó afectación de todas las líneas celulares lo cual es esperado por el tipo de pacientes abordados, como se puede observar en la descripción cuantitativa y cualitativa de las variables de laboratorio. **(Tabla 2 y 3).**

Tabla 2. Descripción cuantitativa de los valores de laboratorio en la biometría hemática

Biometría hemática	Mínimo	Máximo	Mediana	Rango intercuartil
Leucocitos (mil/mm ³)	10	198,920	340	4,443
Linfocitos (mil/mm ³)	0	154,190	125	488
Neutrófilos (células/mm ³)	0	25,740	50	2,800
Monocitos (mil/mm ³)	0	43,440	20	285
Eosinófilos (mil/mm ³)	0	200	0	10
Basófilos (mil/mm ³)	0	110	0	10
Plaquetas (mil/mm ³)	1,000	451,000	40,500	112,500
Hemoglobina (g/dl)	4.3	13.9	9.8	4.0

Tabla 3. Alteración identificada en los valores de la biometría hemática

Alteración en valores de biometría hemática	n	%
	50	100
Leucocitos	43	86%
Linfocitos	50	100%
Neutrófilos	31	62%
Monocitos	43	86%
Eosinófilos	48	96%
Basófilos	48	96%
Plaquetas	34	68%
Hemoglobina	34	68%

Pruebas de funcionamiento hepático

En general, la mayoría de los pacientes presentó alteración en algún valor de las pruebas de función hepática (78%) al momento del diagnóstico de choque séptico. Las alteraciones se observaron en la bilirrubina total (50%), a expensas de la bilirrubina directa (84%), bilirrubina indirecta (16%), así como alteración en los niveles de AST (56%) y ALT (48%). En la fosfatasa alcalina se observó alteración con menor frecuencia solo en un paciente (2%). En cuanto al lactato deshidrogenasa, solo se obtuvo de 28 pacientes, de los cuales se observó alteración en 11 (39%).

Gráfico 7.

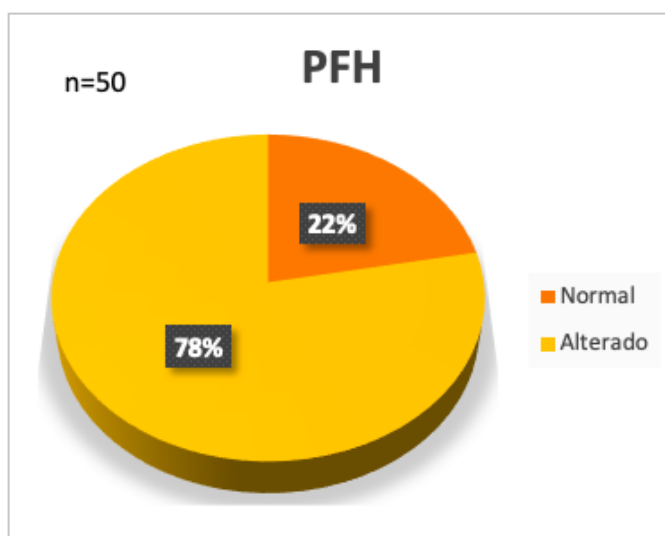


Tabla 4. Descripción cuantitativa de los valores de laboratorio en las pruebas de funcionamiento hepático

Pruebas de funcionamiento hepático	Mínimo	Máximo	Mediana	Rango intercuartil
AST (U/L)	10	2,312	73.5	136
ALT (U/L)	6	1,255	52	95
Lactato deshidrogenasa (U/L)	56	1,671	217	223
Fosfatasa alcalina (U/L)	31	3,091	117.5	134
Bilirrubina total (mg/dl)	0.2	11.4	1.5	2.5
Bilirrubina indirecta (mg/dl)	0.1	3.0	0.7	0.7
Bilirrubina directa (mg/dl)	0.04	8.5	0.7	2.0

Gasometría arterial

Como parte de la gasometría, se observó alteración en los valores de lactato en 36 pacientes (72%). **(Tabla 5).**

Tabla 5. Descripción cuantitativa de los valores de lactato

Gasometría arterial	Mínimo	Máximo	Mediana	Rango intercuartil
Lactato (mmol/L)	0.5	17	3.4	5.2

Biomarcadores inflamatorios

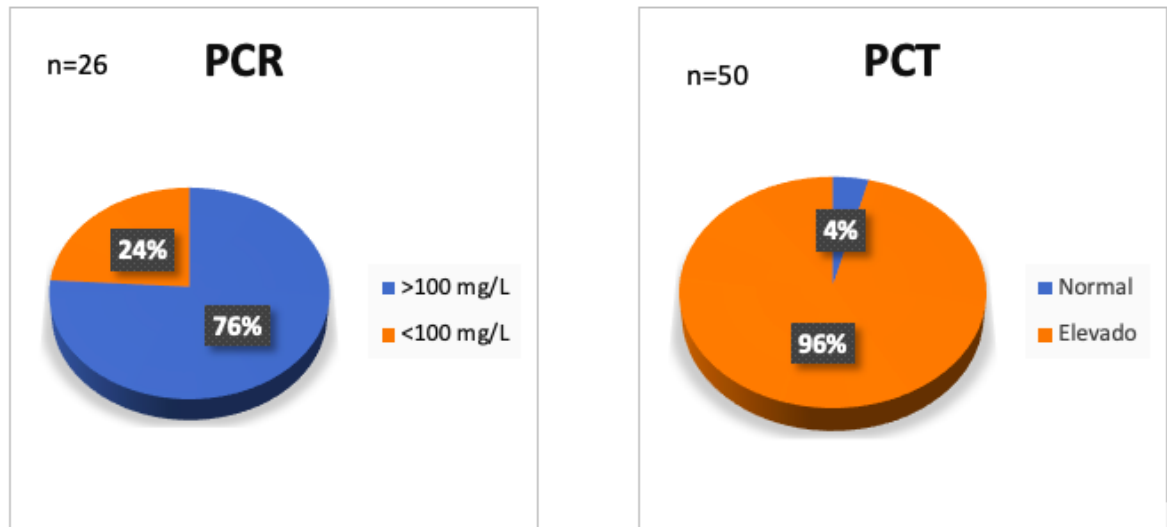
Con respecto a los biomarcadores, en casi la mitad de los pacientes no contaba con resultado de PCR (48%), en los que sí se reportó, en el 100% se documentaron valores elevados y el 76.9% presentó un valor arriba de 100 mg/L.

Todos los pacientes tenían resultado de PCT encontrando valores elevados de este biomarcador en 48 pacientes (96%). **(Tabla 6 y Gráfico 8).**

Tabla 6. Descripción cuantitativa de los valores de laboratorio en los biomarcadores inflamatorios

Biomarcadores inflamatorios	Mínimo	Máximo	Mediana	Rango intercuartil
Proteína C reactiva (mg/L)	14.2	396	191	176.7
Procalcitonina (ng/ml)	0.41	346	22.3	34.9

Gráfico 8.



Tiempos de coagulación

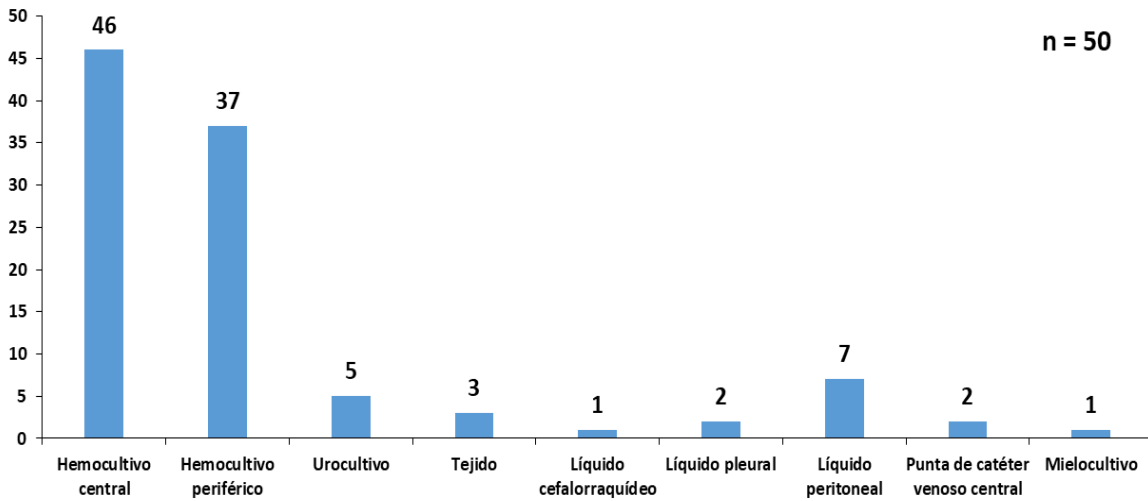
Se observaron alteraciones significativas en los valores de TP, TTP o INR en un 80%, como se puede observar en la mediana obtenida para las 3 variables con 16.4 segundos, 40.5 segundos y 1.5 respectivamente. **(Tabla 7).**

Tabla 7. Descripción cuantitativa de los valores de laboratorio en los tiempos de coagulación

Tiempos de coagulación	Mínimo	Máximo	Mediana	Rango intercuartil
TP (seg)	11.1	51	16.7	6.0
TTP (seg)	23	180	41.4	26.6
INR	0.90	4.87	1.50	0.49

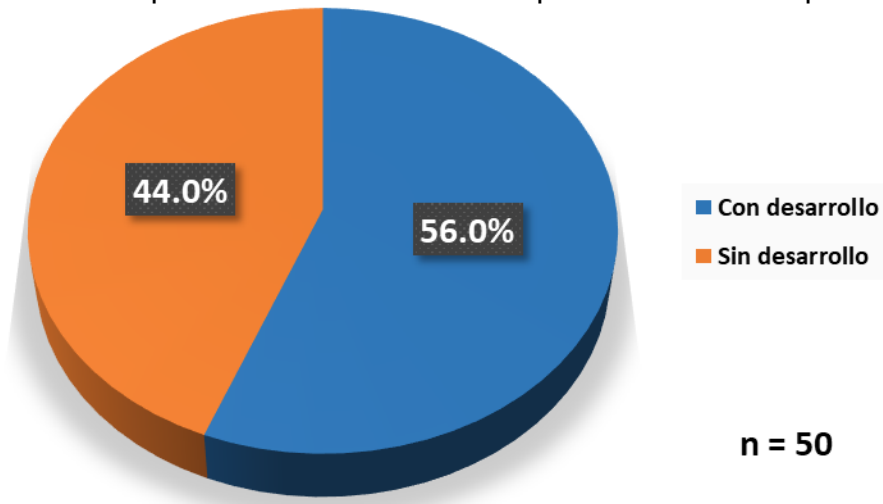
En el rubro del laboratorio de bacteriología se obtuvo muestra para hemocultivo central en 46 pacientes (92%), hemocultivo periférico en 37 pacientes (74%), cultivo de líquido peritoneal en 7 (14%) y urocultivo en 5 (10%). **(Gráfico 9).**

Gráfico 9. Tipo de cultivo recolectado en los pacientes con choque séptico



El resultado obtenido mediante los cultivos solicitados fue crecimiento de microorganismos determinados en 28 pacientes (56%), mientras que en 22 no se identificó aislamiento (44%). **(Gráfico 10).**

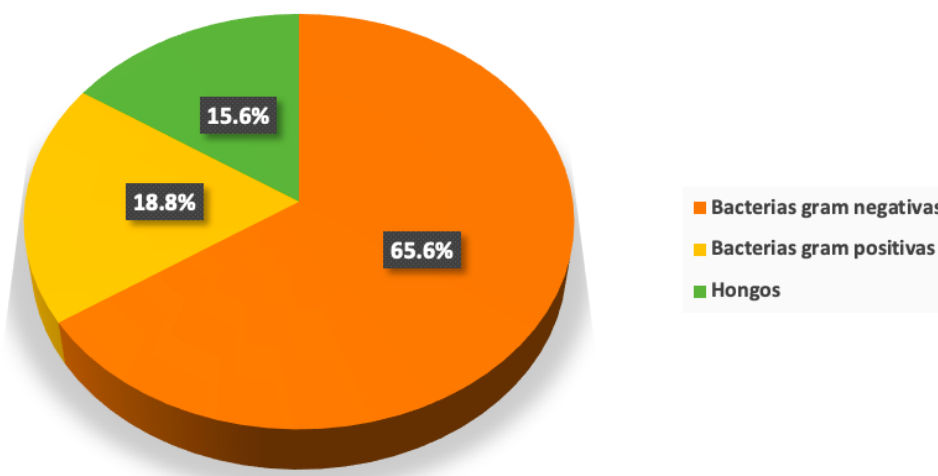
Gráfico 10. Reporte de los cultivos de los pacientes con choque séptico



De los 28 pacientes en quienes se identificó desarrollo de algún microorganismo, 4 pacientes se identificaron 2 microorganismos al mismo tiempo en el evento del choque séptico, que sí estaban relacionados al diagnóstico, dando un total de 32 microorganismos aislados. Se registraron 21 (65.6%) bacterias gram negativas, 6 (18.8%) bacterias gram positivas y 5 (15.6%) fueron identificados hongos. **(Gráfico 11).**

Gráfico 11. Tipo de microorganismo identificado en los cultivos con desarrollo

n=32



De los microorganismos identificados, los reportados con mayor frecuencia fueron *E. coli* en 7 pacientes (21.9%), *P. aeruginosa* en 6 pacientes (18.8%) y *Candida spp* en 5 pacientes (15.7%). **(Tabla 8).**

Tabla 8. Microorganismos identificados en los cultivos de los pacientes con choque séptico

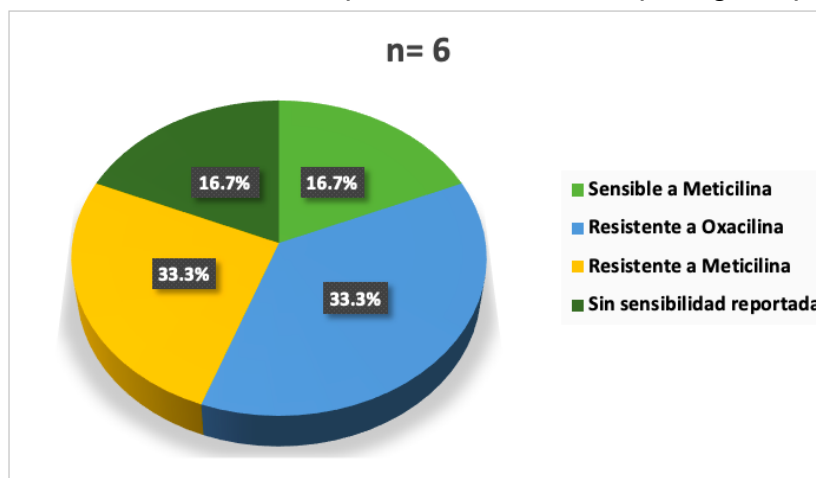
Microorganismo	n	%
	32	100
<i>E. coli</i>	7	21.9%
<i>P. aeruginosa</i>	6	18.8%
<i>Candida spp</i>	5	15.7%
<i>K. pneumoniae</i>	3	9.4%
<i>S. aureus</i>	3	9.4%
<i>S. epidermidis</i>	2	6.2%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	3.1%
<i>Acinetobacter junii</i>	1	3.1%
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1	3.1%
<i>P. stutzeri</i>	1	3.1%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	3.1%
<i>Micrococcus Luteus</i>	1	3.1%

Se determinó que en la mayoría de los cultivos solo hubo crecimiento de un solo microorganismo (85.7%), mientras que en 4 pacientes (14.3%) hubo crecimiento de 2 microorganismos.

Se identificó el patrón de susceptibilidad para bacterias gram positivas, bacterias gram negativas y hongos mediante técnicas automatizadas (VITEK 2).

Para los 6 pacientes con desarrollo de bacterias gram positivas, se identificó 1 caso de septicemia por *S. aureus* sensible a meticilina, 2 casos de infección por *S. epidermidis* oxacilino/meticilino resistente, 2 casos de infección por *S. aureus* resistente a meticilina/oxacilina y 1 caso de *Micrococcus luteus* no reportada la sensibilidad por el laboratorio. (Gráfico 12).

Gráfico 12. Patrón de susceptibilidad observado para gram positivo



Se identificaron en 19 pacientes aislamientos de bacterias gram negativas, de los cuales 2 pacientes tenían 2 diferentes bacterias gram negativas, dando un total de 21 bacterias gram negativas, de las cuales se reportaron:

***Pseudomonas aeruginosa*: (n=5)** sensible a cefalosporinas 3ra generación con acción antipseudomonas (ceftazidima), cefalosporina de 4ta generación, carbapenémicos, quinolonas y aminoglucósidos. Se evidenció un caso extremadamente resistente (XDR) (n=1), sensible a Colistina únicamente.

***Pseudomonas stutzeri*: (n=1)** sensible a cefalosporina de 4ta generación, ureidopenicilina, carbapenémicos, quinolonas y aminoglucósidos.

***Acinetobacter baumannii*: (n=1)** sensible a ampicilina/sulbactam, ureidopenicilina, cefalosporinas de 3ra y 4ta generación, quinolonas, aminoglucósidos, tetraciclina y carbapenémicos.

***Acinetobacter junii*: (n=1)** sensible a ampicilina/sulbactam, cefalosporinas de 3ra y 4ta generación, quinolonas, aminoglucósidos, tetraciclina y carbapenémicos.

***Acinetobacter lwoffii*: (n=1)** sensible a ampicilina/sulbactam, ureidopenicilina, cefalosporinas de 3ra y 4ta generación, quinolonas, aminoglucósidos, tetraciclina y carbapenémicos.

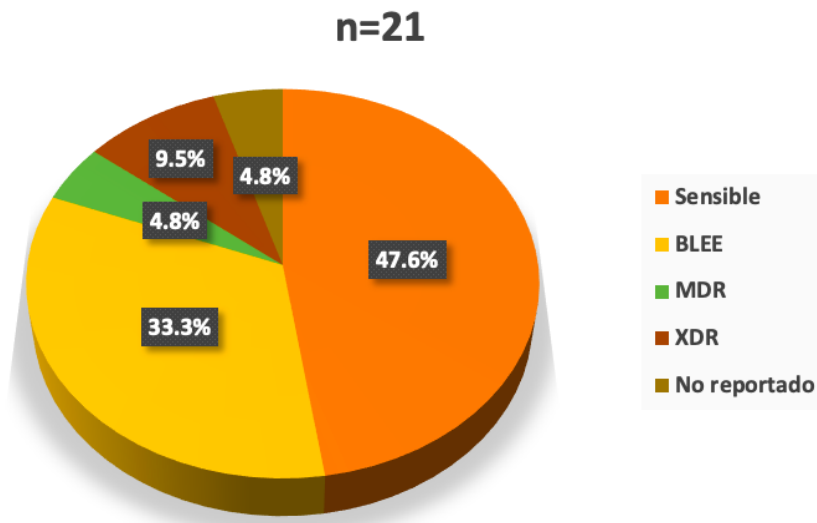
***E. coli*: (n=1)**, sensible a cefalosporinas de 1ra, 2da, 3ra y 4ta generación, quinolonas, aminoglucósidos y carbapenémicos. (n=5) con betalactamasa de espectro extendido (BLEE), sensible a carbapenémico y a quinolona. (n=1) un caso extremadamente resistente (XDR), sensible a Colistina únicamente.

***Klebsiella pneumoniae*: (n=2)** con betalactamasa de espectro extendido (BLEE), sensible a carbapenémico, tetraciclina y a quinolona. (n=1) el laboratorio no reportó sensibilidad.

***Stenotrophomonas maltophilia*: (n=1)** multidrogo resistente (MDR), sensible a trimetoprim/sulfametoxazol y a levofloxacino.

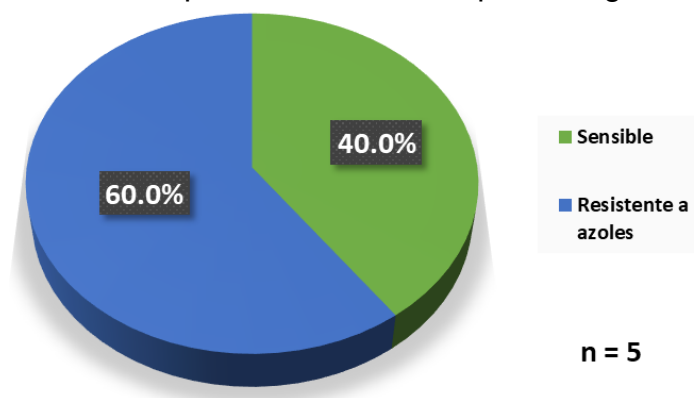
De las bacterias gram negativas mencionadas anteriormente, se identificaron 7 (33.3%) bacterias gram negativas con betalactamasa de espectro extendido (BLEE); 1 caso (4.8%) multidrogo resistente (MDR), y 2 casos (9.5%) extremadamente resistente (XDR), los cuales se muestran en el siguiente gráfico (Gráfico 13).

Gráfico 13. Patrón de susceptibilidad observado para gram negativo



En los 5 pacientes con desarrollo de hongos, se identificaron 3 casos con *C. tropicalis* resistente a azoles (fluconazol y voriconazol), 1 caso de *C. tropicalis* sensible y 1 caso de *C. albicans* sensible). (Gráfico 14).

Gráfico 14. Patrón de susceptibilidad observado para hongos



Con respecto al foco de infección, se pudo identificar en 44 de los pacientes (88%), de los cuales en 6 de ellos se observó la presencia de 2 sitios infecciosos (13.6%); dando un total de 50 focos infecciosos identificados. En mayor frecuencia fue foco abdominal en 44% e infección relacionada a catéter venoso central en 24%. **(Tabla 9 y 10).**

Tabla 9. Foco de infección identificado en los pacientes con choque séptico

Total de focos de infección identificados	n	%
	50 sitios totales	100
Abdominal	22	44%
Infección relacionada a CVC	12	24%
Infección de piel y tejidos blandos	6	12%
Pulmonar	5	10%
Torrente sanguíneo	4	8%
Otro	1	2%

Tabla 10. División de 1 o 2 focos de infección identificados en los pacientes con choque séptico

No. de sitios de infección identificados en los pacientes	n	%
	44 pacientes	100
1 solo sitio infeccioso		
Abdominal	20	45.4%
Infección relacionada a CVC	10	22.7%
Pulmonar	3	6.8%
Infección de piel y tejidos blandos	3	6.8%
Torrente sanguíneo	2	4.5%
2 sitios infecciosos		
Abdominal + infección de piel y tejidos blandos	1	2.3%
Abdominal + infección de piel y tejidos blandos	1	2.3%
Infección del torrente sanguíneo + pulmonar	1	2.3%
Infección del torrente sanguíneo + otro	1	2.3%
Infección relacionada a CVC + infección de piel y tejidos blandos	1	2.3%
Infección relacionada a CVC + pulmonar	1	2.3%

En cuanto al tratamiento instalado en los pacientes con choque séptico, se utilizó ventilación mecánica en 40 pacientes (80%); en cuanto a la terapia adyuvante en choque séptico refractario con inmunoglobulina G humana, solo se utilizó en 16 pacientes (32%).

En cuanto al tratamiento antibiótico empírico de forma inicial a los pacientes, de forma general se observó que los utilizados con mayor frecuencia fue meropenem en 44 pacientes (88%) y vancomicina en 36 (72%) ante la sospecha de infección bacteriana; asimismo se utilizó cobertura antifúngica de manera empírica con fluconazol o caspofungina en el 2% de los casos respectivamente. **(Tabla 11).**

Tabla 11. Tratamiento inicial utilizado en los pacientes con choque séptico

Tratamiento Inicial	n	%
	50	100
Meropenem	42	84%
Vancomicina	36	72%
Cefepime	4	8%
Amikacina	3	6%
Imipenem	2	4%
Piperacilina/Tazobactam	1	2%
Fluconazol	1	2%
TMP-SMX	1	2%
Caspofungina	1	2%
Otro	3	6%

Dentro de la terapia inicial, los antibióticos fueron utilizados en monoterapia en 9 pacientes (18%), pero en su mayoría se utilizó la combinación de 2 antimicrobianos (72%). Además en 4 pacientes se indicó el uso de 1 o 2 antibióticos en combinación con el uso de antiviral o antifúngico, considerando las características clínicas de base de los pacientes y la sospecha de algún microorganismo causante del choque séptico. Dentro de los antibióticos utilizados en monoterapia, el más empleado fue meropenem en 6 pacientes (12%); en los que emplearon combinación de antimicrobianos, la más común fue meropenem-vancomicina en 30 pacientes (60%); la combinación de 3 antimicrobianos puramente se observó en 1 paciente y fue meropenem-vancomicina-trimetoprim con sulfametoxazol. **(Tabla 12 y 13).**

Tabla 12. Número de medicamentos utilizados en el tratamiento inicial

No. De medicamentos utilizados en terapia inicial	n	%
	50	100
1 antibiótico	9	18%
2 antibióticos	36	72%
3 antibióticos	1	2%
Antibiótico y/o antiviral	2	4%
Antibiótico y antifúngico	2	4%

Tabla 13. Tratamiento inicial utilizado en monoterapia o combinación de medicamentos

Tratamiento inicial	n	%
	50	100
1 antibiótico		
Meropenem	6	12%
Piperacilina/Tazobactam	2	4%
Imipenem	1	2%
2 antibióticos		
Meropenem-Vancomicina	30	60%
Cefepime-Amikacina	2	4%
Meropenem-Amikacina	1	2%
Cefepime-Metronidazol	1	2%
Cefepime-Vancomicina	1	2%
Imipenem-Vancomicina	1	2%
3 antibióticos		
Meropenem-Vancomicina-TMP/SMX	1	2%
Antibiótico y/o antiviral		
Meropenem-Vancomicina-Oseltamivir	1	2%
Aciclovir	1	2%
Antibiótico y antifúngico		
Meropenem-Vancomicina-Fluconazol	1	2%
Meropenem-Vancomicina-Caspofungina	1	2%

Posterior a la consideración de las características clínicas y resultados de laboratorio, en cuanto al tratamiento definitivo utilizado en los pacientes, se observó para los 6 casos con desarrollo de bacterias gram positivas, que el medicamento empleado con más frecuencia fue vancomicina en 5 pacientes (83.3%). **(Tabla 14)**. Además todos obtenidos en hemocultivos, que se describen a continuación:

Un hemocultivo ya sea central o periférico en infección del torrente sanguíneo (3 pacientes), un hemocultivo que se desconoce sitio tomado, por dehiscencia de herida quirúrgica abdominal (1 paciente), 2 hemocultivos centrales en infección de piel y tejidos blandos (1 paciente), hemocultivo central en probable colitis neutropénica (1 paciente).

Tabla 14. Tratamiento definitivo establecido para bacterias gram positivas

Tratamiento definitivo establecido para gram positivo	n	%
	6	100
Vancomicina	5	83.3%
Linezolid	1	16.7%

Para los 19 casos con aislamientos de bacterias gram negativas, el medicamento más empleado fue meropenem en 18 pacientes (94.7%). **(Tabla 15)**. En la mayoría de los casos se utilizó como monoterapia meropenem (73.7%) o cefepime (5.3%), y en 4 pacientes (21.1%) se utilizó la combinación de antimicrobianos como meropenem-colistimetato (10.5%), meropenem-trimetoprim con sulfametoxazol (5.3%) y meropenem con piperacilina/tazobactam (5.3%).

Tabla 15. Tratamiento definitivo establecido para bacterias gram negativas

Tratamiento definitivo establecido para bacterias gram negativas	n	%
	19	100
Meropenem	14	73.7%
Meropenem + Colistimetato	2	10.5%
Cefepime	1	5.3%
Meropenem + TMP/SMX	1	5.3%
Meropenem + Piperacilina/Tazobactam	1	5.3%

Y en cuanto a los 5 casos en que se identificaron agentes fúngicos, el medicamento mayormente utilizado fue caspofungina en 4 pacientes (80%). En 2 de los pacientes (40%) se utilizó como monoterapia caspofungina y un paciente con fluconazol (20%), y en 2 pacientes (40%) se utilizó la combinación de antifúngicos como caspofungina-anfotericina B. **(Tabla 16)**.

Tabla 16. Tratamiento definitivo establecido para hongos

Tratamiento definitivo establecido para hongos	n
	5
Fluconazol	1
Caspofungina	2
Caspofungina + Anfotericina B	2

En los 22 pacientes en quienes no se identificó crecimiento de algún microorganismo en los cultivos, de forma general, la terapéutica empleada con mayor frecuencia fue con doble esquema antibiótico, Meropenem-Vancomicina en 8 pacientes (36.4%), seguido de Meropenem - Vancomicina - Piperacilina / Tazobactam y Meropenem-Vancomicina-Piperacilina/Tazobactam-Caspofungina en 2 pacientes respectivamente (9.1%). **(Tabla 17)**.

Dentro del tratamiento establecido, los antibióticos fueron utilizados en monoterapia en 3 pacientes (13.6%), pero en su mayoría se utilizó la combinación de 2 antimicrobianos (50%). Además en 5 pacientes (22.7%) se indicó el uso de 2 o 3 antibióticos en combinación con el uso antifúngico, considerando las características clínicas de los pacientes y la sospecha de algún foco de infección. Dentro de los antibióticos utilizados en monoterapia, se emplearon imipenem, meropenem o

piperacilina-tazobactam en 1 paciente cada uno respectivamente; en los que emplearon combinación de antimicrobianos, la más común fue meropenem-vancomicina en 8 pacientes (36.4%); la combinación de 3 antimicrobianos puramente se observó en 3 pacientes (13.6%) y la combinación de antimicrobiano con antifúngico en 5 pacientes (22.8%) (**Tabla 17**).

Tabla 17. Tratamiento definitivo utilizado en monoterapia o combinación de medicamentos en pacientes sin aislamiento en cultivo

No. De medicamentos utilizados sin aislamiento en cultivo	n	%
	22	100
1 antibiótico	3	13.6%
2 antibióticos	11	50%
3 antibióticos	3	13.6%
Antibiótico y antifúngico	5	22.8%
1 antibiótico		
Meropenem	1	4.5%
Piperacilina/Tazobactam	1	4.5%
Imipenem	1	4.5%
2 antibióticos		
Meropenem-Vancomicina	8	36.4%
Imipenem-Vancomicina	1	4.5%
Piperacilina/Tazobactam-Vancomicina	1	4.5%
Meropenem-TMP-SMX	1	4.5%
3 antibióticos		
Meropenem-Vancomicina-Piperacilina/Tazobactam	2	9.1%
Cefepime-Vancomicina-TMPX-SMX	1	4.5%
Antibiótico y antifúngico		
Meropenem-Vancomicina-Fluconazol	1	4.5%
Meropenem-Vancomicina-Voriconazol	1	4.5%
Meropenem-Vancomicina-Piperacilina/Tazobactam-Caspofungina	2	9.1%
Meropenem-Vancomicina-Anfotericina B	1	4.5%

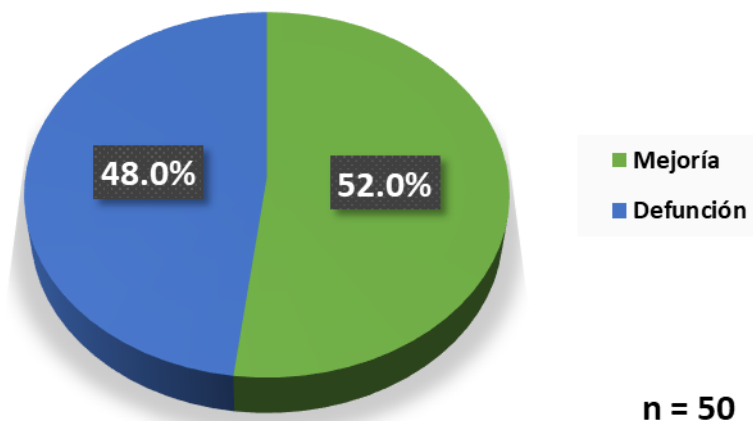
En cuanto a la duración de los tratamientos establecidos por tipo de antibiótico o antifúngico, los medicamentos que fueron administrados durante un periodo más prolongado de tiempo son los carbapenémicos con mediana de 12.5 días, vancomicina con mediana de 10 y regímenes de tratamiento que se prolongaron hasta 38 días, caspofungina con mediana de 14 y un máximo de 38 días, y anfotericina B con mediana de 10 días y un máximo de 26 días. (**Tabla 18**)

Tabla 18. Descripción cuantitativa de la duración de los medicamentos utilizados en los pacientes con choque séptico

Medicamento	Mínimo (días)	Máximo (días)	Mediana (días)	Rango intercuartil (días)
Carbapenemicos	1	38	12.5	11
Vancomicina	1	38	10	10
Cefepime	7	17	14	0
TMP-SMX	3	21	10	11
Piperacilina-Tazobactam	1	14	10	5
Linezolid	3	5	4	0
Quinolonas	1	10	10	0
Colistimetato	1	14	7.5	0
Caspofungina	6	28	14	11
Anfotericina B	4	26	10	7
Fluconazol	2	7	4.5	0
Otro	1	10	5.5	8

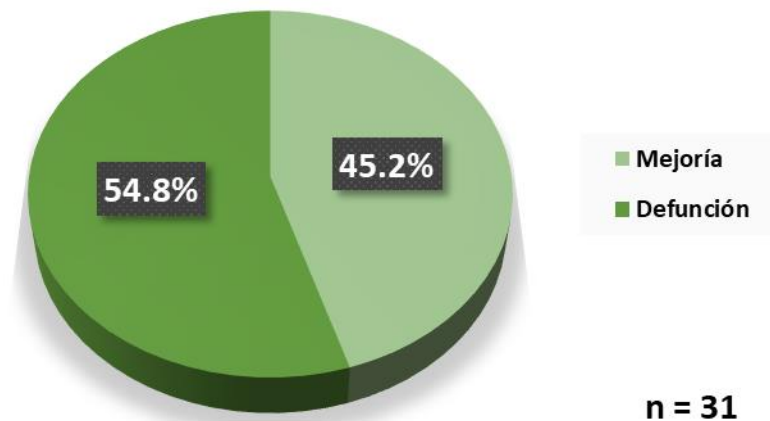
Por último, en cuanto al desenlace de los pacientes con choque séptico, 24 fallecieron (48%) y el resto presentó mejoría del choque (52%). **(Gráfico 15).**

Gráfico 15. Desenlace de los pacientes con choque séptico



Y específicamente enfocado a los 31 pacientes reportados con fiebre y neutropenia, se identificó que 17 fallecieron, dando una tasa de letalidad de los pacientes con fiebre y neutropenia que presentan choque séptico del 54.8%. **(Gráfico 16).**

Gráfico 16. Desenlace en los pacientes con fiebre y neutropenia



DISCUSIÓN.

El choque séptico representa un problema de salud pública, en particular en los pacientes inmunocomprometidos, se asocia con una alta mortalidad, elevados gastos de atención médica, estancias intrahospitalarias prolongadas y desarrollo secuelas a largo plazo derivados de este proceso infeccioso, disminuyendo aún más su calidad de vida. Entre los pacientes pediátricos que presentan inmunocompromiso, se hace énfasis en los pacientes oncológicos, ya que su probabilidad de cursar con sepsis es 10 veces más alta en comparación con niños sanos. Esto se debe a las alteraciones propias de la inmunidad celular y humoral secundaria a la quimioterapia y/o radioterapia que forman parte de su tratamiento.⁵

Se han realizado estudios de investigación con la finalidad de determinar la etiología infecciosa y mortalidad en los pacientes con choque séptico, algunos realizados entre población previamente sana y en pacientes con algún grado de inmunocompromiso.

Hartman y cols, reportaron que la incidencia de choque séptico tuvo una distribución similar en cuanto al sexo y con respecto a la edad, la incidencia fue mayor entre los adolescentes con 30%,^{8,9} hallazgo que es consistente con lo observado en nuestro estudio, ya que el grupo predominante en los pacientes con choque séptico fue de 12 a 18 años en 23 pacientes (46%) y existió una mayor proporción de pacientes del sexo masculino comparado con el femenino, pero fue una diferencia menor.

Chaves y colaboradores, en un estudio retrospectivo realizado en Colombia, reportaron que la incidencia de choque séptico en pacientes hemato-oncológicos fue mayor si tenían diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda con un 53.2%.¹⁰ En nuestro estudio, el diagnóstico hemato-oncológico más frecuente es similar con lo

reportado en la literatura, ya que la leucemia linfoblástica aguda fue el diagnóstico de base identificado en 52% de los pacientes.

En este mismo estudio identificaron la presencia de fiebre y neutropenia en 27% de los pacientes, y de estos el 84% a su ingreso cursaron con neutropenia profunda (<100 cel/mm³).¹⁰ Nuestros hallazgos, difieren con lo reportado previamente, identificando fiebre y neutropenia en 62% de los pacientes, y de estos la mayoría con neutropenia profunda en 93.5%, incrementando el riesgo de adquirir y desarrollar infecciones severas.

En cuanto a los parámetros de laboratorio en los pacientes con choque séptico, algunos autores hacen especial énfasis en las alteraciones en los biomarcadores inflamatorios,⁴² ya que de acuerdo con Gauer y cols, los niveles de procalcitonina, tienen una relación estadísticamente significativa con la gravedad del choque séptico,²⁷ Alegría y cols, resaltan también la importancia de mantener en monitoreo las enzimas hepáticas y los tiempos de coagulación, ya que su alteración está relacionada con mayor riesgo de complicaciones propias del choque séptico.²⁴ En nuestro estudio, al analizar los parámetros de laboratorio, se detectaron alteraciones significativas, principalmente en el hemograma, como pancitopenia, en particular la neutropenia que presentaron nuestros pacientes en 62% al debutar con choque séptico.

Otras alteraciones fueron en las pruebas de función hepática, la mayoría de los pacientes presentó elevación significativa en algún valor de estas en un 78%, al momento del diagnóstico del choque séptico, lo que nos habla de mal pronóstico; notamos que de todas las pruebas de función hepática, se omitía la toma de lactato deshidrogenasa en la mayoría de estos pacientes, la cual es importante para valorar pronóstico.

De acuerdo a “Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children”, es frecuente encontrar estas alteraciones ya que en el choque séptico hay disfunción hepática y esta se presenta en el periodo inmediato; esta disfunción frecuentemente conduce a una coagulación intravascular diseminada entre otras complicaciones.⁵

Según “Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children”, los niveles de lactato en sangre proporcionan un valioso marcador indirecto de hipoperfusión tisular y nos proporcionan un sustituto cuantificable de la hipoxia tisular, en nuestro estudio se encontró que la mayoría también presentó al momento del diagnóstico hiperlactatemia, en un 72%, el cual es un predictor de mortalidad importante, siendo similar con lo reportado en la literatura.

En el caso de los biomarcadores inflamatorios, en los que sí se solicitó PCR (26 pacientes), el 100% se documentó valores elevados y el 76.9% presentó un valor arriba de 100 mg/L. Cabe resaltar que la PCR apoya el diagnóstico temprano de

sepsis con valores entre 5 y 10 mg/dL, como nos comenta Londoño y colaboradores, por lo cual sería de gran importancia la toma de este biomarcador en nuestros pacientes cuando llegan desde admisión continua.⁴⁹

Todos los pacientes tenían resultado de PCT encontrando valores elevados de este biomarcador en 48 pacientes (96%), con una mediana importante de 22.3 ng/ml lo que sugiere que la mayoría tenía una probable etiología bacteriana. De las 24 defunciones en nuestro estudio, un 91.6% tenía la PCT arriba o igual a 10 ng/ml, lo que nos traduce la gravedad de los pacientes en el choque séptico a su llegada a UTIP, como Gauer y colaboradores comentan. Además el valor de la PCT es importante ya que si no disminuye los niveles séricos en al menos un 80% en 72 horas se asocia con una mayor mortalidad en estos pacientes.²⁷

En cuanto a los tiempos de coagulación, el 80% presentó elevación en alguno de los parámetros (TP, TTP o INR), esto se explica como nos comenta Marcel Levi y colaboradores, ya que casi siempre en el choque séptico se asocia con alteraciones de la coagulación y van desde prolongación leve en los tiempos de coagulación hasta la coagulación intravascular diseminada (CID), que se manifiesta por trombosis microvascular generalizada en pequeños y medianos vasos, además de hemorragia profusa simultánea en varios sitios.⁵⁰

De los 50 pacientes, se identificó en su mayoría algún foco infeccioso (44 pacientes). El foco de infección identificado con mayor frecuencia fue de origen abdominal, en 22 pacientes, predominando en 16 pacientes la colitis neutropénica; seguido de infección relacionada a catéter venoso central en 12 pacientes. En cuanto a terapia complementaria del choque séptico, el 80% ameritó ventilación mecánica y terapia adyuvante con Inmunoglobulina G humana en 32%.

Con respecto al aislamiento de microorganismos en los cultivos solicitados, Chaves y cols reportan predominio de bacterias gram negativas (56.9%) con mayor frecuencia de aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* (32.4%); seguido de bacterias gram positivas (31.0%) los más importantes como *S. aureus* y *S. epidermidis* y en tercer lugar hongos (12.1%) (*Candida sp.*).¹⁰ En México, Castro y cols, realizaron un estudio de cohorte prospectivo observacional con 94 pacientes hemato-oncológicos con choque séptico, identificando que las fuentes de infección fueron: abdominal (57.3%), respiratoria (35.8%), urinaria (3.6%) y piel y tejidos blandos (1.2%), con reporte positivo en los cultivos en 41 (50%) pacientes.³⁶

Nuestro estudio es concordante con lo reportado por Chaves y Averbuch, ya que identificó aislamiento de microorganismo en 56% de los pacientes, con predominio de bacterias gram negativas (65.6%), seguido de bacterias gram positivas (18.8%) y hongos (15.6%), y específicamente los microorganismos más comunes fueron *E. coli* (21.9%), *P. aeruginosa* (18.8%), *Candida spp* (15.7%), *K. pneumoniae* (9.4%) y *S. aureus* (9.4%). El aislamiento de este tipo de microorganismos concuerda con lo establecido en la literatura, ya que es esperada dicha distribución considerando las

condiciones de base de los pacientes oncológicos, su grado de inmunocompromiso (secundario a la quimioterapia y/o radioterapia) y mayor propensión al desarrollo de infecciones comparado con un paciente pediátrico previamente sano.

También es importante considerar lo referido por Prout y colaboradores, con respecto a que más de un tercio de los niños con sepsis o choque séptico no tienen un patógeno identificable.³ Chang y colaboradores, señalan que de los 30 pacientes analizados en su estudio, sólo se encontraron patógenos causales en 18 (60%).¹⁷ Mientras que Kethireddy en un estudio multicéntrico reporta que el 30.6% no tuvieron aislamiento patogénico.¹⁸ En nuestro estudio se corrobora esta observación realizada por los autores, ya que 22 pacientes (44%) no se obtuvo aislamiento en los cultivos, sin embargo, es preponderante en ellos la valoración clínica minuciosa con la finalidad de sospechar de algún foco de infección e instalar un tratamiento empírico inicial de forma oportuna.

En cuanto al sitio de infección, Kethireddy reportó que los más frecuentes fueron a nivel respiratorio e intraabdominal.¹⁸ En nuestro estudio, la identificación del foco de infección se determinó en 88% de los pacientes, siendo predominante el de origen abdominal (44%).

El análisis de los patrones de susceptibilidad cobra especial relevancia entre los pacientes hemato-oncológicos, debido a que pueden desarrollar infecciones que involucran organismos multidrogo resistentes, como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido (*E. coli*, *Klebsiella. spp*, etc), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, entre otras, y las infecciones por hongos, como *Candida. spp* o *Aspergillus. spp*, son más comunes en esta población por lo que hay que sospecharlas frecuentemente.³⁷ En nuestro estudio, en cuanto a los gram positivos se reportó resistencia a la oxacilina o meticilina en 66% de los casos; para los gram negativos resistencia en 47.6%, desglosado como BLEE en 33.3%, MDR en 4.8% y XDR en 9.5%; y para los hongos 60% de resistencia a triazoles (de primera y segunda generación). Lo cual está relacionado con el desenlace no favorable en los pacientes y el mayor número de complicaciones.

Considerando todo lo anterior, en cuanto a la terapéutica empleada, en los niños con choque séptico diversos estudios han demostrado que la rápida administración de antibiótico intravenoso mejora el desenlace, por lo que se sugiere iniciar el antibiótico en la primera hora después de que se reconoció el estado clínico de choque.⁵ En nuestro estudio, se inició el tratamiento empírico en cuanto se detectó el choque séptico, que en su mayoría se basó en la combinación de meropenem y vancomicina, sin embargo se contó un retraso en el traslado de los pacientes desde su lugar de origen hasta el centro hospitalario en la mayoría de los casos de más de una hora y aunado a las condiciones clínicas y paraclínicas de los pacientes, solo se reportó mejoría en el 52% de los casos.

Weiss y colaboradores en “Surviving Sepsis Campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children”, sugieren en el caso de choque séptico en pacientes inmunodeprimidos se debe iniciar tratamiento antibiótico empírico con un carbapenémico de amplio espectro (por ejemplo meropenem, imipenem/cilastatina) y sugieren agregar vancomicina en entornos donde prevalecen *S. aureus* meticilino resistente (SARM).⁵

En la última actualización de la Guía de práctica clínica para el uso de agentes antimicrobianos en pacientes neutropénicos con cáncer de la IDSA, sugieren el inicio de terapia empírica antifúngica después de 4 -7 días de neutropenia febril sin foco infeccioso identificado, el principal agente es *Candida spp*, sin embargo si se sospecha de hongo filamentoso se sugiere iniciar terapia con Anfotericina B.

En nuestro estudio la terapia antimicrobiana empíricamente que fue utilizada mayormente fue Meropenem-Vancomicina en 60% seguida de Meropenem monoterapia en 12, como lo sugerido en la literatura.

Desde el inicio del choque séptico solo se sospechó de 2 pacientes con infección fúngica invasiva recibiendo empíricamente antifúngico, uno con fluconazol y otro con Caspofungina.

Lindell y colaboradores, mencionan que si posteriormente tenemos aislamiento microbiológico se debe dar terapia dirigida. Al igual que con la terapia empírica, la terapia dirigida/definitiva puede ser una terapia con un solo fármaco o con múltiples fármacos, pero no debe ser más amplia de lo que se requiere para tratar los patógenos específicos después de la identificación microbiológica.³⁰

En nuestro estudio, de los 28 pacientes en quienes se identificó desarrollo de algún microorganismo, 4 pacientes se identificaron 2 microorganismos al mismo tiempo en el evento del choque séptico, que sí estaban relacionados al diagnóstico, dando un total de 32 microorganismos aislados.

En el caso de las bacterias gram positivas se dio tratamiento definitivo con Vancomicina en 83.3% y Linezolid en 16.7%, en este caso podemos observar que se pudo realizar un desescalamiento en al menos en el caso del paciente con aislamiento de *S. aureus* sensible a meticilina.

En cuanto a las bacterias gram negativas predominó el uso de meropenem en un 73.7% como tratamiento definitivo, seguido de Meropenem-Colistimetato en 10.5%. Comparando con la sensibilidad reportada podemos ver que el 47.6% tenía algún tipo de resistencia, ya sea BLEE, MDR o XDR

Y para finalizar, en cuanto a los hongos, se usó de tratamiento definitivo para los 5 pacientes con aislamiento final: Fluconazol en un paciente, Caspofungina en 2 pacientes y Anfotericina B-Caspofungina en 2 pacientes. Sin embargo de estos 5 pacientes, 2 tenían sensibilidad a los azoles (fluconazol y voriconazol) y solo en un paciente se ajustó el manejo antifúngico.

En los pacientes en que no se aisló ningún microorganismo, pero que existió la sospecha de algún foco infeccioso, se mantuvo la terapia combinada con meropenem y vancomicina (36.4%).

Por lo anterior, se sugiere guiar nuestro tratamiento definitivo de acuerdo a la sensibilidad reportada en los antibiogramas y así mejorar en la probabilidad de tener menos resistencias antimicrobianas en el futuro en nuestro “Centro Médico Nacional 20 de Noviembre”.

Complementando este último punto, en cuanto a la mortalidad de los niños con sepsis y/o choque séptico, se ha reportado que varía del 4% al 50%, según la gravedad de la enfermedad, los factores de riesgo y la calidad de los servicios de salud de cada país.⁵ Ames y colaboradores, reportaron en su estudio de cohorte observacional defunción en 37% de los pacientes.³¹ En nuestro estudio se reportó defunción en 24 pacientes (48%) oncológicos con choque séptico y dando una tasa de letalidad de los pacientes con fiebre y neutropenia que presentan choque séptico del 54.8%; ya que considerando las características de los pacientes al ingreso, la confirmación de fiebre a la llegada del paciente al hospital y la neutropenia profunda se relacionan con mayor riesgo de mortalidad.

CONCLUSIONES.

Dentro de las fortalezas de este estudio, se encuentra que se analizaron pacientes solamente oncológicos, ya que son la población que presenta mayor vulnerabilidad de desarrollar infecciones severas, también se describió la etiología infecciosa, los patrones de susceptibilidad, el foco de infección, las alteraciones de laboratorio y la terapéutica empleada con sus tiempos de duración, con la finalidad de dar a conocer las características detalladas en los pacientes de nuestro medio hospitalario.

Dentro de las debilidades de este estudio, se encuentra que para algunas variables no se disponía de información completa en los estudios de laboratorio en el 100% de los casos, sobre todo para los biomarcadores inflamatorios, lo que conlleva a tomar algunos resultados con cautela ante la posibilidad de sesgos de información en estas variables.

Por último, es importante resaltar que la valoración minuciosa en los pacientes pediátricos oncológicos y el reconocimiento temprano del choque séptico es fundamental para otorgar un tratamiento oportuno con la finalidad de prevenir el daño tisular, la falla orgánica múltiple y disminuir la mortalidad en los mismos; por lo que este estudio servirá como punto de partida para dar a conocer el perfil observado en los pacientes de nuestro medio hospitalario, así como las características microbiológicas ya descritas para que pueda ser aplicado en situaciones posteriores.

Considerando lo anterior, concluimos que se logró el objetivo principal del estudio el cual es reportar en los niños con cáncer de nuestro “Centro Médico Nacional 20 de Noviembre” la etiología infecciosa más frecuente del choque séptico, fueron las bacterias gram negativas en más de la mitad de los casos, siendo *E. coli* BLEE el agente predominante, las bacterias multirresistentes que provocan el 48% de mortalidad.

Además consideramos importante la toma completa de laboratorios complementarios como la, biometría hemática, pruebas de función hepática, biomarcadores inflamatorios (PCT y PCR), lactato sérico y tiempos de coagulación para la pronta identificación del choque séptico y el probable pronóstico al momento de su diagnóstico. Se sugiere implementar un algoritmo de las pruebas de laboratorio importantes que se deben tomar en la sospecha de un paciente con choque séptico a su llegada en admisión continua o en la unidad de terapia de cuidados intensivos pediátricos.

Es importante considerar las bacterias con algún tipo de resistencia antimicrobiana como las BLEE, SARM, MDR o XDR, ya que nos pone en una situación precaria, ya que un futuro puede incrementar la resistencia antimicrobiana y posteriormente tener muy pocas opciones terapéuticas en nuestra unidad hospitalaria.

En 2019 la OMS anunció un comunicado, mencionando que si no se toman medidas, las enfermedades farmacorresistentes podrían causar 10 millones de defunciones anuales en el año 2050 y ocasionar perjuicios económicos tan graves como los derivados de la crisis financiera mundial de 2008-2009. Para 2030, la resistencia a los antimicrobianos podría sumir en la pobreza extrema a hasta 24 millones de personas.

Ante esta crisis, se sugiere establecer un control antimicrobiano en todos los centros hospitalarios, haciendo énfasis en nuestra unidad hospitalaria.

Nuestros resultados son consistentes con lo reportado en la literatura y servirán como punto de partida al tener una identificación de las principales características de los pacientes oncológicos que son atendidos en nuestro medio hospitalario y que dada su condición de base es importante el abordaje clínico y paraclínico minucioso con la finalidad de identificar algún foco infeccioso con oportunidad para otorgar el tratamiento idóneo y así poder disminuir el riesgo de complicaciones y mortalidad en estos pacientes, así como la inducción de resistencias bacterianas.

10. Referencias bibliográficas.

1. Cruz AT, Lane RD, Balamuth F, *et al.* Actualizaciones sobre sepsis pediátrica. Revista abierta del Colegio Americano de Médicos de Emergencia. 2020;1(5): 981–993.
2. Baique-Sánchez PM. Sepsis en pediatría: nuevos conceptos. Anales de La Facultad de Medicina. 2017;78(3):333.
3. Prout AJ, Talisa VB, Carcillo JA, *et al.* Children with Chronic Disease Bear the Highest Burden of Pediatric Sepsis. The Journal of Pediatrics. 2018;199:194–199.
4. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med. 2017;43:304–377.
5. Weiss, Scott L, Peters, Mark J, *et al.* Surviving Sepsis Campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. Pediatr Crit Care Med. 2020;21(2):52–106.
6. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, *et al.* Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease study. Lancet. 2020;395(10219):200-211.
7. Schlapbach LJ, Straney L, Alexander J, *et al.* Mortality related to invasive infections, sepsis, septic shock in critically ill children in Australia and New Zealand, 2002–13: a multicentre retrospective cohort study. Lancet Infect Dis. 2015;15(1):46-54.
8. De Souza DC, Machado FR. Epidemiology of Pediatric Septic Shock. J Pediatr Intensive Care. 2019;8(1):3-10.

9. Hartman ME, Linde-Zwirble WT, Angus DC, *et al.* Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2013;14(7):686-693.
10. Chaves A, Godoy Javier, Vásquez-Hoyos Pablo, *et al.* Pacientes pediátricos con choque séptico que ingresan a la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico del Instituto Nacional de Cancerología. *Revista Colombiana de Cancerología.* 2018;22(2):64-68.
11. Fiser RT, West NK, Bush AJ, *et al.* Outcome of severe sepsis in pediatric oncology patients. *Pediatric Critical Care Medicine.* 2005;6(5):531-536.
12. Singer K, Subbaiah P, Hutchinson R, *et al.* Clinical course of sepsis in children with acute leukemia admitted to the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12(6):649-654.
13. Boucher JE, Carpenter D. Sepsis: Symptoms, Assessment, Diagnosis, and the Hour-1 Bundle in Patients With Cancer. *Clin J Oncol Nurs.* 2020;24(1):99-102.
14. Averbuch D, *et al.* Non-fermentative Gram-negative rods bacteremia in children with cancer: a 14-year single-center experience. *Infection.* 2017 Jun;45(3):327-334. doi: 10.1007/s15010-017-0988-1.
15. Savage B, Thomas-Hawkins C, Cole PD, *et al.* Increased Risk of Severe Sepsis in Hispanic Children Hospitalized With Acute Myeloid Leukemia. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2020;37(6):349-358.
16. Zapata-Tarrés M, Klünder-Klünder M, Cicero-Oneto C, *et al.* Análisis de la atención de las complicaciones durante el tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2012;69(3):218-225.

17. Chang TH, Wu ET, Lu CY, *et al.* Pathogens and outcomes in pediatric septic shock patients supported by extracorporeal membrane oxygenation. *J Microbiol Immunol Infect.* 2018;51(3):385-391.
18. Kethireddy S, Bilgili B, Sees A, *et al.* Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group. Culture-Negative Septic Shock Compared With Culture-Positive Septic Shock: A Retrospective Cohort Study. *Crit Care Med.* 2018;46(4):506-512.
19. Reyna-Figueroa J, Lagunas-Martínez A, Fernández-Bautista MF, *et al.* Sepsis en el niño con cáncer: problemas en su identificación y retos para su disminución. *Revista chilena de infectología.* 2015;32(1):97-104.
20. Pancera CF, Costa CM, Hayashi M. Severe sepsis and septic shock in children with cancer. *Revista da Associação Médica Brasileira.* 2004;50(4):439-443.
21. Kuo FC, Wang SM, Shen CF, *et al.* Bloodstream infections in pediatric patients with acute leukemia: Emphasis on gram-negative bacteria infections. *J Microbiol Immunol Infect.* 2017;50(4):507-513.
22. Russell JA, Rush B, Boyd J. Pathophysiology of Septic Shock. *Crit Care Clin.* 2018;34(1):43-61.
23. Kattan E, Castro R, Vera M, *et al.* Objetivo óptimo en reanimación por choque séptico. *Annals of Translational Medicine.* 2020;8(12):789.
24. Alegría L, Vera M, Dreyse J, *et al.* Un contexto de hipoperfusión puede ayudar a interpretar la hiperlactatemia en pacientes con sepsis-3 con shock séptico: un estudio de prueba de concepto. *Anales de cuidados intensivos.* 2017;7(1):29.

25. Mahapatra S, Heffner AC. Septic Shock. [Updated 2022 Jun 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430939/>
26. Cecconi M, Evans L, Levy M, *et al.* Sepsis and septic shock. *Lancet*. 2018;7(392):75-87.
27. Gauer R, Forbes D, Boyer N. Sepsis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2020;101(7):409-418.
28. Venkatesh B, Myburgh J, Finfer S, *et al.* The ADRENAL study protocol: adjunctive corticosteroid treatment in critically ill patients with septic shock. *Crit Care Resusc*. 2013;15:83-88.
29. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, *et al.* Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. *N Engl J Med*. 2018;378:809-818.
30. Lindell RB, Nishisaki A, Weiss SL, Traynor DM, Fitzgerald JC. Risk of Mortality in Immunocompromised Children With Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med*. 2020 Jul;48(7):1026-1033.
31. Stefanie G. Ames, Jennifer K. Workman, *et al.* Infectious Etiologies and Patient Outcomes in Pediatric Septic Shock, *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 2017;6(1):80–86.
32. Peters MJ, Agbeko R, Davis P, *et al.*; SCARF Study Investigators and the Pediatric Intensive Care Society Study Group (PICS-SG): Randomized study of early continuous positive airways pressure in acute respiratory failure in children with impaired immunity (SCARF) ISRCTN82853500. *Pediatr Crit Care Med* 2018; 19:939–948.

33. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (7):CD001239.
34. López-Reyes Claudia S., et al. Utilidad del índice de choque para predecir la mortalidad en pacientes pediátricos con sepsis grave o choque séptico. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* [revista de Internet]. 2018, 75(4), 224-230. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462018000400224&lng=es.
35. Castro A. et al. 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. [tesis de especialidad]. CDMX, México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2018.
36. Namendys-Silva SA, González-Herrera MO, Texcocano-Becerra J, Herrera-Gómez A. Clinical characteristics and outcomes of critically ill cancer patients with septic shock. *QJM*. 2011 Jun;104(6):505-11.
37. Cherry, J. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.
38. Jung SM, Kim YJ, Ryoo SM, et al. Cancer patients with neutropenic septic shock: etiology and antimicrobial resistance. *Korean J Intern Med*. 2020;35(4):979-987.
39. Ramachandran G. Gram-positive and gram-negative bacterial toxins in sepsis: a brief review. *Virulence*. 2014;5(1):213-218.
40. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004 Jul 15;39(2):206-17. doi: 10.1086/421997.

41. Wu JY, Lee SH, et al. Use of serum procalcitonin to detect bacterial infection in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2012 Sep;64(9):3034-42.
42. Downes KJ, Fitzgerald JC, Weiss SL. Utility of Procalcitonin as a Biomarker for Sepsis in Children. *J Clin Microbiol.* 2020;58(7):e01851-19.
43. Danielski LG, Giustina AD, Bonfante S, Barichello T, Petronilho F. The NLRP3 Inflammasome and Its Role in Sepsis Development. *Inflammation.* 2020 Feb;43(1):24-31. doi: 10.1007/s10753-019-01124-9.
44. Cinel I, Dellinger RP. Advances in pathogenesis and management of sepsis. *Curr Opin Infect Dis.* 2007 Aug;20(4):345-52.
45. Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol.* 2010 Dec;10(12):826-37.
46. Barriere SL, Lowry SF. An overview of mortality risk prediction in sepsis. *Crit Care Med.* 1995 Feb;23(2):376-93.
47. Pinsky MR, Matuschak GM. Multiple systems organ failure: failure of host defense homeostasis. *Crit Care Clin.* 1989 Apr;5(2):199-220.
48. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol.* 2018;9:754.
49. Londoño Agudelo Jéssica María, Niño Pulido César Daniel, Hoyos Vanegas Natalia Andrea, Jaimes Barragán Fabián Alberto. Uso de biomarcadores en el diagnóstico temprano y el tratamiento de la sepsis. *Iatreia [Internet].* 2013 Oct ; 26(4): 457-466.

50. Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res.* 2017 Jan;149:38-44. doi: 10.1016/j.thromres.2016.11.007. Epub 2016 Nov 19. PMID: 27886531.

51. Yang Y, Yu X, Zhang F, Xia Y. Evaluation of the Effect of Intravenous Immunoglobulin Dosing on Mortality in Patients with Sepsis: A Network Meta-analysis. *Clin Ther.* 2019 Sep;41(9):1823-1838.e4.