



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE MEDICINA CRÍTICA

**CAPACIDAD PREDICTIVA DE MORTALIDAD DEL
MEXSOFA SCORE Y PROCALCITONINA EN EL PACIENTE
ONCOLÓGICO CRÍTICO SÉPTICO**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

SUBESPECIALISTA EN MEDICINA CRÍTICA

PRESENTA:

DR. ROBERTO REYES VALLE

**DR. FRANCISCO JAVIER GARCÍA GUILLÉN
PRESIDENTE DE TESIS**



CIUDAD DE MÉXICO

2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACIÓN DE TESIS

**CAPACIDAD PREDICTIVA DE MORTALIDAD DEL MEXSOFA SCORE Y
PROCALCITONINA EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO CRÍTICO SÉPTICO**

**Dr. Francisco Javier García Guillén
Presidente de Tesis
Instituto Nacional de Cancerología**

**Dr. Silvio Antonio Namendys-Silva
Profesor titular del curso de Medicina Crítica
Instituto Nacional de Cancerología**

**Dra. Sylvia Verónica Villavicencio Valencia
Subdirectora de Educación Médica
Instituto Nacional de Cancerología**

**Dr. Roberto Reyes Valle
Médico Residente de Segundo Grado de Medicina Crítica
Autor
Instituto Nacional de Cancerología**

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Con el advenimiento de las nuevas estrategias terapéuticas para el cáncer la esperanza de vida ha aumentado. Los pacientes oncológicos tienen riesgo aumentado para sepsis. La escala MEXSOFA es útil en la evaluación y predicción de mortalidad. Las concentraciones séricas de procalcitonina y su aclaramiento han mostrado utilidad como marcador independiente de mortalidad, mientras que en otros estudios esto no se ha demostrado.

MÉTODOS: El estudio fue observacional, descriptivo y retrospectivo, con datos recolectados del expediente clínico de marzo 2017 a febrero 2019. Fueron analizados con el programa estadístico SPSS 23 y MedCalc 19.0.5.

RESULTADOS: La muestra fue de 188 pacientes con medición de procalcitonina por sospecha de sepsis o choque séptico, el MEXOFA es calculado rutinariamente. La capacidad predictiva del MEXSOFA para mortalidad mostró una curva ROC con área bajo la curva de 0.63 (IC 95% 0.56-0.70) $p=0.012$. Punto de corte 7 puntos (sensibilidad 75% y especificidad 43.75%). La procalcitonina mostró una curva ROC con área bajo la curva de 0.52 (IC 95% 0.44-0.59) $p=0.7$. Las variables que se identificaron como factores de riesgo para mortalidad fueron el MEXSOFA (OR 1.18 (IC 95% 1.03-1.35)) $p=0.02$, sepsis de origen pulmonar (OR 3.93 (IC 95% 1.47-10.52)) $p=0.006$, e infección fúngica (OR 3.26 (IC 95% 1.10-9.63)) $p=0.03$. Los niveles de Procalcitonina no se asociaron con riesgo de muerte (OR 1.24 (IC 95% 0.68-2.26)) $p=0.48$. En un análisis secundario evaluando la procalcitonina como prueba diagnóstica para choque séptico, obtuvimos un punto de corte de >3.7 ng/L con auROC 0.79 (IC 95% 0.72-0.84), Sensibilidad de 71.84%, Especificidad de 73.61%, y $p = <0.01$.

CONCLUSIONES: El MEXSOFA es útil para predecir pronóstico. El valor de la procalcitonina inicial no es útil en la predicción de mortalidad, sin embargo, es útil en la confirmación diagnóstica de choque séptico.

ÍNDICE

1. Introducción	1
2. Planteamiento del problema	3
3. Justificación	3
4. Objetivos	4
4.1 Objetivo general	4
4.2 Objetivos específicos	4
5. Material y métodos	5
5.1 Tipo de diseño	5
5.2 Población	5
6. Estructura del estudio	6
6.1 Elaboración de la base de datos	6
6.2 Criterios de inclusión	7
6.3 Criterios de exclusión	7
6.4 Aspectos éticos.....	7
6.5 Técnica de análisis estadístico	8
7. Resultados	9
8. Discusión	18
9. Conclusión	22
10. Anexos	23
11. Referencias	26

1. Introducción

Con el advenimiento de las nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento del cáncer la esperanza de vida ha aumentado. El deber médico con ello implica buscar estrategias para mejorar la calidad de vida en estos pacientes y en el área de los cuidados intensivos contribuir a la mejora en el pronóstico.

Los pacientes oncológicos tienen mayor riesgo de desarrollar sepsis.¹ La sepsis, en sus dos presentaciones clínicas, sepsis y choque séptico, es de las principales causas de ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) (30%).² El choque séptico se asocia con un riesgo de mortalidad mayor al 40%. La mortalidad en los pacientes con sepsis se reporta menor que en el choque séptico estimándose en 25.8% en la UCI con variación entre el 11% y 47%. Para discriminar entre los pacientes que se benefician del ingreso a UCI y quienes no, se han desarrollado estudios que buscan herramientas de utilidad pronóstica y para utilizarlas en la toma de decisiones.

En un análisis realizado en la población del Instituto Nacional de Cancerología por Ñamendys-Silva y colaboradores se identificó a la Escala SOFA y escala de estado funcional ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) como predictores independientes de mortalidad a los 3 meses y el rango de mortalidad reportado fue de 41.5% (IC 95% 31–52%).³

La escala MEXSOFA (Mexican Sequential Organ Failure Assessment) es una herramienta útil en la evaluación y descripción de fallas orgánicas, las cuales de acuerdo a su evolución están relacionadas con la mortalidad. Al comparar el SOFA y MEXSOFA muestran similitud con valores AUROCC (área bajo la curva) de 0.69 y 0.73.⁴ En los pacientes oncológicos críticamente enfermos el MEXSOFA asoció puntajes ≤ 6 en las primeras 24 horas en UCI con mortalidad del 12.5%, y puntajes ≥ 7 con mortalidad de 51%. Demostrando ser buena herramienta en la predicción de pronóstico.^{4,5}

La procalcitonina es un biomarcador usado como auxiliar diagnóstico en sepsis, ha demostrado utilidad en la discriminación de diagnósticos y en la toma de decisiones a la hora de la suspensión de antibióticos. Estudios sugieren que las concentraciones elevadas de procalcitonina son útiles en la predicción de mortalidad (OR 1.6 IC 95% 1.3-1.9) cuando se utiliza como biomarcador temprano a corto plazo.^{6,7} Un déficit en su aclaramiento se asocia con mayor probabilidad de muerte, lo que le confiere utilidad como marcador independiente de mortalidad en los pacientes con sepsis, valor predictivo negativo del 90% (86-94%), y valor predictivo positivo del 20% (16-24%), sensibilidad del 77% (IC 95%: 69-85%) y especificidad del 39% (35-43%).^{6,7} Hegazy y colaboradores reportaron que los niveles elevados de procalcitonina son asociados con mal pronóstico.⁸ Se ha descrito la relación entre la procalcitonina y la escala SOFA para evaluar la severidad de la sepsis y como herramientas para predecir mortalidad⁹

Sin embargo, en otros estudios su utilidad para predecir mortalidad no ha sido demostrada, por lo que muchos autores enfatizan en la necesidad de realizar investigaciones dirigidas en este tema con el fin de elucidar su utilidad como herramienta predictora de pronóstico.^{6,10}

En la actualidad se desconoce si los niveles de procalcitonina tienen buena capacidad discriminativa para predecir mortalidad en los pacientes oncológicos críticamente enfermos con sepsis y choque séptico y si el desempeño como herramienta pronóstica puede igualar a la herramienta clínica MEXSOFA o es superior a esta en dicha población.

2. Planteamiento del problema

El ingreso a la UCI de los pacientes oncológicos está en proceso de ser estandarizado, dado que la patología de base de estos pacientes es asociada a peor pronóstico en ocasiones sin evidencia. Por ello se han descrito modelos para la toma de decisiones al ingresar a estos pacientes.

Hacen falta herramientas diagnósticas objetivas que permitan predecir el pronóstico y que sean de utilidad en la toma de decisiones en los pacientes oncológicos críticamente enfermos con sepsis y choque séptico.

Por ello el presente estudio se diseñó para responder a la siguiente pregunta:

¿Existe diferencia en la capacidad para predecir mortalidad entre el puntaje MEXSOFA y la procalcitonina en pacientes oncológicos con sepsis?

3. Justificación

La sepsis es de las principales causas de ingreso a la UCI del Instituto Nacional de Cancerología (INCan). Tanto la escala MEXSOFA y la procalcitonina (en algunos estudios) han demostrado ser predictores de mortalidad.

El presente estudio fue diseñado para evaluar la capacidad de predicción de mortalidad de la procalcitonina y si su desempeño es similar a la herramienta clínica MEXSOFA.

El presente estudio aporta a la investigación datos sobre la utilidad de la procalcitonina como predictor de mortalidad y corrobora la utilidad del MEXSOFA, posteriormente determinamos si su desempeño es similar o superior y con ello otorgamos información que contribuya en la toma de decisiones clínicas.

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

- Comparar la capacidad de predicción de mortalidad del puntaje inicial MEXSOFA y los niveles de procalcitonina sérica en pacientes oncológicos con sepsis.

4.2 Objetivos específicos

- Describir la capacidad para predecir mortalidad de la procalcitonina y puntaje MEXSOFA en los pacientes oncológicos con sepsis
- Describir las características clínicas de los pacientes con sepsis y choque séptico.
- Conocer la mortalidad en la UCI de los pacientes oncológicos con sepsis.

5. Material y métodos

5.1 Tipo de diseño

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y analítico.

5.2 Población

Pacientes críticamente enfermos que ingresaron a la UCI del INCAN de marzo de 2017 a febrero de 2019 y que durante su estancia en UCI se les realizó determinación de procalcitonina sérica por sospecha de sepsis.

6. Estructura del estudio

6.1 Elaboración de la base de datos

Se registraron las siguientes variables: Edad, Género, Estado funcional basal del paciente determinado por el ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) y Karnofsky el mes previo a la hospitalización,¹¹ SOFA (Secuencial Organ Failure Assessment)¹² y MEXSOFA (Mexican Sequential Organ Failure Assessment) al ingreso,⁴ gravedad de la enfermedad evaluada mediante la escala APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II).¹³ Se definió como disfunción orgánica un puntaje SOFA o MEXSOFA ≥ 1 punto en cada sistema orgánico y como falla orgánica un puntaje ≥ 2 .^{4,12} Sepsis, choque séptico y qSOFA (≥ 2 puntos) fueron definidos de acuerdo a los criterios del Sepsis-3.¹⁴ Definimos neutropenia a la cuenta $< 1,000$ neutrófilos/ mm^3 .¹⁵ Se calculó el índice de comorbilidad de Charlson, tomando en cuenta que la mediana de edad de nuestra muestra fue de 55.5 años.¹⁶

Además se registraron las siguientes variables: tipo de tratamiento (quimioterapia o radioterapia), número de línea de tratamiento, días de estancia hospitalaria previo al ingreso a la UCI, servicio de procedencia, motivo de Ingreso a UCI, ventilación mecánica al ingreso, proteína C reactiva (PCR), procalcitonina, velocidad de sedimentación globular (VSG), tipo de tumor (sólido o hematológico), origen de la sepsis, aislamiento etiológico, número de fallas orgánicas, motivo de egreso de la UCI.

Mortalidad en UCI se definió como la muerte que ocurrió en cualquier momento durante la estancia en UCI. El muestreo fue no probabilístico del tipo casos consecutivos.

6.2 Criterios de inclusión

- Todos los pacientes a los que se les haya realizado determinación sérica de procalcitonina por sospecha de sepsis durante su estancia en UCI.

6.3 Criterios de exclusión

- Pacientes con información insuficiente en el expediente clínico

6.4 Aspectos éticos

El estudio tomó en cuenta las consideraciones de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, así como las consideraciones éticas formuladas para la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos. Englobando este estudio en Categoría I, sin riesgo para los participantes. El estudio fue autorizado con el comité de ética e investigación del Instituto Nacional de Cancerología, número de referencia: **2019/002**. Por las características del estudio no fue necesaria la obtención del consentimiento informado.

6.5 Técnica de análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva para la presentación de los datos. La distribución de los datos se determinó mediante la prueba de Kolmogórov-Smirnov. Las variables cuantitativas se expresaron como mediana con rango intercuartil (RIC). Las variables cualitativas se expresan como porcentajes. Se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney para comparar los datos no paramétricos y se utilizó la prueba de Chi cuadrada (χ^2) para comparar las variables cualitativas. Las comparaciones se realizaron entre los sujetos vivos y muertos en UCI. La asociación para estimar la posibilidad de morir en UCI se determinó mediante el cálculo de odds ratio (OR) (razón de momios), utilizando un análisis de regresión logística univariado y multivariado, donde se incluyeron todas las variables de relevancia clínica o potencialmente confusoras y aquellas que tuvieron una significancia de $p \leq 0.20$ en el análisis. El resultado se expresó en odds ratio (OR) con su intervalo de confianza al 95% y se consideró como significancia estadística una $p < 0.05$. Finalmente se determinó un potencial punto de corte para la procalcitonina y la escala MEXSOFA al ingreso con el uso de curva ROC, calculando el área bajo la curva, su intervalo de confianza y su valor de p , se estimó la sensibilidad y especificidad para dicho punto de corte para identificar a los sujetos que tuvieran riesgo de muerte. Por los hallazgos obtenidos en la revisión de los datos y en la búsqueda de utilidad clínica se determinó un potencial punto de corte para la procalcitonina como herramienta diagnóstica de choque séptico al ingreso en UCI con el uso de curva ROC, calculando el área bajo la curva, intervalo de confianza y valor de p , así como estimación de sensibilidad y especificidad para dicho punto de corte. El análisis completo se realizó con el programa estadístico SPSS versión 23 y MedCalc versión 19.0.5.

7. Resultados

Se incluyeron 188 pacientes con cáncer y sospecha de sepsis.

La mediana de edad fue de 55.5 (38-66) años y el 52.1% fueron hombres. La mediana del ECOG y Karnofsky fue de 2 (2-3) y de 50% (50-67.5), respectivamente. El 68.6% (n=129) tenían un tumor de tipo sólido y 31.4% (n=59) de tipo hematológico, 56.9% (n=107) habían recibido quimioterapia previamente al ingreso y 25% (n=47) ingresaron con neutropenia.

Las características clínicas de los pacientes con sepsis y choque séptico se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Características basales de la muestra analizada.

	Muestra total	Sepsis	Choque séptico
n (%)	188 (100)	75 (39.9)	100 (53.2)
Edad (años)	55.5 (38-66)	57.5 (48-70)	56 (29-65.5)
Sexo			
Hombre n (%)	98 (52.1)	38 (50.7)	54 (54)
Mujer n (%)	90 (47.9)	37 (49.3)	46 (46)
Índice de comorbilidad de Charlson	2 (2-4)	2 (2-4)	2 (1-4)
ECOG	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (2-3)
Karnofsky	50 (50-67.5)	50 (50-70)	50 (45-70)
Tipo de Tumor n (%)			
Sólido	129 (68.6)	50 (66.7)	69 (69)
Hematológico	59 (31.4)	25 (33.3)	31 (31)
Estadio del Cáncer n (%)			
Estadio 4	45 (23.9)	19 (25.3)	22 (22)
Estadio 3	27 (14.4)	11 (14.7)	16 (16)
Estadio 2	9 (4.8)	4 (5.3)	5 (5)
Estadio 1	9 (4.8)	5 (6.7)	4 (4)
Otro	98 (52.1)	36 (48)	53 (53)
Líneas de Tratamiento	1 (0-1)	1 (0-1)	1 (0-1)
Quimioterapia n (%)	107 (56.9)	47 (62.7)	55 (55)
Radioterapia n (%)	43 (22.9)	19 (25.3)	23 (23)
Fiebre n (%)	72 (38.3)	27 (36)	44 (44)
Neutropenia n (%)	47 (25)	17 (22.7)	29 (29)
Puntaje SOFA al ingreso a UCI	8 (6-10)	7.5 (5-10)	9 (8-11)
Puntaje MEXSOFA al ingreso a UCI	8 (6-11)	7 (6-9)	9 (7.5-11)
qSOFA	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-2)
Puntaje APACHE II a las 24 horas en UCI	19 (16-23)	20 (17-23)	20 (16.5-24)
Ventilación Mecánica al Ingreso n (%)	108 (57.4)	43 (57.3)	57 (57)
Días en Hospital Previos a UCI	2 (1-7)	2 (1-6)	2 (1-8)
Días de estancia en UCI	6 (4-13)	6 (3-13)	7 (4-14)
Días de Estancia en Hospital	5 (2-13)	6.5 (2-14)	5 (2-10)
Mortalidad en UCI n (%)	28 (14.9)	9 (12)	17 (17)

n: número; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; MEXSOFA: Mexican Sequential Organ Failure Assessment; qSOFA: Quick SOFA.

En las características infectológicas observamos que en el 71.8% de los casos se obtuvo aislamiento etiológico, siendo el más común bacterias (66%) y en segundo lugar hongos (11.2%). Las principales fuentes de la sepsis fueron pulmonar (53.2%), abdominal (36.2%) y urinario (28.2%). Los niveles de procalcitonina fueron de 3.7 ng/L (0.83-21.4). Las características infectológicas de los enfermos con sepsis y choque séptico se presentan en la tabla 2.

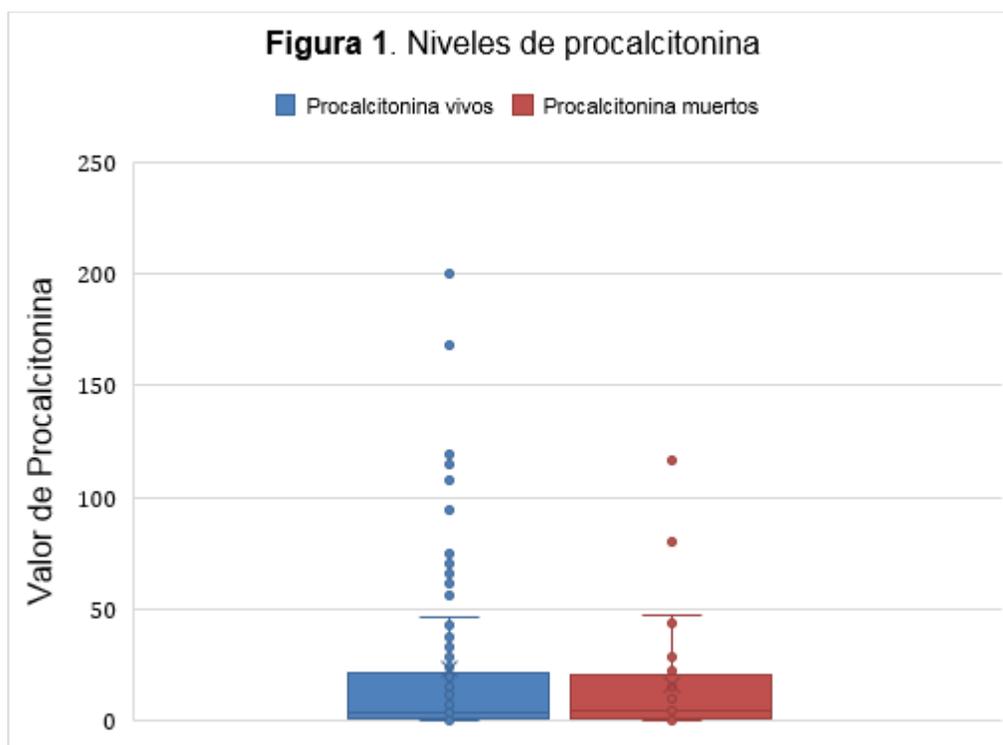
Tabla 2. Características infectológicas de los pacientes con sepsis y choque séptico.

	Total de la muestra	Sepsis	Choque séptico	p
Fuente de la sepsis n (%)				
Pulmonar	100 (53.2)	44 (58.7)	56 (56)	0.52
Abdominal	68 (36.2)	25 (33.3)	43 (43)	0.14
Urinario	53 (28.2)	18 (24)	35 (35)	0.11
Hematológico	33 (17.6)	12 (16)	21 (21)	0.24
Piel y Partes Blandas	14 (7.4)	4 (5.3)	10 (10)	0.17
SNC	3 (1.6)	2 (2.7)	1 (1)	0.6
Aislamiento Etiológico n (%)	135 (71.8)	49 (65.3)	86 (86)	<0.01
Bacterias	124 (66)	47 (62.7)	77 (77)	<0.01
Hongos	21 (11.2)	5 (6.7)	16 (16)	0.02
Virus	4 (2.1)	1 (1.3)	3 (3)	0.62
Parásitos	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0
PCR al ingreso	20.7 (12.38-29.9)	22.5 (14.1-30.2)	19 (12.4-30)	0.85+
VSG al ingreso	36 (19-52)	36.5 (16-55.2)	36 (19-53)	0.98+
Procalcitonina al ingreso	3.7 (0.83-21.4)	1.73 (0.60-6.87)	9.45 (2.52-39.67)	<0.01+
Lactato al ingreso	2.3 (1.7-3.6)	1.6 (1.2-1.9)	3.2 (2.4-5.1)	<0.01+

n: número; PCR: Proteína C Reactiva; VSG: Velocidad de Sedimentación Globular; +: U de Mann-Whitney; SNC: sistema nervioso central

Al comparar los pacientes de acuerdo a su condición de egreso de la UCI (vivos o muertos) se observó una diferencia estadísticamente significativa en los puntajes de SOFA para los sujetos que vivieron 8 (6-10), contra los sujetos que murieron, 9 (7.25-12), $p=0.026$ y de MEXSOFA 8 (6-10) en los sujetos vivos y 9.5 (7.25-12) en los sujetos muertos, $p=0.021$.

En relación a la procalcitonina la mediana para los sujetos vivos fue de 3.54 ng/L (RIC 0.78-21.48) y para los sujetos muertos de 4.59 (RIC 1.11-20.82) ($p=0.70$) (figura 1).



La tabla 3 presenta la comparación de los enfermos que egresaron vivos y los pacientes que fallecieron en la UCI.

Tabla 3. Vivos y Muertos en UCI

	Vivos	Muertos	P
n	160	28	
Edad (años)	57 (43-66.75)	40 (29.25-63.25)	0.029+ *
Sexo n (%)			0.32
Hombre	81 (50.6)	17 (60.7)	
Mujer	79 (49.4)	11 (39.3)	
Índice de comorbilidad de Charlson	2 (2-4)	2 (0-4)	0.58+
ECOG	2 (2-3)	3 (2-3)	0.25+
Karnofsky	50 (50-60)	50 (40-70)	0.58+
Puntaje SOFA al ingreso a UCI	8 (6-10)	9 (7.25-12)	0.03+ *
Puntaje MEXSOFA al ingreso a UCI	8 (6-10)	9.5 (7.25-12)	0.02+ *
qSOFA	2 (1-2)	2 (1.25-2)	0.11+ *
Puntaje APACHE II a las 24 horas en UCI	19 (16-23)	20 (16-23.75)	0.54+ *
PCR al ingreso	19.5 (11.7-29.3)	22.72 (13.76-31.55)	0.49+
VSG al ingreso	35 (19.2-51.7)	43 (14-64)	0.72+
Procalcitonina al ingreso (total de sujetos)	3.54 (0.78-21.48)	4.59 (1.11-20.82)	0.7+ *
Procalcitonina en sepsis	1.93 (0.6-7.05)	1.47 (0.38-3.7)	0.61+
Procalcitonina en choque séptico	8.8 (2.24-41.63)	10.9 (4.51-24.09)	0.94+
Lactato al ingreso	2.27 (1.7-3.38)	2.51 (1.71-4.32)	0.31+
Ventilación Mecánica al Ingreso n (%)	89 (55.6)	19 (67.9)	0.22+
Motivo de Ingreso a la UCI n (%)			0.48
Posoperatorio	9 (5.6)	0 (0)	
Insuficiencia Respiratoria Aguda	30 (18.8)	7 (25)	
Sepsis	9 (5.6)	0 (0)	
Choque Séptico	73 (45.6)	13 (46.4)	
Choque Hipovolémico	19 (11.9)	3 (10.7)	
Otro	20 (12.5)	5 (17.9)	
Tipo de Tumor n (%)			0.15 *
Sólido	113 (70.6)	16 (57.1)	
Hematológico	47 (29.4)	12 (42.9)	
Estadio del Cáncer n (%)			0.45
Estadio 4	38 (23.8)	7 (25)	
Estadio 3	23 (14.4)	4 (14.3)	
Estadio 2	9 (5.6)	0 (0)	
Estadio 1	9 (5.6)	0 (0)	
Otro	81 (50.6)	17 (60.7)	
Quimioterapia n (%)	88 (55)	19 (67.9)	0.2
Radioterapia n (%)	40 (25)	3 (10.7)	0.14
Fiebre n (%)	62 (38.8)	10 (35.7)	0.76
Neutropenia n (%)	37 (23.1)	10 (35.7)	0.15

Fuente de la sepsis n (%)			
Urinario	48 (30)	5 (17.9)	0.18 *
Pulmonar	78 (48.8)	22(78.6)	<0.01 *
Abdominal	62 (38.8)	6 (21.4)	0.078 *
Hematológico	26 (13.6)	7 (25)	0.49
Piel y Partes Blandas	12 (7.5)	2 (7.1)	1
SNC	2 (1.3)	1 (3.6)	0.38
Aislamiento Etiológico n (%)	114 (71.3)	21 (75)	0.68
Bacterias	106 (66.3)	18 (64.3)	0.84
Virus	2 (1.3)	2 (7.1)	0.11 *
Parásitos	0	0	0
Hongos	14 (8.8)	7 (25)	0.12 *
Días en Hospital Previos a UCI	2 (1-8)	2 (1-4.75)	0.27+
Días de estancia en UCI	6 (4-11.75)	6.5 (3.25-17.75)	0.28+

n: número; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; SOFA: Sequential Organ Failure Assesment; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; MEXSOFA: Mexican Sequential Organ Failure Assessment; qSOFA: Quick SOFA; + U de Mann-Whitney; SNC: sistema nervioso central; * Variables incluidas en el análisis univariado y multivariado.

Al estimar la asociación de las variables en el análisis multivariado encontramos que las variables que se asociaron como factores de riesgo para predecir mortalidad fueron el MEXSOFA con un odds ratio (OR) de 1.18 (IC 95% 1.03-1.35) $p=0.02$, la Sepsis de origen Pulmonar con OR de 3.93 (IC 95% 1.47-10.52) $p=0.006$ y la infección fúngica con OR de 3.26 (IC 95% 1.10-9.63) $p=0.03$. Mientras que para la Procalcitonina el OR para riesgo de muerte fue de 1.24 (IC 95% 0.68-2.26) con un valor de $p=0.48$. Como se muestra en la Tabla 4.

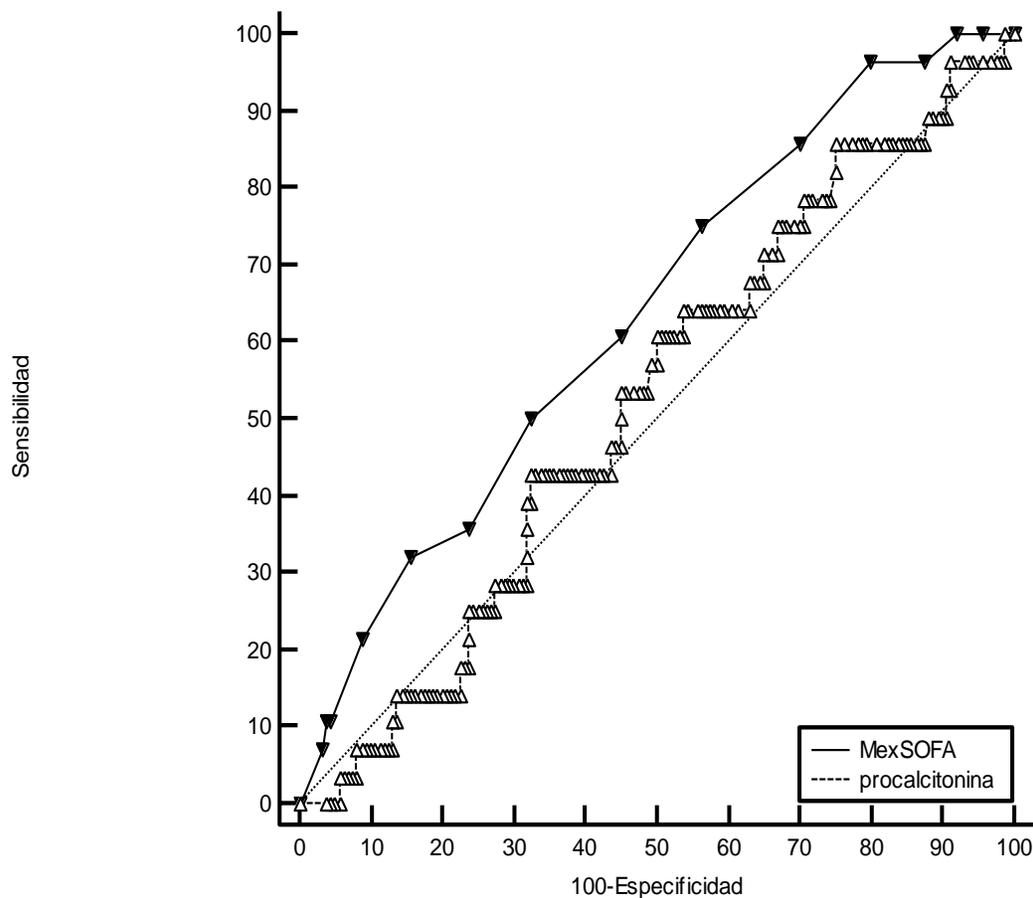
Tabla 4. Análisis univariado y multivariado para asociación con mortalidad en UCI

	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
MEXSOFA	1.17	1.03-1.32	0.02	1.18	1.03-1.35	0.02
Sepsis pulmonar	3.85	1.48-10.01	0.006	3.93	1.47-10.52	0.006
Infección fúngica	3.48	1.25-9.60	0.016	3.26	1.10-9.63	0.03
Edad	0.97	0.95-0.99	0.02			
SOFA	1.15	1.02-1.29	0.02			
q SOFA	1.54	0.93-2.55	0.09			
Sepsis abdominal	0.43	0.17-1.12	0.085			
Infección viral	6.07	0.82-45.05	0.77			
Puntaje APACHE II	1.01	0.95-1.08	0.72			
Procalcitonina	1.24	0.68-2.26	0.48			
Tumores sólidos	0.55	0.24-1.26	0.16			
Sepsis origen urinario	0.5	0.18-1.41	0.19			

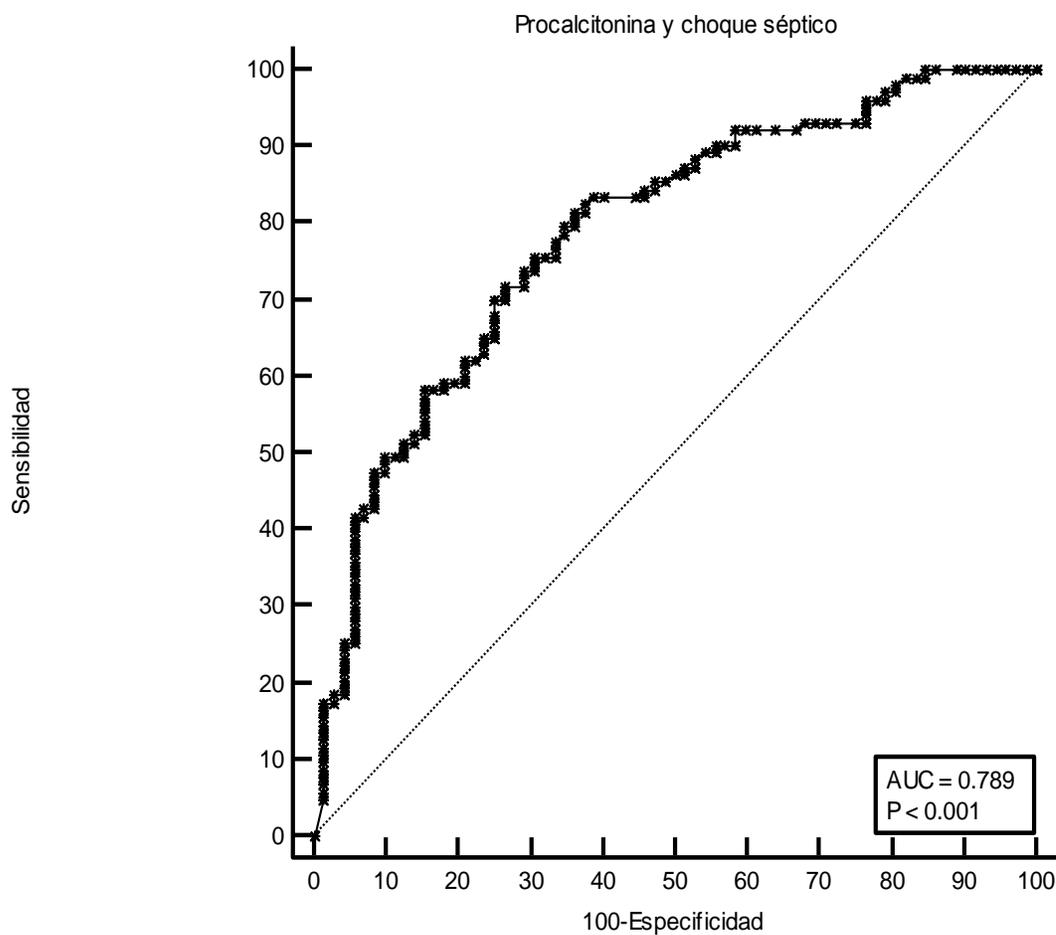
UCI: unidad de cuidados intensivos; APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; MEXSOFA: Mexican Sequential Organ Failure Assessment; qSOFA: Quick SOFA; OR Odds ratio; IC 95% intervalo confianza al 95% Prueba H-L.X2 : 4.45 $p=0.81$ auROC: 0.73 (IC 95% 0.63-0.82) $p=0.0001$

La escala MEXSOFA mostró una curva ROC para mortalidad con un área bajo la curva de 0.63 (IC 95% 0.56-0.70) $p=0.01$. Con el mejor punto de corte en 7 puntos (sensibilidad 75% y especificidad 43.75%).

Mientras que la evaluación para la procalcitonina mostró una curva ROC para mortalidad con un área bajo la curva de 0.52 (IC 95% 0.44-0.59) $p=0.7$. Lo cual evidencia su ausencia de utilidad como herramienta pronóstica en este estudio y población analizada.



Se realizó un análisis secundario para el uso de la Procalcitonina como prueba diagnóstica en la población de pacientes con el diagnóstico de choque séptico acorde a la definición más reciente (SEPSIS-3) con la construcción de curva ROC encontrando el mejor punto de corte con un valor >3.7 ng/L, mostrando auROC de 0.79 (IC 95% 0.72-0.84), con una sensibilidad de 71.84% y especificidad de 73.61% y un valor de $p = <0.01$.



8. Discusión

Los principales hallazgos acorde a los objetivos de este trabajo mostraron que la capacidad predictiva de mortalidad del MEXSOFA es superior a la capacidad predictiva de mortalidad de la procalcitonina en los pacientes oncológicos críticos con sepsis.

Evidenciamos que el MEXSOFA es una buena herramienta en la predicción de la mortalidad en los pacientes oncológicos críticos con sepsis. La mediana de puntuación MEXSOFA de los pacientes que sobrevivieron fue de 8 (6-10) y de los que no sobrevivieron fue de 9 (7-12), rangos similares a los reportado por Ñamendys-Silva et al,⁵ donde los pacientes que sobrevivieron tuvieron un puntaje 5 (3-8) y los no sobrevivientes 10 (7-12), reportando una mortalidad en la UCI del 23.9%, en comparación del 14.9% obtenido en nuestro estudio sin embargo, el número de pacientes incluidos en dicho estudio fue mayor y nuestra población estuvo conformada unicamente por pacientes con sepsis. El MEXSOFA conservó utilidad predictiva en este estudio para mortalidad con un área bajo la curva de 0.63 (IC 95% 0.56-0.70) $p=0.01$. Y un punto de corte en 7 (sensibilidad 75% y especificidad 43.75%), evidenciando su utilidad predictiva descrita en 2013 (AUROCC para predicción de mortalidad de 0.73 (IC 95% 0.66-0.78)) y corroborado en 2015.^{4,5}

En nuestro trabajo demostramos que el valor de procalcitonina inicial y una sola medición no son útiles en la predicción de mortalidad (área bajo la curva 0.52 (IC 95% 0.44-0.59) $p=0.7$) sin embargo, Schuetz y colaboradores reportaron disminución en la tasa de mortalidad en aquellos pacientes con depuración de procalcitonina del 80% en los primeros cuatro días, en comparación con los pacientes que no tuvieron disminución en sus niveles basales^{7,17} por lo que habría que considerar la realización de un estudio de estas características en nuestra población. Por su parte Hazrati reportó asociación los entre niveles elevados de procalcitonina y mayor puntaje SOFA, sugiriéndose como biomarcador para evaluar la gravedad de la sepsis.⁹

Durnás y colaboradores¹⁸ reportaron que los niveles de procalcitonina no son de utilidad para predecir resultados clínicos en pacientes con cáncer en el servicio de

urgencias. Coincidente con nuestros resultados en la población que ingresó a UCI, esto aunado a que los niveles elevados de procalcitonina representan un desafío en los pacientes oncológicos, ya que niveles elevados pueden ser independientes de las infecciones, como consecuencia de factores como metástasis o función neuroendocrina del tejido maligno.

En relación con la mortalidad en pacientes oncológicos graves con sepsis en la UCI del INCan fue del 14.9%, menor a la reportada en otros centros. Recientemente en 2018 Sakr et al. publicaron una auditoría, The Intensive Care Over Nations (ICON) audit, encontrando una mortalidad global en UCI de 25.8%, con una variación de 11.9% hasta 47.2% en los pacientes con sepsis. Los factores de riesgo independientes para mortalidad reportados en esta auditoría fueron puntaje SAPS II (simplified acute physiology) elevado, cáncer, insuficiencia cardíaca crónica con clase funcional NYHA (New York Heart Association Classification) III/IV, cirrosis, uso de ventilación mecánica, terapia de reemplazo renal e infección con *Acinetobacter* spp.² Al igual que nuestros resultados observaron una correlación con la infección fúngica y la mortalidad OR 1.34 (IC 95% 1.04–1.75) para muerte hospitalaria y $p=0.03$. Los puntajes de SOFA fueron de 8 (6-11), para la población con sepsis descritos en este estudio,² sin embargo, es importante mencionar que en nuestro estudio el uso de ventilación mecánica al ingreso no se asoció con peor desenlace.

Como hallazgos adicionales durante la realización y análisis del trabajo, el tipo de tumor no tuvo diferencia significativa en el pronóstico en la población analizada. La neutropenia no fue significativa como factor de riesgo para mortalidad y encontramos que las variables relacionadas como factor de riesgo para mortalidad en UCI fueron el puntaje MEXSOFA al ingreso, la sepsis de origen pulmonar y la infección fúngica. El valor de procalcitonina se encontró relacionada a infección y mostró utilidad como herramienta diagnóstica en el choque séptico con valores >3.7 ng/L, (auROC 0.79 (IC95%: 0.72-0.84) $p = <0.05$) con una sensibilidad de 71.84% y especificidad de 73.61%, la mediana de los valores fue diferente cuando se agrupó acorde con las nuevas definiciones de sepsis y choque séptico;¹⁴ esto puede ser de utilidad para estudios posteriores, con la finalidad de encontrar un

punto de corte que ayude en la dicha clasificación. En una revisión sistemática y metaanálisis en 2019, Manrique F et al. describieron la utilidad de los valores de procalcitonina para el diagnóstico de sepsis y choque séptico acorde a las nuevas definiciones con una sensibilidad agrupada de 0.83% (IC 95% 0.74-0.89) y especificidad de 0.84% (IC 95% 0.76-0.89) auROC 0.9 (IC 95% 0.87-0.92) cabe mencionar que en este estudio existe un sesgo de publicación y heterogeneidad en los resultados de la revisión sistemática.¹⁹ Nuestros hallazgos ofrecen desempeño similar y con la ventaja de ofrecer un punto de corte para la confirmación diagnóstica en el grupo de choque séptico, ya anteriormente se vinculaban en algunas publicaciones niveles de procalcitonina acorde a la clasificación de SEPSIS 2 mostrando un punto de corte de 0.5-2 ng/L para sepsis, 2-10 ng/L para sepsis grave y > a 10 ng/L para el grupo de choque séptico,²⁰ lo que evidentemente es diferente a nuestro resultado.

Nuestro estudio aporta hallazgos importantes en la población oncológica como son la consideración del puntaje MEXSOFA que requiere menos recursos para su estratificación.⁴ Así como la sugerencia de realización de estudios que identifiquen la utilidad de la procalcitonina como predictor temprano e independiente para diagnosticar sepsis y choque séptico en poblaciones especiales, y definir puntos de corte que orienten y/o confirmen al diagnóstico de sepsis y choque séptico acorde a las nuevas definiciones.

Ñamendys-Silva et al.²¹ identificó en pacientes con malignidad hematológica a la neutropenia, ventilación mecánica y el uso de vasopresor como factores pronósticos independientes de mortalidad hospitalaria. Este hallazgo 6 años atrás en la misma UCI difiere de lo encontrado en nuestro estudio. Es importante mencionar que nuestro trabajo no fue diseñado con ese propósito y nuestra muestra fue conformada únicamente por pacientes que cursaron con sepsis o choque séptico, así como pacientes con tumores sólidos y hematológicos.

Consideramos que nuestro estudio tiene limitantes, entre la cuales encontramos que el tamaño de la muestra es pequeña, esta no fue calculada y se determinó a conveniencia del autor, la experiencia reportada incluye un solo centro de atención

y una población única dependiente de pacientes oncológicos, el estudio es de características retrospectivas y la determinación de procalcitonina se realiza por externo ya que en este centro hospitalario no se cuenta con el insumo lo que limita el número de pacientes que potencialmente pudiesen haberse incluido.

9. Conclusión

El MEXSOFA es de utilidad en la predicción de mortalidad en los pacientes oncológicos con sepsis. Los valores de procalcitonina inicial no son de utilidad en la predicción pronóstica, pero se encuentran relacionados a infección y es útil como herramienta diagnóstica en el Choque Séptico, lo cual le confiere importancia en nuestra población oncológica en quienes la hiperlactatemia y la falla hemodinámica por separado y en combinación, de etiología no séptica, son una patología posible.

La mortalidad en nuestra UCI es menor que la descrita en la literatura. Las Variables clínicas al ingreso a UCI que se asocian con riesgo de mortalidad fueron el MEXSOFA, la sepsis de origen pulmonar y la infección fúngica.

10. Anexos



Secretaría de Salud
“Instituto Nacional de Cancerología”
Servicio de Medicina Crítica



Protocolo de tesis
 Capacidad predictiva de mortalidad del MEXSOFA Score y procalcitonina en el
 paciente oncológico crítico séptico
 Dr. Roberto Reyes Valle

Número de caso: _____ EXPEDIENTE: _____

Edad

50-59	60-69	70-79	80-89	90-99
-------	-------	-------	-------	-------

 Género:

1Hombre	2Mujer
---------	--------

ECOG: _____ KARNOFSKY: _____

Ingreso Hospital

dd	mm	aa

 Ingreso a UCI

dd	Mm	

VM: 0 No 1 Si

PROCEDENCIA: 1 QX 2 AI 3 Hosp

SOFA ingreso _____ SOFAseg _____

MESXOFA _____ MEXSOFA _____

qSOFA _____ qSOFA _____

APACHE II _____ APACHEII _____

	INGRESO	SEGUIMIENTO
PCR		
VSG		
PROCALCITONINA ng/mL		
LACTATO		

Procalcitonina ng/ml

1. 0.05 Infección		
2. 0.5-2 Sepsis		
3. >10 Choque séptico		

LÍNEAS DE TRATAMIENTO: _____

Motivo de Ingreso

1 Pos operatorio	
2 Insuf Resp aguda	
3 Sepsis	
4 Choque séptico	
5 Choque Hipovolémico	
6 Otro	

IAM	<u>0: No</u>	<u>1: Si</u>
ICC:	<u>0: No</u>	<u>1: Si</u>
Enf vascular periférica	<u>0: No</u>	<u>1: Si</u>
EVC sin hemiplejia	<u>0: No</u>	<u>1: Si</u>
Demencia	<u>0: No</u>	<u>1: Si</u>
Enf pulmonar crónica	<u>0: No</u>	<u>1: Si</u>
Enf del tejido conectivo	<u>0: No</u>	<u>1: Si</u>
Enf ulcerosa	<u>0: No</u>	<u>1: Si</u>
DM sin complicaciones	<u>0: No</u>	<u>1: Si</u>
DM con daño órgano blanco	<u>0: No</u>	<u>1: Si</u>
Hemiplejia	<u>0: No</u>	<u>1: Si</u>
Enf Renal mod o severa	<u>0: No</u>	<u>1: Si</u>
Enf tiroidea	<u>0: No</u>	<u>1: Si</u>
Enf hepática mod o severa	<u>0: No</u>	<u>1: Si</u>
SIDA	<u>0: No</u>	<u>1: Si</u>

TIPO DE TUMOR

0 Hematológico	1 Sólido
-----------------------	-----------------

Leucemias	<u>0 No</u>	<u>1 Si</u>	Sólido Sec no metastásico	<u>0 No</u>	<u>1 Si</u>
Linfomas	<u>0 No</u>	<u>1 Si</u>	Sólido Sec metastásico	<u>0 No</u>	<u>1 Si</u>
Mieloma	<u>0 No</u>	<u>1 Si</u>	Ca pulmonar	<u>0 No</u>	<u>1 Si</u>
			Ca de mama	<u>0 No</u>	<u>1 Si</u>
			Ca gastro intestinal	<u>0 No</u>	<u>1 Si</u>
			Ca urinario	<u>0 No</u>	<u>1 Si</u>
			Ca genital femenino	<u>0 No</u>	<u>1 Si</u>
			Ca genital masculino	<u>0 No</u>	<u>1 Si</u>
			Ca de vía aérea	<u>0 No</u>	<u>1 Si</u>
			Ca cerebral	<u>0 No</u>	<u>1 Si</u>
			Ca piel y partes blandas	<u>0 No</u>	<u>1 Si</u>
			Ca de toroides	<u>0 No</u>	<u>1 Si</u>

ESTADIO

o Desconocido	1 Estadio1	2 Estadio2	3 Estadio3	4 Estadio4
---------------	------------	------------	------------	------------

QUIMIOTERAPIA o No _____ 1 Si _____

2	Últimas 2 semanas	4	De 2-4 semanas	5	Más de un mes
---	-------------------	---	----------------	---	---------------

RADIOTERAPIA o No _____ 1 Si _____

	o NO	1 SI
Fiebre		
Neutropenia		
Sepsis		

ORIGEN DE LA SEPSIS

1	Nefro urinario
2	Pulmonar
3	Abdominal
4	Hematológico
5	Piel y partes blandas
6	SNC

AISLAMIENTO ETIOLÓGICO

1. Bacterias	2. Virus	3. Parásitos	4. Hongos
--------------	----------	--------------	-----------

FALLAS

Falla Hemodinámica	o No	1 Si
Falla Hepática	o No	1 Si
Falla Renal	o No	1 Si
Falla Hematológica	o No	1 Si
Falla Neurológica	o No	1 Si

Número de Fallas: _____

EGRESO:

Fecha de egreso de UCI: _____

1 Mejoría _____, 2 Limitación _____, 3 Defunción _____

Fecha de egreso del Hospital: _____

1 Mejoría _____, 2 Limitación _____, 3 Defunción _____

11. Referencias

Bibliografía

1. Sbrana A, Torchio M, Comolli G, Antonuzzo A, et al. "Italian Network for Supportive Care in Oncology (NICSO). Use of procalcitonin in clinical oncology: a literature review", **New Microbiol.** 2016;39(3):174-180.
2. Yasser Sakr, Ulrich Jaschinski, Xavier Wittebole, et al. "Sepsis in Intensive Care Unit Patients: Worldwide Data From the Intensive Care over Nations Audit", **Open Forum Infect Dis.** 2018; 5(12): ofy313.
3. Ñamendys SA, Herrera M, Becerra J et al. "Clinical characteristics and outcomes of critically ill cancer patients with septic shock". **Q J Med** 2011;104:505-511.
4. Ñamendys-Silva SA, Silva-Medina MA, Vásquez-Barahona GM, et al. "Application of a modified sequential organ failure assessment score to critically ill patients", **Braz J Med Biol Res.** 2013; 46:186–193.
5. Ñamendys SA, Jarquín-Badiola Y, Garcia-Guillen F, et al. "Application of the Mexican Sequential Organ Failure Assessment Score to Critically Ill Cancer Patient", **Chest.** 2015;148(4_MeetingAbstracts):346A
6. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, et al. "Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis", **Lancet Infect Dis.** 2013;13(5):426-435.
7. Schuetz P, Birkhahn R, Sherwin R, et al. "Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients: Results From the Multicenter Procalcitonin Monitoring SEpsis (MOSES) Study", **Crit Care Med.** 2017;45(5):781-789
8. Hegazy MA, Omar AS, Samir N, Moharram A, et al. "Amalgamation of procalcitonin, C-reactive protein, and sequential organ failure scoring system in predicting sepsis survival". **Anesth Essays Res.** 2014;8(3):296-301.

9. Hazrati E, Tavakoli M, Alizadeh H, et al. "The Correlation between Serum Procalcitonin and Sequential Organ Failure Assessment Score in Severe Sepsis patients", **J Curr Res Sci**. 2016; S (1):135-139.
10. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, et al. "Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis". *Lancet Infect Dis* 2007; 7:210–17.
11. Oken MM, Creech RH, Torney DC et al. "Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group". **Am J Clin Oncol**. 1982;5(6):49-655.
12. Lopes FF, Peres BD, Bross A, et al. "Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients", **JAMA** 2001;286:1754-1758.
13. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP et al. "APACHE II: a severity of disease classification system". **Crit Care Med** 1985;13:818-829.
14. Singer M, Deutschman C, Seymour C. "The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)" **JAMA** 2016; 315:801-810.
15. Urabe A. "Clinical features of the neutropenic host: definitions and initial evaluation". **Clin Infect Dis**. 2004;39:S53-S55.
16. Rosas-Carrasco O, González-Flores E, Brito-Carrera AM et al. "Evaluación de la comorbilidad en el adulto mayor". **Rev Med Inst Mex Seguro Soc** 2011;49(2): 153-162.
17. Schuetz P, Maurer P, Punjabi V, et al. "Procalcitonin decrease over 72 hours in US critical care units predicts fatal outcome in sepsis patients", *Crit Care* 2013; 17:R115
18. Durnás B, Watek M, Wollny T, et al. "Utility of blood procalcitonin concentration in the management of cancer patients with infections", *Onco Targets Ther*. 2016;22(9):469-75.

19. Manrique Abril F, et al. "Uso de procalcitonina como diagnóstico de sepsis o shock séptico: revisión sistemática y metaanálisis". **Infectio** 2019;23(2):133-142
20. Vijayan AL, Vanimaya, Ravindran S et al. "Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy", **Journal of Intensive Care**. 2017;5:51.
21. Ñamendys SA, González MO, García FJ, et al. "Outcome of critically ill patients with hematological malignancies". *Ann Hematol* 2013;92(5):699–705.