



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”

I.S.S.S.T.E

TESIS DE POSGRADO

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

QUE PRESENTA:

DRA. ITZEL NAYELLI CRUZ IBARRA

QUE PARA OBTENER TÍTULO DE:

INFECTOLOGÍA

ASESORES DE TESIS:

DR. ALFREDO RAÚL MORAYTA RAMÍREZ CORONA

DR JAVIER ORDOÑEZ ORTEGA

M. EN C. LUISA DIAZ GARCIA



ISSSTE

CIUDAD UNIVERSITARIA, 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

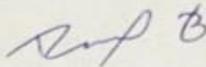
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

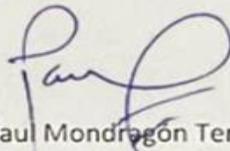
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**TÍTULO DE TESIS: "ETIOLOGÍA INFECCIOSA DEL CHOQUE
SÉPTICO EN NIÑOS HEMATOONCOLÓGICOS DEL
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE"**

FOLIO RPI: 291.2021



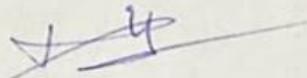
**Dra. Denisse Añorve Bailón
Subdirectora de Enseñanza e Investigación**



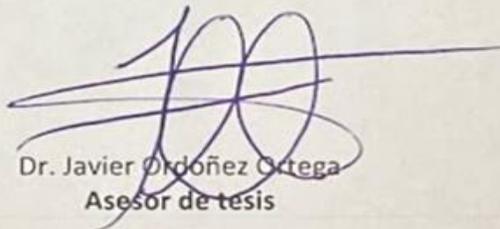
**Dr. Paul Mondragón Terán
Coordinador de Investigación**



**Dr. José Luis Aceves Chimal
Encargado de la Coordinación de Enseñanza**



**Dr. Alfredo Raúl Morayta Ramírez Corona
Jefe de Servicio y profesor titular del curso de Infectología**



**Dr. Javier Ordoñez Ortega
Asesor de tesis**

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

Investigadora principal:

Dra. Itzel Nayelli Cruz Ibarra.

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 8543 5176.

Correo electrónico: itzel013054@gmail.com

Investigadores asociados:

Dr. Alfredo Raúl Morayta Ramírez Corona

Jefe del servicio de Infectología pediátrica en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre".

Profesor Titular del Curso de Especialidad 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 5101 1675

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

M. en C. Luisa Díaz García

Departamento de Metodología de la Investigación

Adscripción: Instituto Nacional de Pediatría

Dirección: Avenida Insurgentes Sur No. 3700, Letra C, Insurgentes Cuicuilco, Coyoacán
Código Postal 04530, Ciudad de México.

Teléfono: 55 3510 2338

Correo electrónico: luisadiazg@gmail.com

TÍTULO

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

ÍNDICE

| | | |
|-------|---|----|
| 1. | RESUMEN | 6 |
| 2. | ABREVIATURAS..... | 9 |
| 3. | INTRODUCCION | 10 |
| 4. | MARCO TEÓRICO..... | 11 |
| 5. | PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 39 |
| 6. | JUSTIFICACIÓN..... | 41 |
| 7. | OBJETIVOS | 42 |
| 8. | HIPOTESIS..... | 43 |
| 9. | METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN..... | 44 |
| 9.1. | Tipo de estudio..... | 44 |
| 9.2. | Población de estudio..... | 44 |
| 9.3. | Universo de trabajo..... | 44 |
| 9.4. | Tiempo de ejecución. | 44 |
| 9.5. | Criterios de selección | 44 |
| 9.6. | Tipo de muestreo | 45 |
| 9.7. | Metodología para el cálculo y tamaño de la muestra..... | 45 |
| 9.8. | Descripción operacional de las variables | 46 |
| 9.9. | Técnicas y procedimientos a emplear..... | 52 |
| 9.10. | Análisis estadístico. | 53 |
| 10. | ASPECTOS ÉTICOS..... | 54 |
| 11. | CONSENTIMIENTO INFORMADO..... | 55 |
| 12. | CONFLICTO DE INTERESES..... | 57 |
| 13. | CONDICIONES DE BIOSEGURIDAD..... | 57 |
| 14. | RECURSOS | 58 |
| 15. | CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES PROGRAMADAS | 59 |
| 16. | RESULTADOS | 60 |
| 17. | DISCUSIÓN..... | 74 |
| 18. | CONCLUSIONES | 82 |
| 19. | APORTACIÓN O BENEFICIOS PARA EL INSTITUTO | 84 |
| 20. | PERSPECTIVA | 84 |
| 21. | REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 85 |

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 hemato-oncológicos 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” de enero de 2018 a Junio de 2022. Se realizará un muestreo no probabilístico, consecutivo. Para el análisis estadístico se obtendrán frecuencias simples, proporciones, medida de tendencia central y de dispersión y se expresarán en las tablas y gráficos correspondientes a cada variable.

Resultados: Se analizaron 84 pacientes con choque séptico que cumplieron con los criterios de selección establecidos de los cuales 46 pacientes fueron sexo masculino (54.8%) y 38 del sexo femenino (45.2%), cuya media de edad se encontró en 8.9 años el padecimiento más frecuente fue Leucemia linfoblástica aguda estirpe B con 51 pacientes hematológicos y 33 pacientes con tumor de órgano sólido. Se encontró que 49 pacientes (58.3%) contaban con la definición operacional de Fiebre y Neutropenia, de los cuales, 46 cursaban con neutropenia profunda (54.8%). La mayoría de los pacientes presentó alteración en la biometría hemática, principalmente pancitopenia, en los biomarcadores hubo elevación significativa de PCT en 74 pacientes, PCR con elevación en 39 pacientes, a 30 pacientes no les solicitaron este estudio, 46 pacientes presentaron hiperlactatemia. En cuanto a las pruebas de función hepático, se analizó la elevación donde algunos pacientes cumplieron criterios de hepatitis, clasificándose en hipóxica o colestásica de los

cuales 10 fue clasificada como hipóxica (11.9%) y 7 pacientes con hepatitis colestásica (8.3%). En los tiempos de coagulación la mayoría de los pacientes en niveles prolongados. Así mismo, se tomaron cultivos iniciales principalmente hemocultivo central y periférico, a 4 pacientes cultivo de LCR (4.8%) y conforme la evolución de los pacientes, se tomaron cultivos complementarios a los iniciales como urocultivo (9.5%), cultivo de líquido peritoneal (9.5%), cultivo de tejido (8.3%), cultivo de líquido pleural (2.4%), cultivo de punta de catéter (2.4%) y mielocultivo (1.2%) de la población estudiada.

Los bacilos gram negativos fueron los más frecuentes: *Escherichia coli* (15.5%), *Pseudomonas aeruginosa* (14.3%); respecto a los cocos gram positivos el más frecuente fue *Staphylococcus aureus* (6%), *Staphylococcus epidermidis* (4.8%), los hongos como *Cándida albicans* y *Cándida tropicalis* (2.4%). Así mismo, se analizó el perfil de susceptibilidad de los aislamientos, encontrándose sensibilidad a aminoglucósidos (35.7%), sensible a quinolonas (28.6%), sensibles a todos los antimicrobianos (25%), resistencia a quinolonas (10.7%), BLEE (9.5%), resistentes a los aminoglucósidos (8.3%); respecto a los cocos gram positivos oxacilino resistente (7.1%) y oxacilino sensible (1.2%); 6 cultivos se presentaron con un patrón de susceptibilidad XDR y 2 cultivos MDR.

El principal foco de infección fue abdominal (40.5%), infección relacionada a acceso vascular (17.9%), foco pulmonar (13.1%) como los más frecuentes y algunos otros pacientes presentaron durante su hospitalización un segundo foco infeccioso, lo más frecuente en región genital (4.8%) al igual que foco pulmonar. Se inició terapia antimicrobiana de forma empírica como Meropenem y Vancomicina en 51 pacientes, con cultivos se redirigió tratamiento definitivo según la susceptibilidad del microorganismo aislado, 51.2% continuaron mismo esquema inicial, Anfotericina B (11.9%), Colistin (8.3%), Caspofungina (8.3%). 34.5% de los pacientes recibieron Inmunoglobulina G y el 77.4% de los pacientes ameritó apoyo de ventilación mecánica. Finalmente, se reportó 40.5% de defunciones.

Conclusiones: Con este escrito, concluimos que se lograron los objetivos documentando la casuística de la etiología más frecuente en los pacientes pediátricos hemato-oncológicos que ingresan a la UCIP con choque séptico de nuestro hospital, reconociendo que las bacterias gram negativas encabezan la lista, en primer lugar E. coli siendo aun

susceptible a todos los antimicrobianos y que por el momento, no se tienen con alta frecuencia las resistencias antimicrobianas.

Una vez valorado clínicamente el paciente, reiteramos la importancia de la toma de laboratorios como biometría hemática, biomarcadores (PCR, PCT, lactato sérico), pruebas de función hepático, tiempos de coagulación y cultivos respectivos desde su ingreso para clasificar al paciente que cumple con criterios de choque séptico e iniciar tratamiento acorde a lo establecido previamente, y a tener los resultados, indicar el tratamiento específico evitando resistencias microbiológicas.

2. ABREVIATURAS

CMN: Centro Médico Nacional

SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

UCIP: Unidad de cuidados intensivos pediátricos

FN: Fiebre y neutropenia

EUA: Estados Unidos de América

LLA: Leucemia linfoblástica aguda

SARM: Staphylococcus aureus resistente a la meticilina

SASM: Staphylococcus aureus sensible a la meticilina

NO: Óxido Nítrico

LPS: Lipopolisacárido

BLEE: Beta lactamasa de espectro extendido

MDR: multidrogo resistente

XDR: extensamente resistente

SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda

PCR: Proteína C Reactiva

PCT: Procalcitonina

VSG: Velocidad de Sedimentación Globular

PMN: Polimorfonucleares

SD: sin datos

3. INTRODUCCION

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.

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 caucásicos, 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.

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%), *Cándida* (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%), Estreptococo beta-hemolítico (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 *Cándida*. 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* meticilino 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:

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 con 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.

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.

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.

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.

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 sepsis y 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.

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.

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).

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.

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.

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 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.

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.

Los signos de sobrecarga hídrica incluye 2 principales signos, edema agudo pulmonar y hepatomegalia. 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.

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 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.

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 UCIP, 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 de 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.

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%.

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).

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.

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).

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.

"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

OBJETIVO GENERAL

Reportar 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”.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Reportar la frecuencia de los microorganismos aislados del choque séptico en niños hemato-oncológicos.
2. Identificar el patrón de susceptibilidad antimicrobiana que presentaron las bacterias y hongos causantes del choque séptico.
3. Conocer el diagnóstico oncológico de base que presentaron los pacientes hemato-oncológicos con choque séptico.
4. Conocer la etapa del tratamiento con quimioterapia que se presentó más comúnmente el choque séptico
5. 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.
6. Identificar el foco infeccioso que presentaron los pacientes hemato-oncológicos con choque séptico.
7. Identificar las alteraciones de laboratorio.
8. Indicar el comportamiento de los biomarcadores inflamatorios en los pacientes con choque séptico.
9. Describir el tratamiento antimicrobiano o antifúngico que se ofreció a los pacientes con choque séptico.
10. Describir el tratamiento adyuvante que se administró además de los antibióticos.
11. Conocer el desenlace de los pacientes hemato-oncológicos con choque séptico.

8. HIPOTESIS

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. METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN

9.1. Tipo de estudio.

Estudio de tipo retrospectivo, observacional, descriptivo 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 2021 a Junio del 2022.

9.3. Universo de trabajo.

Pacientes pediátricos de 0 a 18 años con diagnóstico hemato-oncológico ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos con choque séptico en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” en el periodo comprendido de Enero del 2018 a Junio del 2022.

9.4. Tiempo de ejecución.

De Enero de 2018 a Junio de 2022.

9.5. Criterios de selección

a. Criterios de 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 2021a Junio de 2022.

b. Criterios de 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. Criterios de 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.

9.6. Tipo de muestreo

No probabilístico

9.7. Metodología para el cálculo y tamaño de la muestra.

Tamaño de la muestra a conveniencia donde resultaron 84 pacientes hemato-oncológicos acorde a criterios de selección

9.8. Descripción operacional de las variables

| Variable | Definición operacional | Tipo de variable | Unidad de medida |
|---|--|-----------------------------------|--|
| 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) Si 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 hemato-oncológico con el que ingresó a hospitalización el paciente. | Cualitativa, Nominal, poliatómica | Diagnóstico reportado en el expediente |
| Fase de quimioterapia | Etapas de la quimioterapia en que se encontraba el paciente al momento de la hospitalización. | Cualitativa, Nominal, poliatómica | 1) Inducción 2) Consolidación 3) Mantenimiento 4) Reinducción 5) Remisión 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) Si 2) No |
| Neutropenia profunda | Recuento absoluto de neutrófilos <100 células/mm ³ posterior a la aplicación de quimioterapia. | Cualitativa. Nominal, dicotómica. | 1) Si 2) No |
| Recuento absoluto de neutrófilos | Leucocitos de B17 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 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. | Cuantitativa. Ordinal Intervalo | mmol/L |
| PCT (procalcitonina) | Es un péptido precursor de la calcitonina. Se eleva 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, sepsis 0.5-2 ng/ml, >10 choque. | Cuantitativa. Ordinal Intervalo | mg/L |
| 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 de choque >90 mg/L | Cuantitativa. Ordinal Intervalo | mg/L |
| Hemoglobina | Es una hemoproteína de la sangre, de color rojo que transporta a los órganos y tejidos. Normal: 12-18 g/dl | Cuantitativa. Ordinal Intervalo | g/dl |
| Plaquetas | Son pequeños fragmentos citoplasmáticos, irregulares, carentes de núcleo. Están involucradas en la hemostasia, iniciando la formación de coágulos o trombos. Normal: 150000-500000 miles/mm ³ | Cuantitativa. Ordinal Intervalo | ml/mm ³ |
| 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. Normal: 4500-11000 miles/mm ³ | Cuantitativa. Ordinal Intervalo | ml/mm ³ |

| | | | |
|---|---|---------------------------------------|--------|
| Linfocitos | Son un tipo de leucocito, representan 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. Normal: 900-5200 miles/mm3 | Cuantitativa. Ordinal Intervalo | ml/mm3 |
| 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. Normal: 160-1000 miles/mm3 | Cuantitativa. Ordinal Intervalo | ml/mm3 |
| Eosinófilos | Es un tipo de leucocito, constituye del 1 al 3 % del total de leucocitos. Son responsables de muchas funciones proinflamatorias, como la patogénesis de las enfermedades alérgicas, como célula efectora de hipersensibilidad inmediata, así como en la muerte de parásitos. Normal: 0-700 miles/mm3 | Cuantitativa. Ordinal Intervalo | ml/mm3 |
| Basófilos | Son un tipo de leucocito, son los menos numerosos, son los responsables del inicio de la respuesta alérgica. Normal: 0-200 miles/mm3 | Cuantitativa. Ordinal Intervalo | ml/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. Normal: 0 a 34 U/L | 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. Normal: 10 a 49 U/L | 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. Normal: 46-116 U/L | 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 su elevación en el suero es un signo de que un órgano o tejido ha sido lesionado. Normal: ≤ 2 mmol/L | Cuantitativa. Ordinal Intervalo | U/L |
| 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 Normal de 0.3 a 1 mg/dL. | Cuantitativa. Ordinal Intervalo | mg/dl |
| Bilirrubina Indirecta (BI) | Es la bilirrubina no conjugada. Se encuentra unida a la albúmina 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. Normal 0.1 a 0.5 mg/dl. | Cuantitativa. Ordinal Intervalo | mg/dl |
| Bilirrubina Directa (BD) | Es la bilirrubina conjugada. Se encuentra unida con ácido glucurónico, se acumula en la vesícula biliar, constituye parte de la bilis, para su posterior eliminación. Normal: 0 a 0.3 mg/dL. | Cuantitativa. Ordinal Intervalo | mg/dl |

| | | | |
|----------------|--|---|---|
| TP | Tiempo de protrombina. Son pruebas que evalúan 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. Normal de 11 a 15 segundos. | Cuantitativa. Ordinal Intervalo | seg |
| TTP | Tiempo parcial 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: 25 a 33 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. $INR = (TP \text{ de paciente} / TP \text{ referencia de individuo sano})$. 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 central 9) Cultivo de líquido peritoneal 10) Mielocultivo 11) Sin cultivo |

| | | | |
|----------------------------------|--|-----------------------------------|--|
| Microorganismos aislados | Organismo microscópico identificado en el cultivo del paciente hemato-oncológico. | Cualitativa. Nominal, politómica. | <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>. 2. <i>Pseudomonas stutzeri</i>. 3. <i>Escherichia coli</i>. 4. <i>Acinetobacter sp.</i> 5. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>. 6. <i>Klebsiella pneumoniae</i>. 7. <i>Micrococcus luteus</i>. 8. <i>Enterococcus sp.</i> 9. <i>Staphylococcus epidermidis</i>. 10. <i>Staphylococcus aureus</i>. 11. <i>Candida albicans</i>. 12. <i>Candida tropicalis</i> 13. Sin aislamiento |
| Patrón de susceptibilidad | Es la susceptibilidad a los antimicrobianos in vitro, mediante un sistema automatizado, en este caso el VITEK. | Cualitativa. Nominal, politómica. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Pansensible 2. <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina (SARM) 3. <i>Staphylococcus aureus</i> meticilino sensible (SAMS) 4. Enterococos resistente a la Vancomicina (VRE) 5. Betalactamasa de espectro extendido (BLEE) 6. Multidrogo resistente (MDR) 7. Extremadamente resistente (XDR) 8. Pandrogo resistente (PDR) |
| Foco infeccioso | Es el sitio de origen de la infección en el paciente, que culminó en choque séptico. | Cualitativa. Nominal, politómica. | <ol style="list-style-type: none"> 1) Abdominal 2) SNC 3) Pulmonar 4) Urinario 5) Torrente Sanguíneo 6) Infección relacionada a catéter venoso central 7) piel y tejidos blandos 8) No se encontró |
| 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. | <ol style="list-style-type: none"> 1) Si 2) No |

| | | | |
|---------------------------------|--|-----------------------------------|---|
| Tratamiento inicial | Es el plan de tratamiento establecido en el paciente ante la identificación del foco infeccioso al ingreso. | Cualitativa. Nominal, politómica. | 1) Meropenem 2) Vancomicina 3) Ambos 4) Imipenem 5) Cefepime 6) Piperacilina tazobactam 7) Levofloxacino |
| Tratamiento definitivo | Es el plan de tratamiento establecido en el paciente ante la identificación del foco infeccioso. | Cualitativa. Nominal, politómica. | 1) Meropenem y Vancomicina 2) Cefepime 3) Piperacilina/Tazobactam 4) Meropenem 5) Vancomicina 6) Clindamicina 7) Colistimetato 8) Linezolid 9) Ceftriaxona 10) Metronidazol 11) TMP/SMX 12) Anfotericina B 13) Caspofungina 14) Fluconazol 15) Voriconazol 16) Amikacina |
| 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 que culminó con defunción o mejoría. | Cualitativa. Nominal, dicotómica. | 1) Defunción 2) Mejoría |
| Tipo de hepatitis | Pacientes que presentaron falla hepática, la cual acorde a alteración de PFH se dividen en Hipóxica (elevación de AST, ALT, BT menor a 3, elevación de INR); Colestásica (BT >3, FA elevación al doble o triple) | Cualitativa. Nominal, dicotómica. | 1) Hipóxica 2) Colestásica |

9.9. Técnicas y procedimientos a emplear.

Posterior a la revisión y registro del protocolo en el Comité Local de Investigación correspondiente, se identificaron aquellos pacientes hemato-oncológicos que hayan sido atendidos en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” de enero del año 2018 a Junio del 2022 acorde a los criterios de selección descritos previamente, mediante la revisión del expediente clínico electrónico 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 directamente en Excel.

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 tablas o gráficos de barras según corresponda.

10. 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 documental y 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 2021 a Junio de 2022.

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.

11. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Solicitamos al Comité de Ética en Investigación, su anuencia para prescindir del proceso de Consentimiento Informado, en el entendido que el presente es un estudio documental sin riesgo y que los investigadores estamos comprometidos en salvaguardar la confidencialidad de los sujetos de investigación.

Se anexa el siguiente documento.



AVISO DE PRIVACIDAD

TÍTULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: "ETIOLOGÍA INFECCIOSA DEL CHOQUE SÉPTICO EN NIÑOS HEMATO-ONCOLÓGICOS DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE".

Número de registro: 291.2021

El presente Aviso de Privacidad tiene como objeto informarles sobre el tratamiento que se le dará a sus datos personales cuando los mismos son recabados, utilizados y almacenados.

Investigador responsable de recabar sus datos personales, de su uso y protección:

Nombre: Itzel Nayelli Cruz Ibarra

Domicilio: Avenida Azúcar Núm. 175 Colonia Granjas México. C.P. 08400 Alcaldía Iztacalco

Teléfono: 5585435176 Correo electrónico: itzel013054@gmail.com

Su información personal será utilizada con la finalidad de obtener una base de datos y establecer la etiología infecciosa que se presenta en los pacientes hemato-oncológicos que acuden con choque séptico, para lo cual requerimos obtener los siguientes datos personales: nombre, edad, sexo; estos datos son considerados como sensibles de acuerdo con la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares.

Es importante que usted sepa que todo el equipo de investigación que colabora en este estudio se compromete a que todos los datos proporcionados por usted serán tratados bajo medidas de seguridad y garantizando siempre su confidencialidad. En el caso de este proyecto las medidas que se tomaran para ello serán: utilizar códigos, iniciales, número de expediente y se almacenaran en un archivo electrónico a cargo del investigador principal como base de datos.

Le aclaramos que la información de sus datos personales puede ser compartidos y manejados por personas distintas a esta institución como publicaciones o ponencias con la finalidad de dar a conocer la estadística de la etiología infecciosa del choque séptico en un hospital de tercer nivel de pacientes hemato-oncológicos.

Usted tiene derecho de acceder, rectificar y cancelar sus datos personales, así como de oponerse al manejo de los mismos o anular el consentimiento que nos haya otorgado para tal fin, presentando una carta escrita dirigida al investigador responsable: Itzel Nayelli Cruz Ibarra, o con la Presidente del Comité de Ética en Investigación del CMN "20 de Noviembre", Dr. Ricardo Ortega Pineda. Tel. 52003544.

DECLARACION DE CONFORMIDAD: Manifiesto estar de acuerdo con el tratamiento que se dará a mis datos personales

Nombre y firma del sujeto de investigación o paciente: No Aplica

Fecha: 04.05.2022.

12. CONFLICTO DE INTERESES

Los investigadores expresamos no tener conflicto de intereses para el desarrollo del presente proyecto.

13. CONDICIONES DE BIOSEGURIDAD

El estudio no requiere condiciones de bioseguridad, ya que los datos fueron recolectados a partir del expediente clínico.

14. RECURSOS

a. 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 Enero de 2021 a Junio de 2022 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.

b. Recursos materiales.

Se realizará en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre". Como recursos materiales se requerirán:

- Formato para recolección de datos
- Expedientes clínicos
- Equipo de computo
- Hojas blancas
- Bolígrafos

c. Recursos financieros.

El protocolo no requerirá financiamiento y los costos que se generen serán cubiertos por el investigador.

15. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES PROGRAMADAS

| | Marzo 2022 | Abril 2022 | Julio 2022 | Agosto 2022 | Septiembre 2022 |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|
| Solicitud de enmienda | | | | | |
| Reinicio de recolección de datos | | | | | |
| Reporte preliminar | | | | | |
| Presentación de resultados | | | | | |

16. RESULTADOS

Durante el periodo de Enero de 2018 a Junio de 2022 en el CMN 20 de Noviembre se realizó un estudio observacional, retrospectivo de pacientes hemato-oncológicos que cumplieron los criterios de inclusión obteniendo una muestra poblacional de 84 pacientes, 46 pacientes son masculinos (54.8%) y 38 femeninos (45.2%), cuya media de edad se encontró en 107.14 meses (8.9 años), con una desviación estándar de 60.46, se detalla la población estudiada por grupo de edad.

| Edad en años | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|--------------|------------|----------------|
| 1 | 7 | 8.3 |
| 2 | 7 | 8.3 |
| 3 | 4 | 4.8 |
| 4 | 2 | 2.4 |
| 5 | 6 | 7.1 |
| 6 | 4 | 4.8 |
| 7 | 5 | 6 |
| 8 | 3 | 3.6 |
| 9 | 4 | 4.8 |
| 10 | 4 | 4.8 |
| 11 | 5 | 6 |
| 12 | 5 | 6 |
| 13 | 12 | 14.3 |
| 14 | 3 | 3.6 |
| 15 | 5 | 6 |
| 16 | 4 | 4.8 |
| 17 | 4 | 4.8 |

Tabla 1. Edad de la población.

De los 84 pacientes dentro de la distribución de servicios tratantes, 49 de ellos corresponden al servicio de Hematología (58.3%) y 35 (41.7%) a Oncología, cuyos diagnósticos más frecuentes fueron Leucemia linfoblástica aguda estirpe B, Leucemia linfoblástica aguda estirpe T, Leucemia mieloide aguda, Sarcoma y Tumores germinales

como los 5 padecimientos más frecuentes, en la tabla 2 se describe la frecuencia en que se presentaron los diagnósticos hemato-oncológicos del estudio.

En cuanto a la fase del tratamiento oncológico, 26 pacientes se encontraban en neoadyuvancia, 25 pacientes en fase de inducción a la remisión, 16 en fase de mantenimiento, 9 en consolidación, 4 pacientes en reinducción a la remisión, 6 pacientes en fase de vigilancia y un paciente abandonó la quimioterapia.

| Diagnóstico de base | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|--|------------|----------------|
| Leucemia linfoblástica aguda estirpe B | 36 | 42.9 |
| Sarcoma | 7 | 8.3 |
| Leucemia linfoblástica aguda estirpe T | 6 | 7.1 |
| Tumor germinal | 6 | 7.1 |
| Leucemia mieloide aguda | 5 | 6 |
| Hepatoblastoma | 4 | 4.8 |
| Linfoma no Hodgkin | 3 | 3.6 |
| Leucemia promielocítica | 2 | 2.4 |
| Leucemia bifenotípica | 2 | 2.4 |
| Linfoma de Hodgkin | 2 | 2.4 |
| Ependimoma | 2 | 2.4 |
| Neuroblastoma | 2 | 2.4 |
| Tumor de Wilms | 2 | 2.4 |
| Osteosarcoma | 1 | 1.2 |
| Rabdomiosarcoma | 1 | 1.2 |
| Meduloblastoma | 1 | 1.2 |
| Teratoma | 1 | 1.2 |
| Carcinoma de plexos coroideos | 1 | 1.2 |

Tabla 2. Diagnósticos de base de los pacientes hemato-oncológicos.

Al ingreso, 49 pacientes (58.3%) contaban con la definición operacional de Fiebre y Neutropenia (<500 células/mm³ o que se espera disminuya a <500 células/mm³ en las próximas 48 h posterior a la aplicación de quimioterapia), y 46 de ellos (54.8%) cursaban con neutropenia profunda (<100 células/mm³ posterior a la aplicación de quimioterapia).

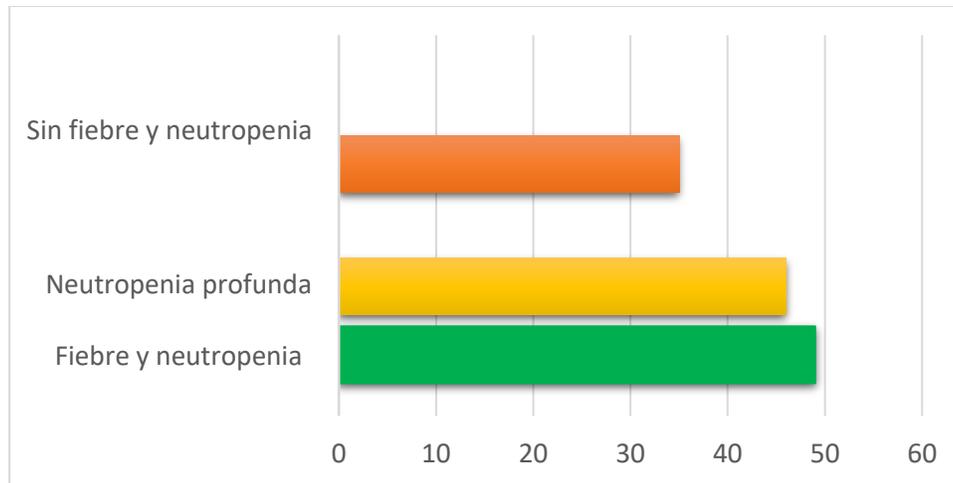


Gráfico 1. Eventos de fiebre y neutropenia

Se identificaron 84 pacientes con criterios de 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); 34 pacientes (40.5%) se identificaron con foco infeccioso abdominal (dolor abdominal tipo cólico difuso, evacuaciones disminuidas de consistencia, náusea y/o vómito), 15 pacientes (17.9%) con infección relacionada a acceso vascular (fiebre persistente, sin otros foco infeccioso evidente, con acceso vascular), 11 pacientes (13.1%) con foco pulmonar (tos, datos de dificultad respiratoria, desaturación), otros sitios de infección al ingreso se ejemplifican en el gráfico 2.

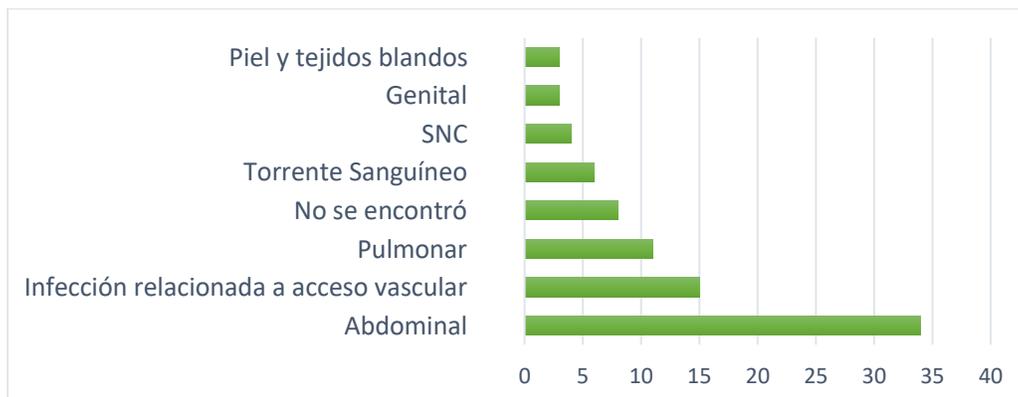


Gráfico 2. Sitio de foco infeccioso al ingreso

Acorde a la evolución y estancia intrahospitalaria en la UCIP, algunos pacientes presentaron un segundo foco infeccioso complementario adicional al motivo de ingreso, entre los más frecuentes se encuentra en región genital presentado en 4 pacientes el cual corresponde al 4.8%, con la misma frecuencia que el foco pulmonar, la infección relacionada a acceso vascular se registró en 2 pacientes correspondiente a 2.4%, se encontraron otros sitios de infección secundaria, en el gráfico 3 se detalla.

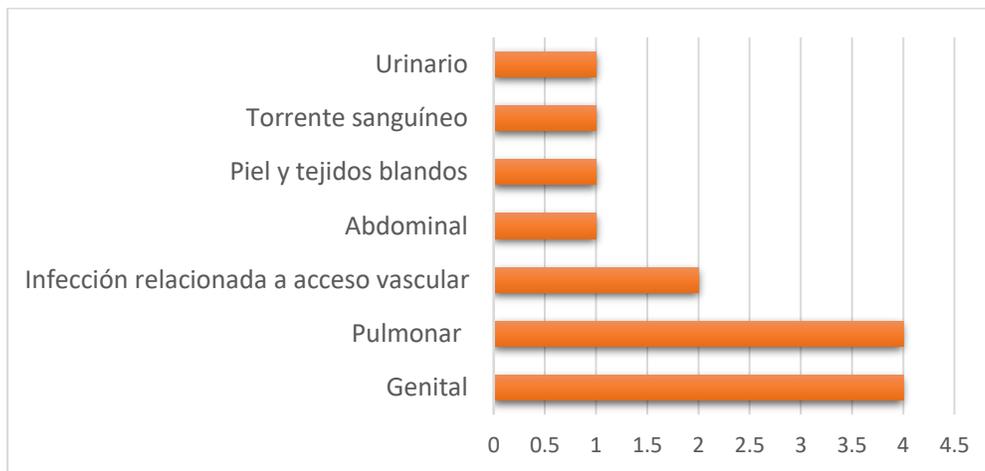


Gráfico 3. Sitio de foco infeccioso complementario al motivo de ingreso

Al ingreso, 65 pacientes (77.4%) ameritaron apoyo de ventilación mecánica y 19 pacientes no necesitaron ser intubados.

En cuanto a los hallazgos de los estudio de laboratorio y gabinete se tomó biometría hemática al ingreso, al analizar las líneas celulares se encontró a 62 pacientes que ingresaron con anemia (<12 g/dl), 66 pacientes con trombocitopenia (<150 000 miles/mm³), 58 pacientes leucopenia ((<4500 miles/mm³) y 19 pacientes leucocitosis (>11000 miles/mm³), 67 pacientes linfopenia (<900 miles/mm³) y solo 2 pacientes linfocitosis (>5200 miles/mm³), 55 pacientes monocitopenia (<160 miles/mm³), eosinófilos (0 - 700 miles/mm³) y basófilos (0 – 200 miles/mm³) se mostraron dentro de parámetros normales, en la tabla 3 se detalla la frecuencia de las alteraciones en las líneas celulares.

| RAN (1400 A 8000 miles/mm3) | Hb (12-18 g/dl) | Plaquetas (150000-500000 miles/mm3) | Leucocitos (4500-11000 miles/mm3) | Linfocitos (900-5200 miles/mm3) | Monocitos (160-1000 miles/mm3) | Eosinófilos (0-700 miles/mm3) | Basófilos (0-200 miles/mm3) |
|--|--------------------------------|--|--|--|---|--|--|
| <100: 46 | <11: 62 | <150 000: 66 | <: 4500: 58 | <900: 67 | <160: 55 | <700: 84 | <200: 84 |
| 100 - 500: 3 | >12: 22 | >500 000: 18 | 4500 - 11 000: 7 | 900-5200: 15 | 160-1000: 19 | | |
| >500: 35 | | | > 11 000: 19 | >5200: 2 | >1000: 10 | | |

Tabla 3. Biometría hemática

Respecto a los reactantes de fase aguda y medición del lactato, el valor de corte de PCR es >90 mg/L, cumpliendo este criterio en 39 pacientes, a 30 pacientes no se cuantificó este reactante y 15 pacientes tuvieron PCR menor a 90 mg/L, así mismo se cuantificó PCT cuyo punto de corte se estableció mayor a 3 mg/L; se registraron 74 pacientes con PCT incrementada, 10 pacientes con PCT en valor no significativo (<3 ng/ml), acorde a la gasometría para medición de lactatemia, se definió 2 mmol/L como punto de corte, mayor a éste se registraron 46 pacientes y menor al punto de corte (<2 mmol/L) se reportaron 38 pacientes (tabla 4).

| PCR (<90 mg/L) | PCT (<3 ng/ml) | Lactato (<2 mmol/L) |
|------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| <90: 15 | <3: 10 | <2: 38 |
| >91: 39 | >4: 74 | >3: 46 |
| SD: 30 | | |

Tabla 4. Reactantes de fase aguda y lactatemia

En cuanto a las pruebas de función hepático, se reporta transaminasas elevadas a expensas de Aspartato aminotransferasa (AST) en 36 pacientes (>35 U/L), Alanino transferasa (ALT) 39 pacientes (>51 U/L), elevación de Fosfatasa alcalina (FA) en 46 pacientes (>117 U/L), Lactato deshidrogenasa (LDH) en 40 pacientes (>171 U/L), bilirrubina total (BT) en 39 pacientes (>1 mg/dl), como se observa en la tabla 5.

| AST (0 - 34 U/L) | ALT (10 a 49 U/L) | FA (46-116 U/L) | LDH (60-170 U/L) | BT (<1 mg/dL) |
|-----------------------------|------------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| <34: 47 | <50: 44 | <45: 6 | <60: 1 | <1: 42 |
| >35: 36 | >51: 39 | 46-116: 32 | 60-170: 20 | >1: 39 |
| SD: 1 | SD: 1 | >117: 46 | >171: 40 | SD: 3 |
| | | | SD: 23 | |

Tabla 5. Pruebas de funcionamiento hepático

Los tiempos de coagulación también forman parte de los laboratorios solicitados al ingreso, encontrando la mayoría de los pacientes en niveles prolongados, tiempo de protrombina (TP) 50 pacientes (>16 segundos), tiempo parcial de tromboplastina (TTP) 51 pacientes (>34 segundos), INR con 39 pacientes (>2 segundos) (tabla 6).

| TP (11-15 seg) | TTP (25-33 seg) | INR (<1 seg) |
|---------------------------|----------------------------|----------------------------|
| <15: 33 | <24: 9 | <1: 44 |
| >16: 50 | 25-33: 21 | >2: 39 |
| SD: 1 | >34: 51 | SD: 1 |
| | SD: 3 | |

Tabla 6. Tiempos de coagulación

Se analizó la elevación en las pruebas de función hepática donde algunos pacientes cumplieron criterios de hepatitis, clasificándose en hipóxica o colestásica. Durante el estudio, 17 pacientes presentaron falla hepática de los cuales 10 fue clasificada como hipóxica (11.9%) y 7 pacientes con hepatitis colestásica (8.3%). (Gráfico 4.)

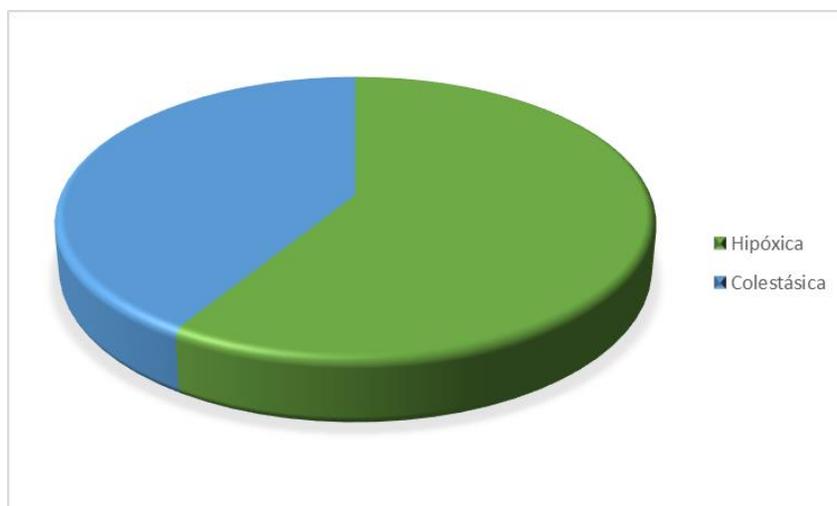


Gráfico 4. Tipos de hepatitis.

Así mismo, se tomaron cultivos iniciales de los cuales a 56 pacientes se tomó hemocultivo central y periférico que corresponden al 66.7%, a 21 pacientes se tomó únicamente hemocultivo central (25%), a 3 pacientes hemocultivo periférico (3.6%), a 4 pacientes se tomó cultivo de LCR por sospecha franca de foco infeccioso en SNC que representa el 4.8%, quienes contaban con válvula de derivación ventrículo peritoneal.

Conforme la evolución de los pacientes, se tomaron cultivos complementarios a los iniciales: a 8 pacientes se tomó urocultivo que corresponde al 9.5%, 8 pacientes cultivo de líquido peritoneal (9.5%), 7 pacientes cultivo de tejido (8.3%), 2 pacientes cultivo de líquido pleural (2.4%), 2 pacientes cultivo de punta de catéter (2.4%) y 1 paciente mielocultivo que representa el 1.2% de la población estudiada.

De los cultivos tomados al ingreso, los bacilos gram negativos se presentaron con mayor frecuencia: *Escherichia coli* con 13 cultivos (15.5%) y *Klebsiella pneumoniae* en un solo cultivo (1.2%) como enterobacterias fermentadoras. Los enterobacteriales fueron más frecuentes respecto a diferentes géneros, entre ellas *Pseudomonas aeruginosa* con 12 cultivos positivos (14.3%), *Pseudomonas stutzeri*, *Acinetobacter* sp, *Stenotrophomonas maltophilia* y con un cultivo cada una (1.2%).

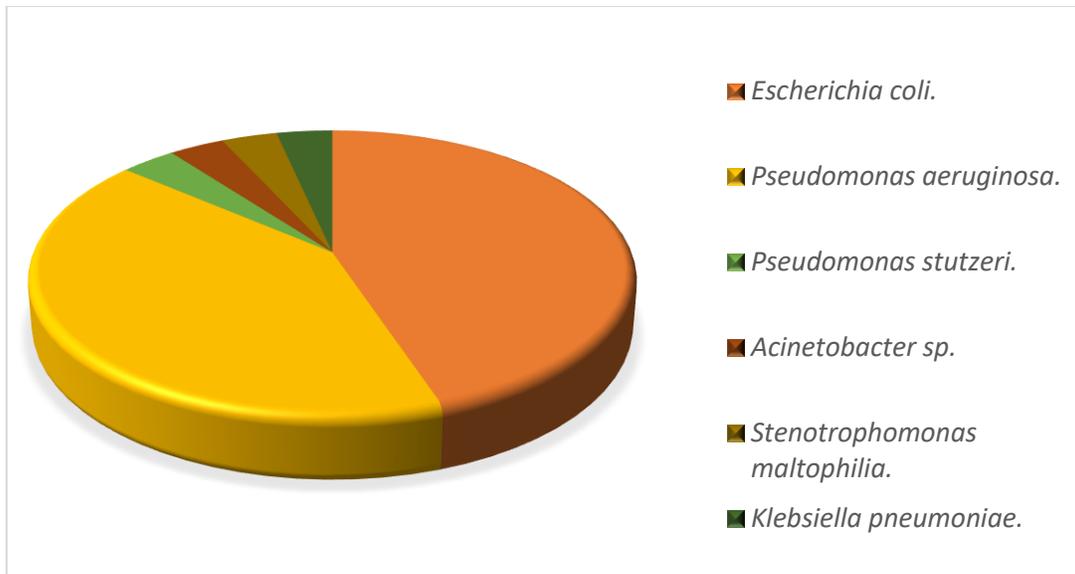


Gráfico 5. Bacilos gram negativos fermentadores y no fermentadores

Respecto a los cocos gram positivos el más frecuente fue *Staphylococcus aureus* con 5 cultivos (6%), *Staphylococcus epidermidis* con 4 cultivos (4.8%), *Micrococcus luteus* y *Enterococcus sp.* 3 pacientes cada uno (3.5%) y 3 de los cultivos con *Cándida sp.*

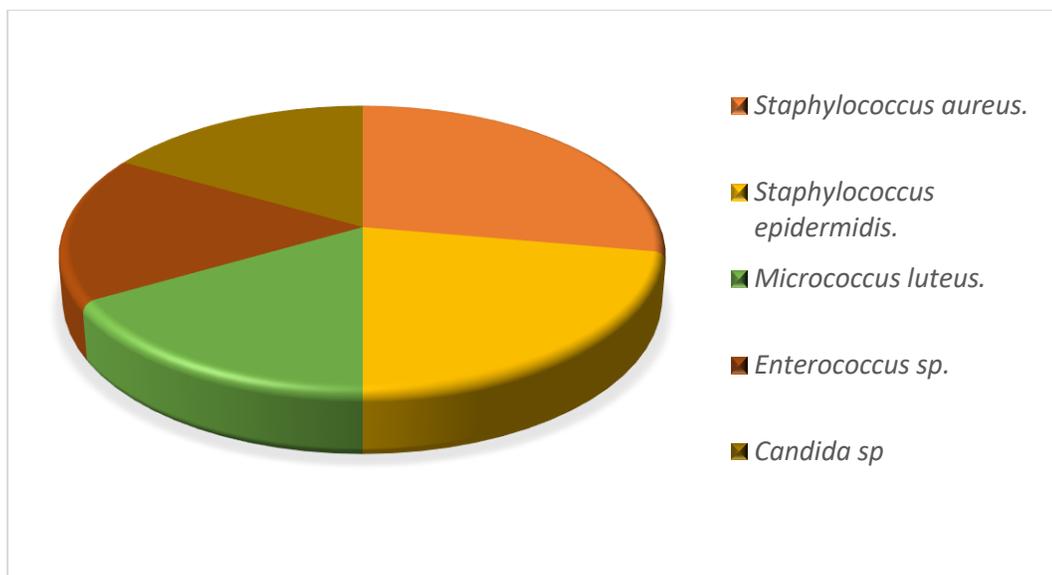


Gráfico 6. Cocos gram positivos y hongos

Acorde a la evolución de los pacientes, a algunos de ellos fue necesario tomar cultivos de forma complementaria a los cultivos iniciales; los aislamientos más frecuentes presentados fueron *Cándida álbicans* y *Cándida tropicalis* en un 2.4%, correspondiente a 2 pacientes cada uno. Respecto a los los bacilos gram negativos se presentaron diferentes enterobacteriales con un cultivo cada uno. No se tuvo ningún aislamiento de cocos gram positivos.

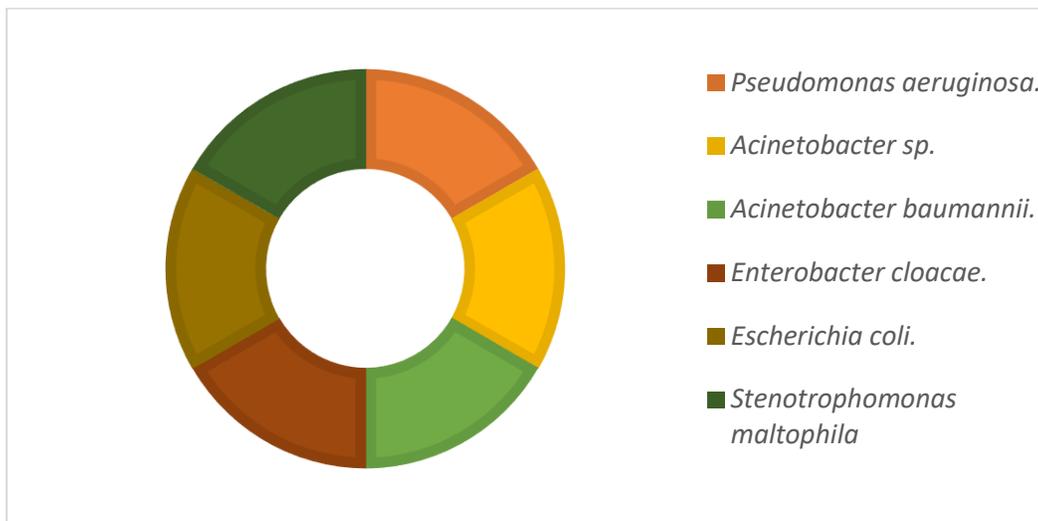


Gráfico 7. Cultivos complementarios con bacilos gram negativos

Respecto a los cultivos tomados de forma inicial, 34 cultivos no tuvieron desarrollo (44%), de los cultivos positivos se analizó el perfil de susceptibilidad de los aislamientos de los bacilos gram negativos: encontrándose 23 cultivos con sensibilidad a aminoglucósidos (27.3%), 19 cultivos sensible a quinolonas (22.6%), 21 de los cultivos se reportaron sensibles a todos los antimicrobianos (17.8%), 9 cultivos con resistencia a quinolonas (10.7%), 9 de los cultivos resultaron BLEE (10.7%), 5 cultivos resistentes a los aminoglucósidos (6%).

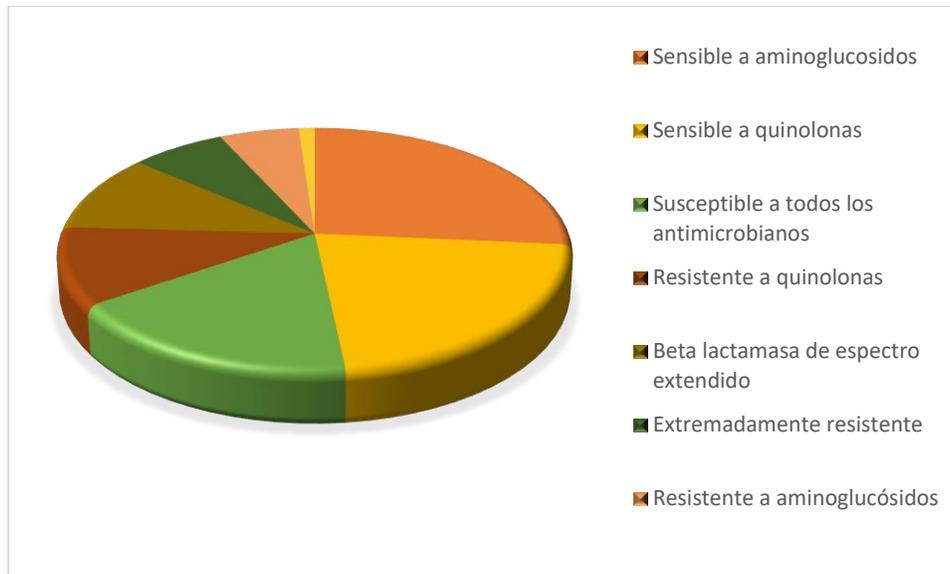


Gráfico 8. Patrón de susceptibilidad del cultivo al ingreso de bacilos gram negativos

El resultado del patrón de susceptibilidad de los cocos gram positivos 8 cultivos fueron oxacilino resistente (7.1%) y solo un cultivo oxacilino sensible (1.2%).

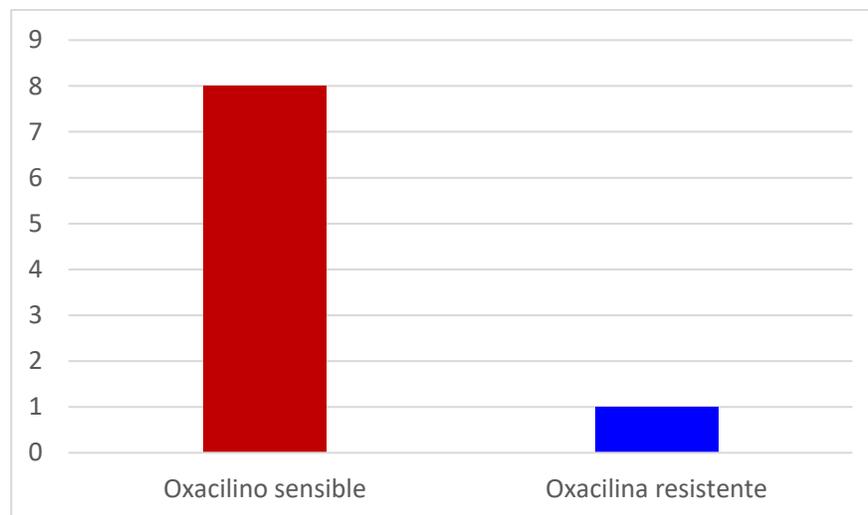


Gráfico 9. Susceptibilidad de cocos gram positivos.

De la misma manera, se estudió el perfil de susceptibilidad de 10 cultivos complementarios donde se obtuvo aislamiento de bacilos gram negativos con 4 enterobacterias susceptibles a todos los antibióticos, uno multidrogo resistente (MDR: el aislamiento bacteriano es resistente al menos a tres de los grupos de antibióticos) y uno extremadamente resistente

(XDR: el aislamiento bacteriano es resistente a todos los grupos de antibióticos excepto a uno o dos de ellos; es decir, se mantiene S o I solo a uno o dos grupos de antibióticos), como alternativa es de utilidad saber otras familias, que en determinados casos pueden ser opción terapéutica como las quinolonas: 3 cultivos sensibles a quinolonas, 2 cultivos sensibles a quinolonas, 5 cultivos sensibles a aminoglucósidos.

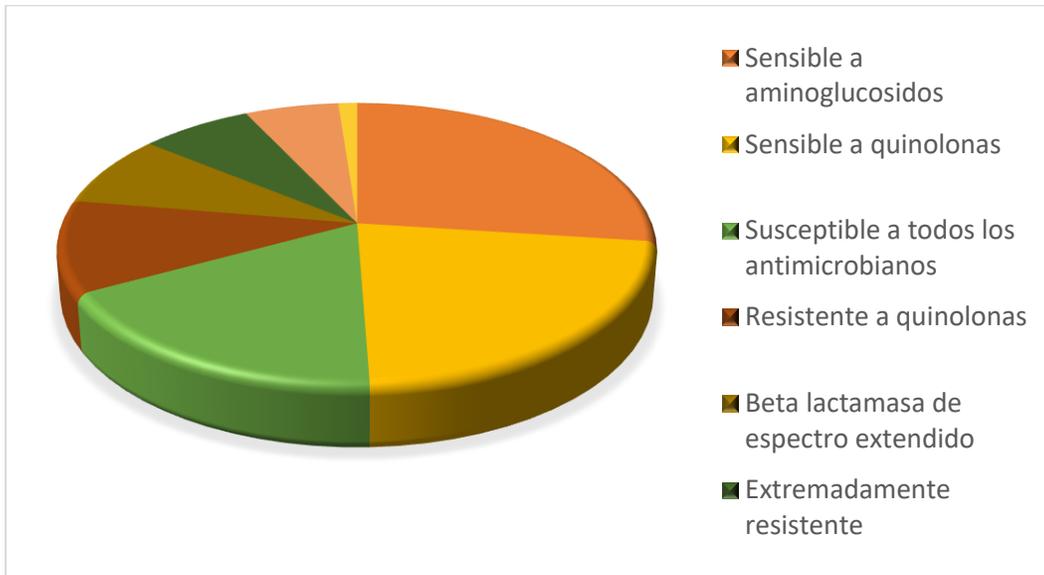


Gráfico 10. Patrón de susceptibilidad de cultivos complementarios de bacilos gram negativos

No se obtuvo aislamiento de cocos gram positivos, respecto a los hongos, se obtuvo una *Cándida tropicalis* resistente a azoles y 2 *Cándida álbicans* y una *Cándida* sp. sensible a todos los antifúngicos.

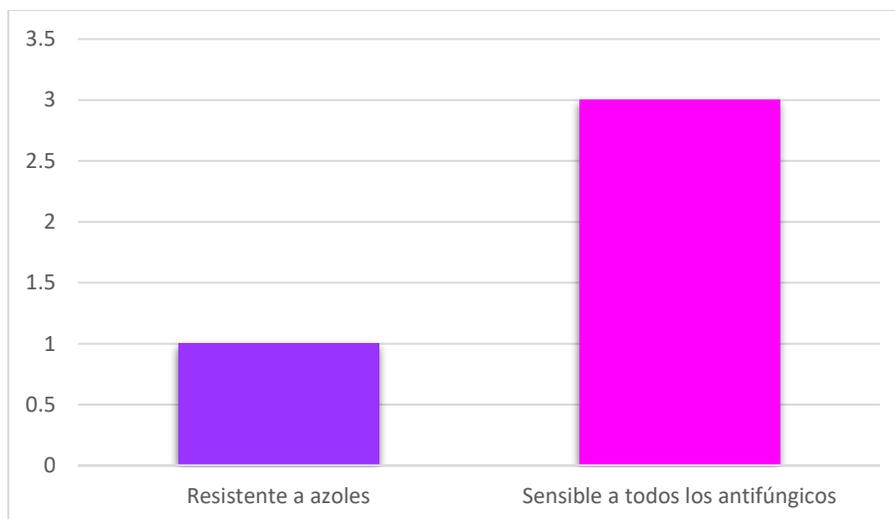


Gráfico 11. Patrón de susceptibilidad de los hongos

Así mismo, a los pacientes que cumplieron criterios de choque séptico, se inició terapia antimicrobiana de forma empírica como Meropenem y Vancomicina en 51 pacientes, sin embargo, debido a la evolución clínica, foco infeccioso secundario, laboratorios, estudios de imagen, etc. fue necesario agregar algún antimicrobiano al manejo inicial, los esquemas más frecuentes se enumeran en la siguiente tabla en correlación con el número de pacientes (tabla 7).

| Tratamiento inicial | Frecuencia | Tratamiento complementario | Frecuencia |
|---------------------------|------------|----------------------------|------------|
| Meropenem con Vancomicina | 51 | Sin otro antimicrobiano | 67 |
| Cefepime | 10 | Vancomicina/Linezolid | 3 |
| Vancomicina | 2 | Amikacina | 3 |
| Imipenem | 2 | Metronidazol | 2 |
| Piperacilina/tazobactam | 2 | Anfotericina B | 2 |
| Levofloxacino | 1 | Cefepime | 1 |
| | | Trimetoprim/sulfametoxazol | 1 |
| | | Caspofungina | 1 |
| | | Voriconazol | 1 |

Tabla 7. Tratamiento inicial y complementario

Una vez establecido el foco infeccioso y resultado de los cultivos, se redirigió tratamiento acorde a la susceptibilidad del microorganismo aislado, ya sea manteniendo el mismo antibiótico inicial, escalamiento o desescalamiento antimicrobiano, dando cobertura al microorganismo según corresponda, en la siguiente tabla se observan los esquemas y la frecuencia con que se indicaron. (Gráfico 12).

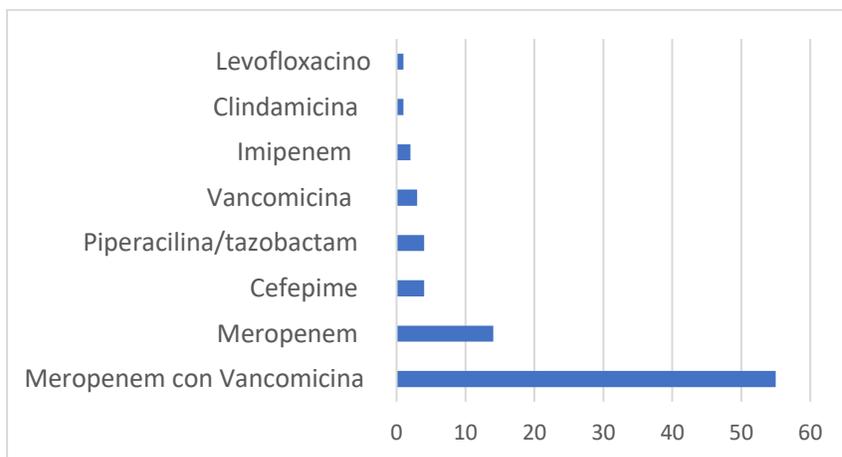


Gráfico 12. Tratamiento definitivo acorde al microorganismo y susceptibilidad

Ya dirigido el tratamiento definitivo según la susceptibilidad del microorganismo aislado, algunos pacientes, acorde a la clínica fueron candidatos a tratamiento complementario microbiológico, del total de población en estudio, 43 pacientes (51.2%) no ameritaron agregar ningún otro manejo, mientras que a 8 pacientes se agregó Anfotericina B (11.9%), 7 pacientes Colistin y otros 7 pacientes Caspofungina, valor que corresponde al 8.3%, 4 pacientes Trimetoprim/Sulfametoxazol (4.8%), 3 pacientes Vancomicina, 3 pacientes Linezolid (3.6%), cabe mencionar que los pacientes que recibieron Linezolid fue debido a la falta de insumos en la unidad hospitalaria de Vancomicina, 2 pacientes Piperacilina/Tazobactam que corresponde a 2.4%, entre otros antimicrobianos utilizados se encontró Ceftriaxona, Metronidazol, Fluconazol, Voriconazol y Amikacina con frecuencia de un paciente indicado en cada caso.

La duración de tratamiento definitivo se calculó con una media de 12.54 días y una desviación estándar de 7.24, mientras que el tratamiento complementario tuvo una media de 11.9 con una desviación estándar de 6.28.

Como parte del manejo adicional no antimicrobiano, el servicio de base tratante decidió agregar Inmunoglobulina G en 29 pacientes que representa un 34.5% del total de la población estudiada.

Finalmente, de los 84 pacientes se reportaron 34 defunciones (40.5%), 50 pacientes mejoraron y egresaron de la UCIP (59.5%).

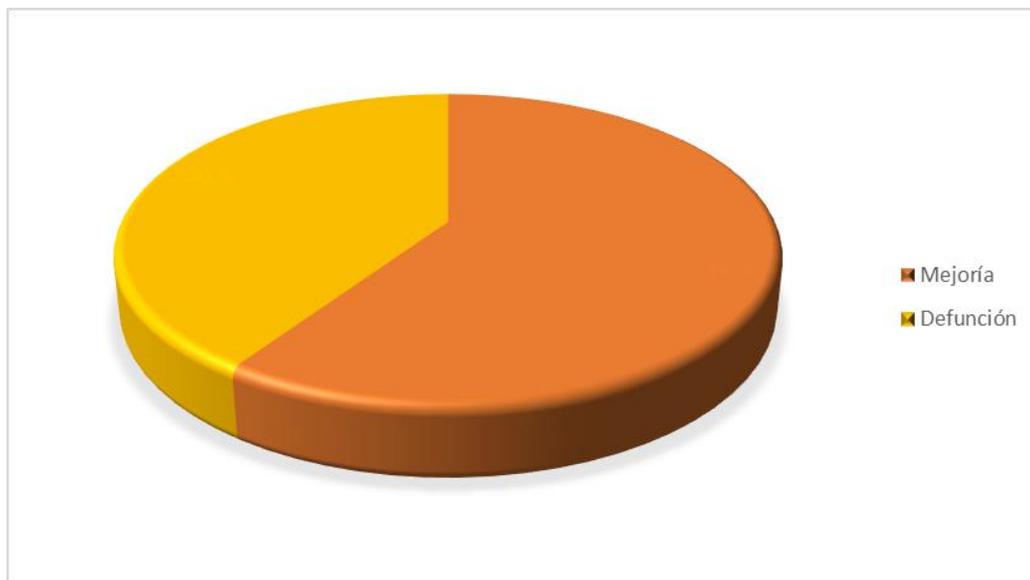


Gráfico 13. Desenlace

17. DISCUSIÓN

El choque séptico en los pacientes hemato-oncológicos representa un problema de salud pública debido a que se asocia a una alta morbimortalidad y a largo plazo condicionan un pronóstico sombrío respecto a la calidad de vida est este grupo de riesgo vulnerable, por lo que se han realizado diversos estudios con el fin de determinar factores de riesgo, agentes etiológicos más comunes, pronostico y tratamiento con la finalidad de crear condiciones favorables minimizando la calidad de los servicios de salud en estos pacientes, capacitar al personal y disminuir la morbimortalidad en el paciente hemato-oncológico que ingresa por choque séptico.

En los trabajos realizados en México con población pediátrica como nuestro estudio, en el Hospital Infantil de México se llevó a cabo un estudio observacional y retrospectivo, donde 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

En nuestro estudio se analizaron 84 pacientes hemato-oncológicos que cumplieron los criterios de selección para ingresar a la UCIP por choque séptico, dado que esta complicación genera un impacto significativo de Salud Pública, el adiestramiento para el reconocimiento temprano es fundamental para un tratamiento oportuno, mejorar las condiciones de vida y evitar la mortalidad en el paciente hemato-oncológico.

Hartman y cols reportaron que la incidencia de choque séptico tuvo una distribución similar en cuanto al sexo ^{8,9}, como se coteja en nuestro estudio con un porcentaje de 58.8% hombres y 45.2% mujeres, respecto al grupo de edad, se documenta en su mayoría adolescentes, de la misma manera que en el presente estudio con mayor frecuencia a los 13 años de edad.

Sabemos que la LLA es el padecimiento hemato-oncológico más frecuente en la edad pediátrica, mismo que en nuestro estudio también resultó ser el más frecuente con 42.9%, datos similares se encontraron en un estudio realizado en Colombia por Chávez y cols. con un 53.2% de pacientes con el mismo diagnóstico ¹⁰; donde también se describe que el 27% cursó con fiebre y neutropenia y de ellos el 84% cursaba con neutropenia profunda, de manera similar a lo reportado en nuestro estudio, al cumplir con dicha definición de neutropenia febril, donde 58.3% contaba con definición operacional de fiebre y neutropenia y de ellos 93.8% ingresaron con neutropenia profunda.

Los parámetros de laboratorio ayudan a la clasificación de gravedad y riesgo en que se encuentra el paciente, por ello, al ingreso debe tomarse biometría hemática, biomarcadores inflamatorios, enzimas hepáticas, estudios de coagulación, hemocultivos y acorde a los datos clínicos y sospecha de foco infeccioso, solicitar el estudio y/o cultivo que sirva de apoyo al diagnóstico presuntivo, ya que de acuerdo con Gauer, Alegría y cols, los parámetros alterados se relacionan a complicaciones propias del choque séptico²⁷, en nuestro estudio, las alteraciones de la biometría hemática reportó principalmente pancitopenia, no obstante, la “Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children” destaca la relación de la alteración de los biomarcadores con el pronóstico, gravedad y morbimortalidad del choque séptico⁵. En nuestro estudio no hay un consenso para la toma de biomarcadores completos de forma rutinaria de ingreso en pacientes con criterios de choque séptico, como ocurrió en 30 pacientes a los cuales no se tomó PCR, sin embargo contamos con otros reactantes como PCT y lactatemia, tiempos de coagulación y perfil hepático que complementan el abordaje del paciente con choque séptico.

Acorde a la “Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children”, el comportamiento de los biomarcadores como PCR marcadamente elevada, están fuertemente asociados

con proceso infeccioso⁵, en nuestro estudio 46.4% presentó elevación significativa. Un biomarcador más específico pero no menos importante que la PCR, es la PCT, igualmente incrementado en un 80% de los pacientes; otro marcador es el lactato sérico, el cual de forma indirecta denota hipoperfusión tisular, y aunque su elevación no es específica de proceso infeccioso, nos habla también de glucólisis aeróbica por consumo de algunos microorganismos y por ende, se asocia a mal pronóstico, en nuestro estudio se reportó en el 54.7%.

Respecto a los tiempos de coagulación, se observó en más de la mitad de la población estudiada prolongación de los mismos, acorde a Marcel Levi y colaboradores, las alteraciones que 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 más severa que tal vez se perciba por una caída sutil en el recuento de plaquetas y prolongación de los tiempos 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

El perfil hepático en el contexto del paciente con choque séptico también se ve alterado incrementando las enzimas que se metabolizan en hígado, esta disfunción hepática cuando se presenta conduce a complicaciones como CID, que se manifiesta por trombosis microvascular generalizada en pequeños y medianos vasos, hemorragia profusa simultánea en varios sitios, hepatitis hipoóxica, hepatitis colestásica hasta hepatitis fulminante, aunque se ha reportado principalmente en pacientes adultos más graves y con comorbilidades concomitantes⁵, en 17 pacientes de nuestro estudio se presentaron dos tipos de hepatitis asociadas al choque séptico: hepatitis hipóxica en 10 pacientes (11.9%) y hepatitis colestásica en 7 pacientes (8.3%), ambas relacionadas a mortalidad elevada.

Una vez tomados los laboratorios de ingreso rutinarios comentados anteriormente, los cultivos también forman parte del abordaje inicial en el paciente con choque séptico,

entre ellos los set de hemocultivos periféricos y/o central en el caso correspondiente, ante sospecha de foco en SNC con cultivo de LCR, urocultivo, cultivo de tejido, cultivo de líquido pleural, mielocultivo acorde a los datos clínicos de forma individualizada, o bien, como ocurrió en nuestro estudio, durante la hospitalización se sospechó o agregó un segundo foco infeccioso ameritando abordaje con toma de cultivos nuevamente.

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%)³⁶, similar a nuestra población de estudio, donde se identificó como foco infeccioso al ingreso de origen abdominal en 34 pacientes (40.5%), seguido de infección relacionada a acceso vascular en 15 pacientes (17.9%), foco pulmonar con 11 pacientes(13.1%), así mismo se encontraron otros focos infecciosos e incluso durante la estancia intrahospitalaria se agregaron otros sitios de infección como el área genital en 4 pacientes (4.8%), pulmonar en 4 pacientes (4.8%) y relacionado al acceso vascular en 2 pacientes (2.4%), por mencionar las áreas más frecuentes, aunado a los factores de riesgo por estancia en UCIP, ya que el 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 evidentes.²⁶

Con respecto al aislamiento de microorganismos obtenidos de los cultivos al ingreso o de forma complementaria según la evolución del paciente, este estudio concuerda con lo reportado en la literatura latinoamericana, presentando con mayor frecuencia *Escherichia coli* con 13 cultivos (15.5%) y *Klebsiella pneumoniae* en un solo cultivo (1.2%) como enterobacterias fermentadoras: los enterobacteriales no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa* con 12 cultivos (14.3%), *Pseudomonas stutzeri*, *Acinetobacter* sp, *Stenotrophomonas maltophilia* y con un cultivo cada una (1.2%); respecto a los cocos gram positivos el más frecuente fue *Staphylococcus aureus* con 5 cultivos (6%), *Staphylococcus epidermidis* con 4 cultivos (4.8%), *Micrococcus luteus* y *Enterococcus* sp. 3 pacientes cada uno (3.5%) y 3 de los cultivos con *Cándida* sp, que

comparado con el estudio realizado en Brasil, donde los pacientes hemato-oncológicos reportaron como etiología de choque séptico predominio de las infecciones por gérmenes gram-negativos (*E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp*, *Acinetobacter spp*) seguido por gérmenes gram positivos (*Staphylococcus aureus* y *S. epidermidis*),²⁰ resultados obtenidos de forma similar a lo reportado en nuestro estudio.

Respecto al patrón de susceptibilidad en el aislamiento de microorganismos aislados en pacientes que están expuestos constantemente a antimicrobianos, involucra el mayor riesgo de multidrogresistencias, lo cual debe considerarse siempre.³⁷ En nuestro estudio, 34 cultivos no tuvieron desarrollo (44%); de los cultivos positivos se analizó el perfil de susceptibilidad de los aislamientos de los bacilos gram negativos: encontrándose 23 cultivos con sensibilidad a aminoglucósidos (27.3%), 19 cultivos sensible a quinolonas (22.6%), 15 de los cultivos se reportaron sensibles a todos los antimicrobianos (17.8%), 9 cultivos con resistencia a quinolonas (10.7%), 9 de los cultivos resultaron BLEE (10.7%), 5 cultivos resistentes a los aminoglucósidos (6%). Respecto al patrón de susceptibilidad de los cocos gram positivos 8 cultivos fueron oxacilino resistente (7.1%) y solo un cultivo oxacilino sensible (1.2%). Se reportó una *Cándida tropicalis* resistente a azoles (1.2%) y 2 cultivos con *Cándida álbicans* susceptible a todos los antifúngicos (2.4%).

De forma complementaria según la evolución de algunos pacientes, en nuestro estudio se realizaron nuevamente toma de cultivos para redirigir tratamiento antimicrobiano debido a mala evolución, agregarse segundo foco de infección diferente al motivo de ingreso, por factores de riesgo *per se* UCIP ameritando estudió del perfil de susceptibilidad de 10 cultivos complementarios donde se obtuvo aislamiento de bacilos gram negativos con 4 enterobacterias susceptibles a todos los antibióticos, uno multidrogo resistente (MDR: el aislamiento bacteriano es resistente al menos a tres de los grupos de antibióticos) y uno extremadamente resistente (XDR: el aislamiento bacteriano es resistente a todos los grupos de antibióticos excepto a uno o dos de ellos), como alternativa es de utilidad saber otras familias, que en determinados casos pueden ser opción terapéutica como las quinolonas: 3 cultivos sensibles a quinolonas, 2 cultivos

sensibles a quinolonas, 5 cultivos sensibles a aminoglucósidos. No se obtuvo aislamiento de cocos gram positivos, respecto a los hongos, se obtuvo una *Cándida tropicalis* resistente a azoles y 2 *Cándida álbicans* y una *Cándida* sp. sensible a todos los antifúngicos. Este análisis del perfil de susceptibilidad es una fortaleza a nuestro estudio, ya que evita que todos los paciente ameriten inicio de antimicrobianos de tan amplio espectro, sino individualizando los criterios que reúna el paciente, complementar la clínica con estudios de laboratorio y gabinete completos que ayuden a brindar atención de calidad a los pacientes.

Weiss y colaboradores en los pacientes hemato-oncológicos con choque séptico sugieren el inicio de tratamiento empírico con carbapenémico como Meropenem, Imipenem/Cilastatina y agregar Vancomicina acorde a la prevalencia en el centro hospitalario de SARM.⁵ Complementando con las Guías IDSA en el contexto del paciente neutropénico, sugieren complementar con antifúngico de amplio espectro luego de 4-7 días de persistencia con fiebre y neutropenia sin foco identificado dando cobertura a *Cándida* sp. y ante la sospecha de hongos filamentosos iniciar terapia con Anfotericina B. Estos reportes de la literatura coinciden con el manejo establecido en nuestro centro de trabajo, donde a 51 pacientes (60.7%) se inicia de manera empírica con Meropenem y Vancomicina, Imipenem en 2 casos y Vancomicina en 2 casos ambos como monoterapia, respectivamente, y acorde a la sospecha de foco infeccioso, exposición previa a esquemas de antimicrobianos o incluso antecedente de choque séptico previo, se decidió iniciar con Cefepime en 10 pacientes, Piperacilina Tazobactam en 2 pacientes o incluso Levofloxacino en un solo caso.

Una vez presentada la susceptibilidad del microorganismo, se debe ajustar la terapia antimicrobiana empleada según Lindell y colaboradores, sin abarcar mayor cobertura a la estipulada en el antibiograma y acorde a la identificación de género y especie.³⁰ En nuestro estudio 55 pacientes (65.4%) continuaron Meropenem y Vancomicina, 14 pacientes monoterapia con Meropenem, 3 pacientes monoterapia con Vancomicina, 4 pacientes Cefepime y 4 con Piperacilina/Tazobactam, inclusive algunos pacientes por continuar con neutropenia febril se agregó Anfotericina B (11.9%) y otros 7 pacientes

Caspofungina, valor que corresponde al 8.3%. En los pacientes que no se observó mejoría y que durante su evolución los cultivos tenían cierta susceptibilidad y adquirieron resistencia se inició Colistin, como en el caso de 7 pacientes.

Dada la sensibilidad del antibiograma, se sugiere siempre dirigir y minimizar el esquema antimicrobiano según el agente aislado para evitar desarrollo de resistencias bacterianas en el paciente hemato-oncológico de nuestro centro de trabajo, inclusive existen otras opciones terapéuticas como sinergias con fluroquinolonas o aminoglucósidos con la finalidad de evitar el uso de antibióticos de mayor espectro.

Respecto a la duración de tratamiento definitivo se calculó con una media de 12.54 días y una desviación estándar de 7.24, como parte del tratamiento no antimicrobiano en algunos pacientes se empleó Inmunoglobulina G como ocurrió en 29 pacientes (34.5%); a pesar de que no está recomendada de manera rutinaria, algunos pacientes se pueden ver beneficiados con este tratamiento⁵.

Como parte de los factores de riesgo, la gravedad de los pacientes ameritó apoyo de ventilación mecánica en 65 pacientes (77.4%), lo cual condiciona al paciente mayor gravedad.

Finalmente, 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 nuestro estudio, de los 84 pacientes se reportaron 34 defunciones (40.5%), 50 pacientes mejoraron y egresaron de la UCIP (59.5%), dentro de lo reportado en la literatura, cuyo propósito además de contar con una base de datos con la casuística de la etiología infecciosa más frecuente, implementar en los pacientes y cuidador primario las medidas y/o capacitación para detectar datos de alarma que ameriten acudir a el centro hospitalario, entre ellas el

lavado de manos, las medidas estrictas higiénico dietéticas en relación con los microorganismos resultantes en este estudio que bien pueden minimizarse. Por otro lado, la capacitación al personal de salud de identificar datos clínicos y apoyarse con estudios de laboratorios y gabinete completos que permitan clasificar y brindar el tratamiento de forma oportuna, ya que el implementar todas estas medidas lo antes posible será la base para disminuir el 40% de mortalidad en nuestro “Centro Médico Nacional 20 de Noviembre”.

18. CONCLUSIONES

Este estudio compila las variables directas e indirectas en el paciente pediátrico hemato-oncológico que ingresa a la UCIP por choque séptico, identificando grupo de edad, padecimiento hemato-oncológico, etapa de quimioterapia, ingreso con fiebre y neutropenia, alteración en parámetros de laboratorio y auxiliares de diagnóstico como los cultivos, foco de infección, tratamiento inicial y específico acorde al aislamiento microbiológico, con la finalidad de capacitar al personal de salud, sentar las bases de la casuística en nuestro centro de trabajo y estandarizar un protocolo de abordaje al identificar a un paciente que cumpla con los criterios de gravedad, tomar los estudios que complementen para clasificación de riesgo entre ellos los biomarcadores de inflamación, disminuyendo en medida de lo posible, el índice de mortalidad en nuestro centro de trabajo.

Una vez valorado clínicamente el paciente, reiteramos la importancia de la toma de laboratorios como biometría hemática, biomarcadores (PCR, PCT, lactato sérico), pruebas de función hepático, tiempos de coagulación y cultivos respectivos desde su ingreso para clasificar al paciente que cumple con criterios de choque séptico e iniciar tratamiento acorde a lo establecido previamente y al tener los resultados, indicar el tratamiento específico evitando resistencias microbiológicas.

Recordemos que, aunque no resultó como más frecuente los microorganismos multirresistentes, siempre se debe considerar individualizar casos particulares de eventos de choque previo, uso de antimicrobianos de amplio espectro, entre otros factores de riesgo, ya que posiblemente durante la estancia hospitalaria se van adquiriendo más factores de riesgo indirectos que pueden conllevar a resistencias como BLEE, SARM, MDR o XDR, puesto que la tendencia es que en los próximos años, los esquemas de tratamiento utilizados hoy en día ya no serán suficientes para controlar las infecciones.

Con este escrito, concluimos que se lograron los objetivos documentando la casuística de la etiología más frecuente en los pacientes pediátricos hemato-oncológicos que

ingresan a la UCIP con choque séptico de nuestro hospital, reconociendo que las bacterias gram negativas encabezan la lista, en primer lugar *E. coli* siendo aun susceptible a todos los antimicrobianos y que por el momento, no se tienen con alta frecuencia las resistencias antimicrobianas, en caso de identificar foco infeccioso por la historia clínica y la exploración física minuciosa; de igual forma se recalcó la importancia de tomar de forma completa los laboratorios como biometría hemática para identificar si tiene o no criterios de fiebre y neutropenia o inclusive si esta neutropenia es profunda, biomarcadores como PCT, PCR y lactatemia ya que nuestro estudio tuvo pérdida de marcadores de PCR al no solicitarse al ingreso, perfil hepático donde observamos la relación con falla hepática secundaria a choque séptico, tiempos de coagulación de la mano con el perfil hepático y todos estos parámetros generalmente elevados que son de utilidad para clasificación de riesgo y pronóstico, además de los cultivos pertinentes, redirigir tratamiento al tener el perfil de susceptibilidad con género y especie que permitan dar una terapia específica y disminuya resistencias microbianas, proponiendo este trabajo ser la base para establecer guías internas para el manejo multidisciplinario del paciente hemato-oncológico con criterios de choque séptico.

19. APORTACIÓN O BENEFICIOS PARA EL INSTITUTO

Obtención de datos estadísticos acerca del choque séptico en pacientes hemato-oncológicos para el Instituto.

20. PERSPECTIVA

Que el trabajo brinde información fidedigna acerca de la etiología, comportamiento de estudios complementarios, tratamiento 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.

21. 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 Pediatric 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. In: *StatPearls.* 2020;0(0):1-2.
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=S166511462018000400224&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. Ñamendys-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. Kushner I. Acute phase reactants. UpToDate. Waltham, Mass: UpToDate, 2021.https://www.uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/acute-phasereactants?search=procalcitonin&source=search_result&selectedTitle=2~84&usage_type=default&display_rank=2
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. Neviere R. Pathophysiology of sepsis. UpToDate. Waltham, Mass: UpToDate,2020.
44. https://www-uptodate.com.pbidi.unam.mx:2443/contents/pathophysiology-of-sepsis?search=septic%20shock&topicRef=1594&source=see_link 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 [cited 2021 Aug 03] ; 26(4): 457-466.
50. Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res.* 2017 Jan;149:38-
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