



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
CURSO DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA CRITICA**

**SEPSIS III Y MORTALIDAD EN PACIENTES
ONCOLOGICOS CRITICAMENTE ENFERMOS**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
SUBESPECIALISTA EN MEDICINA CRITICA**

PRESENTA:

DR. JOSE RAMON BELMONTES BARRAZA

**DR. FRANCISCO JAVIER GARCIA GUILLEN
DIRECTOR DE TESIS**



CIUDAD DE MÉXICO

2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**AUTORIZACIÓN DE
TESIS**

**SEPSIS III Y MORTALIDAD EN PACIENTES ONCOLOGICOS
CRITICAMENTE ENFERMOS**

Dr. Francisco Javier García Guillén

**Presidente de Tesis
Instituto Nacional de Cancerología**

Dr. Silvio Antonio Ñamendys-Silva

**Profesor titular del de Medicina Crítica
Instituto Nacional de Cancerología**

Dr. Rafael Vázquez Romo

**Subdirectora de Educación Médica
Instituto Nacional de Cancerología**

Dr. José Ramón Belmontes Barraza

**Médico Residente de Segundo Grado de Medicina Crítica
Instituto Nacional de Cancerología**

ÍNDICE

1. Introducción
2. Planteamiento del problema
3. Justificación
4. Objetivos
4.1 Objetivo primario
4.2 Objetivos secundario
5. Hipótesis
6. Materiales y métodos
6.1 Diseño del estudio
6.2 Universo de estudio
6.3 Tamaño de muestra y grupos de tratamiento
6.4 Criterios de Inclusión y Exclusión
6.5 Variables
6.6 Análisis Estadístico
7. Resultados
8. Discusión de resultados
9. Conclusión
10. Referencias bibliográficas
11. Anexos

I. INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de choque séptico representa una causa frecuente de admisión de pacientes a la unidad de cuidados intensivos; se ha estimado que entre el 15.4 – 16.9% de los pacientes con choque séptico admitidos a la unidad de cuidados intensivos tienen diagnóstico de cáncer ^{1,2}. El choque séptico representa la 1^o causa de admisión de pacientes a la unidad de cuidados intensivos del Instituto Nacional de Cancerología y en los últimos 30 años la definición operacional de sepsis, choque séptico y su mortalidad han cambiado.

En 1992 el American College of Chest Physicians y la Society of Critical Care Medicine presentó formalmente la primera definición de sepsis, descrita como la respuesta inflamatoria sistémica secundaria a una infección; el término sepsis grave como la persistencia de dicha respuesta inflamatoria asociada a una falla orgánica, mientras que el choque séptico como un espectro más amplio de la sepsis que condicionaba hipotensión a pesar de una adecuada reanimación hídrica ³. Sin embargo, este primer estudio carecía de la estimación de la mortalidad de cada uno de los subgrupos de pacientes.

Una década después con el fin de mejorar las limitaciones respecto al diagnóstico, monitoreo, tratamiento y estandarización de los protocolos de investigación fue presentada la segunda definición operacional. En este segundo consenso a la presencia de infección se incluyó la presentación de múltiples variables inflamatorias, hemodinámicas y de disfunción orgánica, persistiendo los conceptos de sepsis grave y choque séptico ⁴. Similar a su predecesor, este reporte careció de la estimación de la mortalidad para cada subgrupo de pacientes.

La definición operacional actual de sepsis y choque séptico (2016) pretende eliminar las limitaciones de las definiciones propuestas en 1992 y 2001. A su vez, pretende centrarse en la mortalidad de los distintos grupos de pacientes en vez de comprender la fisiopatología detrás de la respuesta inflamatoria sistémica, concepto que comprendían las bases para las 2 definiciones previas. Sepsis III eliminó los conceptos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y sepsis grave; el primero producía confusión pues se presenta en escenarios clínicos no asociados a sepsis, mientras que el segundo se trata de un mismo espectro de sepsis y por lo tanto resultaba redundante. Además, clasificó a los pacientes en distintos subgrupos según su mortalidad, en caso de uso de vasopresor e hiperlactatemia $\geq 2\text{mmol/L}$ (42.3%), vasopresor e hiperlactatemia $\geq 4\text{mmol/L}$ (49.7%), hiperlactatemia $\geq 2\text{mmol/L}$ (25.7%), hiperlactatemia $\geq 4\text{mmol/L}$ (29.9%), mientras que hipotensión sostenida más apoyo vasopresor y lactato $< 2.0\text{mmol/L}$ (30.1%) ⁵.

En relación a los pacientes oncológicos críticamente enfermos, en 2004 se realizó un estudio observacional, multicéntrico que evaluó la mortalidad de pacientes oncológicos con diagnóstico de choque séptico admitidos a la Unidad de Cuidados Intensivos; determinó que la mortalidad de los pacientes con

choque séptico y cáncer era semejante a la de pacientes no oncológicos⁶. El análisis de regresión logística documentó que el score APACHE II, el número de fallas orgánicas asociadas, presencia de falla hepática, pulmonar ó instauración de ventilación mecánica invasiva eran predictores asociados a mortalidad y no el estadio del cáncer.

En el 2011 fueron publicadas las características clínicas y desenlaces de los pacientes críticamente enfermos con diagnóstico de choque séptico. El estudio prospectivo, cohorte observacional realizado en la unidad de cuidados intensivos del Instituto Nacional de Cancerología analizó un total de 82 pacientes con diagnóstico de cáncer y choque séptico. El estudio concluyó que la mortalidad fue del 41.5%, el número de fallas orgánicas asociadas utilizando la escala SOFA y el estado basal del paciente en los últimos 30 días con la escala de ECOG eran predictores asociados a mortalidad⁷.

Finalmente, en el 2018 la Infectious Disease Society of America en su artículo Sepsis in the Intensive Care Unit Patients publicó la mortalidad global de los pacientes oncológicos con diagnóstico de choque séptico. El análisis concluyó que existe variabilidad respecto a la mortalidad del choque séptico; estimó que la mortalidad en pacientes oncológicos y choque séptico es del 34.6% y varía según la región geográfica estudiada, siendo menor para Oceanía y mayor para África. Asimismo, documentó que existe un incremento >10% en la mortalidad en caso de que el paciente reciba atención en el servicio de hospitalización vs el área de cuidados intensivos. Por último, concluyó que la mortalidad era directamente proporcional a la edad, el número de fallas orgánicas asociadas medidas a través de la escala SAPS II, presencia de insuficiencia cardiaca NYHA III/IV, cirrosis hepática, terapia de reemplazo renal, uso de ventilación mecánica invasiva, cáncer metastásico e infección por *Acinetobacter* spp⁸.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El INCAN cuenta con un estudio observacional, prospectivo de hace una década que especifica las características clínicas y desenlaces asociados a mortalidad de pacientes oncológicos con diagnóstico de choque séptico. Con la implementación de Sepsis III (nuevas definiciones de sepsis y choque séptico) y modificaciones a las guías de sobrevivir a la sepsis desconocemos si la prevalencia, mortalidad y variables asociadas a choque séptico han cambiado.

III. JUSTIFICACIÓN

El choque séptico es la primer causa de admisión de pacientes oncológicos a la unidad de terapia intensiva del Instituto Nacional de Cancerología; los pacientes del InCan tienen 4 veces más riesgo presentar infecciones graves⁹. Conocer las categorías de riesgo nos permitirá identificar de manera más temprana a los pacientes con mayor riesgo de morir e implementar estrategias tempranas para el control de la sepsis.

IV. OBJETIVOS

Objetivo Primario

1.- Estimar los factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico

Objetivos Secundarios

- 1.- Identificar a los pacientes con sepsis y choque séptico
- 2.- Reportar la prevalencia de la sepsis y choque séptico
- 3.- Describir las características clínicas y demográficas de los pacientes oncológicos críticamente enfermos con diagnóstico de sepsis y choque séptico
- 4.- Identificar la mortalidad de sepsis y choque séptico

V. HIPÓTESIS

Los factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes oncológicos críticamente enfermos con sepsis y choque séptico son: El número de fallas orgánicas asociadas, desempeño funcional en los últimos 90 días, niveles séricos de lactato ≥ 4 mmol/L, uso de ventilación mecánica invasiva y terapia sustitutiva de la función renal.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Observacional, retrospectivo, analítico.

UNIVERSO DE ESTUDIO

Instituto Nacional de Cancerología, Unidad de Cuidados Intensivos

TAMAÑO DE MUESTRA Y GRUPOS DE TRATAMIENTO

Cálculo de la muestra utilizando la fórmula de estimación de una proporción:

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 \times p_0 \times q_0}{d^2}$$

En donde:

Z_{α} : (0.05) (1.96) = 3.8416

p_0 : Prevalencia esperada de mortalidad = 40%

q_0 : 1 - Prevalencia esperada de mortalidad

d^2 : Valor de precisión del 5% = 0.05

Sustituyendo los valores:

$$n = \frac{(3.8416)^2 (0.40) (0.60)}{0.0025} = 368$$

Al asumir una confianza del 95% en una población de 100,000 personas, con un nivel de precisión del 5% se requiere un total de 368 sujetos.

Cálculo de la muestra utilizando la formula de eventos por variable en regresión logística:

$$N = 10 * \frac{k}{p}$$

En donde:

K: Número de variables independientes

P: Proporción de casos positivos en la población

$$N = \frac{(10) (6)}{0.4} = 150$$

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con cáncer.
2. Pacientes mayores de 18 años.
3. Pacientes admitidos a UCI.
4. Pacientes con sospecha de sepsis (infección + cambio \geq 2 puntos en escala SOFA).

Criterios de exclusión:

1. Pacientes oncológicos con choque séptico admitidos a UCI después de 24 horas.
2. Pacientes con choque séptico a quien no se realizó control de sitio infeccioso en caso de ameritarlo.

Criterios de eliminación:

1. Limitación terapéutica.
2. Expediente incompleto.

PROCEDIMIENTOS A REALIZAR

En el presente estudio no se aplicó asignación de tratamiento. Se obtuvieron datos a partir de los expedientes electrónicos del sistema del Instituto Nacional de Cancerología; los datos obtenidos se recolectaron en una hoja de cálculo de Excel. Se realizó seguimiento en el expediente electrónico a los pacientes que sobrevivieron 3 meses posterior a su ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos y/o hospital para valorar el desenlace de mortalidad.

VARIABLES PRINCIPALES

VARIABLES Dependientes

Variable	Definición	Tipo de variable	Nivel de medición
Mortalidad	Estado del paciente definido como vivo ó muerto en UCI y a 90 días	Dicotómica	Frecuencia y Porcentajes
Días de Ventilación Mecánica	Número de días que el paciente ameritó manejo avanzado de la vía aérea	Continua	Media (DE) o mediana (RIC)
Días UCI	Número de días desde que el paciente ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos hasta su egreso (hospitalización - defunción)	Continua	Media (DE) o mediana (RIC)
Días Hospitalización	Número de días desde que el paciente ingreso al área de hospitalización previo a UCI y posterior a su egreso (hospitalización - defunción)	Continua	Media (DE) o mediana (RIC)

VARIABLES Independientes

Variable	Definición	Tipo de variable	Nivel de medición
Género	Sexo biológico representado como hombre y mujer	Nominal	Frecuencia y Porcentajes
Edad	Tiempo de vida en años	Continua	Media (DE) o mediana (RIC)
Tipo de Cáncer	Crecimiento y proliferación anormal de células; representado por tumor sólido vs hematológico	Nominal	Frecuencia y Porcentajes
Estadio clínico	Cantidad o grado de diseminación del cáncer clasificado en I/II ó III/IV	Ordinal	Mediana (RIC)
Sepsis	Disfunción orgánica que amenaza la vida secundaria a una infección; Dx: Incremento basal en la escala SOFA ≥ 2 puntos	Nominal	Frecuencia y Porcentajes
Choque Séptico	Espectro más grave de sepsis que amerita vasopresor para mantener TAM >65 mm Hg y Lactato ≥ 2 mmol/L.	Nominal	Frecuencia y Porcentajes
Procedencia	Sitio de donde ingresa el paciente: Atención inmediata, Quirófano, Hospitalización, Otro sitio	Nominal	Frecuencia y Porcentajes
Escala SOFA	Puntaje obtenido con la escala de SOFA	Ordinal	Mediana (RIC)
Escala APACHE II	Puntaje obtenido con la escala APACHE II	Ordinal	Mediana (RIC)
Aislamiento Cultivos	Crecimiento anormal de microorganismos patógenos documentados mediante técnicas de microbiología	Nominal	Frecuencia y Porcentajes
Niveles de Lactato	Producto del metabolismo celular en condiciones de metabolismo anaerobio expresado en mmol/L.	Continua	Media (DE) o mediana (RIC)

Niveles de Proteína C reactiva	Reactante de fase aguda que se eleva en procesos inflamatorios agudos expresado en mg/dL	Continua	Media (DE) o mediana (RIC)
Clasificación del estado funcional del paciente	Medida a través de escala ECOG (0-4)	Ordinal	Mediana (RIC)
Procalcitonina	Reactante de fase aguda elevada en procesos patológicos asociados a inflamación secundario a la presencia de endotoxinas expresado en ng/ml	Continua	Media (DE), o mediana (RIC)
Saturación Venosa Central	Contenido venoso de Oxígeno medido a nivel de la aurícula derecha y que representa de forma indirecta la capacidad de los tejidos por extraer oxígeno expresado en %	Continua	Media (DE), o mediana (RIC)
USO VMI	Manejo avanzado de la vía aérea hasta su retiro	Nominal	Frecuencia y Porcentajes
Intención de tratamiento	Objetivo a lograr en la reducción de cáncer de acuerdo a la terapéutica empleada; clasificado en curativo, adyuvante, paliativo	Nominal	Frecuencia y Porcentajes
Bilirrubinas	Biomolécula conjugada en el hígado medida en mg/dl	Continua	Media (DE) o mediana (RIC)
Niveles de vasopresor (Norepinefrina)	Vasopresor de tipo catecolamina que actúa en los receptores adrenérgicos Beta 1 expresado en mcg/kg/min	Continua	Media (DE) o mediana (RIC)
Terapia de sustitución renal	Terapia de reemplazo renal a través de hemodiálisis utilizada en pacientes con Lesión renal aguda estadio clínico III	Nominal	Frecuencia y Porcentajes

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y analítico usando una cohorte de pacientes oncológicos críticamente enfermos. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de sepsis y choque séptico. Se realizó un análisis descriptivo de las características generales de la población. Las variables categóricas se expresaron en números y porcentajes, mientras que las variables continuas se expresaron a través de medias y medianas. Las variables categóricas se sometieron a un análisis estadístico mediante la prueba estadística Chi cuadrada, mientras que las variables continuas a la prueba de T de Student ó Wilcoxon según correspondió. Se calculó la mortalidad de los pacientes con diagnóstico de choque séptico en la Unidad de Cuidados Intensivos y estancia hospitalaria. Se realizó un análisis univariado de factores de riesgo asociados con mortalidad y un análisis multivariado para seleccionar las variables independientes que se asocian a mortalidad hospitalaria de manera significativa.

VII. RESULTADOS

Tabla 1: Características basales de los pacientes

N:404

Edad	53 (35-64)
Sexo	
Mujeres	222 (55%)
Tipo de Cáncer	
Tumores Hematológico	184 (46%)
Tumores Sólidos	220 (55%)
Diagnóstico	
Sepsis	123 (30.4%)
Choque Séptico	281 (69.9%)
Sitio de Infección	
Abdominal	192 (47.5%)
Pulmonar	114 (28.2%)
Urinaria	60 (14.9%)
Lugar de Procedencia	
Hospitalización	234 (57.9%)
Quirofano	74 (18%)
Atención Inmediata	94 (23%)
Ventilación Mecánica	
Si	275 (68.1%)
No	129 (31.9%)
Días Ventilación Mecánica	2 (0-6)
Dosis Vasopresor (mcg/kg/min)	0.2 (0.09-0.43)
Terapia de Reemplazo Renal	
Si	61 (15.1%)
No	343 (84.9%)
SOFA	9 (7-11)
APACHE	22 (19-28)
Cultivo positivo	
Hemocultivo (Bacteriemia)	107 (26.5%)
Líquido Ascitis	59 (14.6%)
Aspirado Traqueal	40 (9.9%)
Aislamientos	
Bacilo Gram (-)	183 (45.3%)
Cocos Gram (+)	27 (6.7%)
Procalcitonina (ng/ml)	11 (2.3-37.5)
Proteína C Reactiva (mg/dL)	19.3 (9.2-29.1)
Velocidad Sedimentación Globular (mm/hr)	40.4 (18.5-63)
Niveles de Lactato (mmol/L)	3.1 (1.8-5.4)
Sat Venosa Central (%)	74 (66-79)
ECOG	2 (1-3)
Quick Sofa	2 (1-2)
Días Estancia UTI	3 (2-7)
Días Estancia Hospitalaria	11 (7-15)

En nuestro estudio la prevalencia de pacientes oncológicos críticamente enfermos con sepsis/choque séptico fue del 39.2% en un periodo comprendido del 2016-2020 en donde se ingresó un total de 1150 pacientes de los cuáles 451 tenían un sitio de infección asociado a disfunción orgánica. En la tabla 1 se muestran las características basales de los pacientes; se incluyó un total de 451 pacientes de los cuáles se excluyeron 47 por no contar con expediente completo, por falta de datos ó notas de seguimiento. Para el análisis estadístico definitivo se incluyó un total de 404 pacientes.

De los 404 pacientes, 222 correspondían al sexo femenino (55%), la mediana de edad fue de 53 años; el diagnóstico más frecuente fue choque séptico (69.9%) vs sepsis (30.4%). El tipo de cáncer más frecuentemente observado correspondían a tumores sólidos (55%). El sitio de infección más frecuente fue de etiología abdominal (47.50%), seguido de pulmonar (28.20%) e infección urinaria (14.90%).

El mayor número de pacientes admitidos a la Unidad de Cuidados Intensivos procedían del área de hospitalización (57.90%), seguido de Atención Inmediata (23%) y Quirófano (18%). Del total de los pacientes, 275 (68.10%) ameritó manejo avanzado de vía aérea, siendo 2 días el uso promedio de la ventilación mecánica y la mediana de dosis de vasopresor fue de 0.20mcg/kg/min.

De los 404 pacientes analizados 61 de ellos (15.10%) requirieron terapia de reemplazo renal. La mediana de disfunción orgánica medida a través de la escala SOFA fue de 9 puntos y la mediana de la escala APACHE de 22 puntos. El cultivo de mayor rendimiento diagnóstico fue el hemocultivo (26.50%) seguido del líquido de ascitis (14.60%) y Aspirado Traqueal (9.90%) los cuáles reportaron con mayor frecuencia aislamiento de Bacilos Gram (-) en un 45.30%. La mediana de Procalcitonina, PCR, VSG y niveles de lactato fue de 11, 19.3, 40.4 y 3.1 respectivamente, mientras que la media de Saturación Venosa Central fue del 74%. La mediana de los pacientes admitidos tenía un ECOG de 2 y Quick SOFA de 2 puntos. La mediana de días de estancia en Unidad de Terapia Intensiva fue de 3 días y de 11 días de estancia intrahospitalaria.

(Tabla 2): Desenlace Primario UCI y 3 meses

Mortalidad Unidad Terapia Intensiva	150 (37%)
Choque Séptico	118 (42%)
Sepsis	32 (26%)
Mortalidad a 3 meses	175 (43%)
Choque Séptico	133 (47%)
Sepsis	42 (34%)

En la tabla 2 se aprecia la mortalidad en Unidad de Terapia Intensiva y a 90 días desde el momento de su ingreso. La mortalidad global en la Unidad de Cuidados Intensivos fue del 37% siendo mayor para los

pacientes con choque séptico (42%) en comparación con los pacientes con diagnóstico de Sepsis (26%) mientras que la mortalidad global a 3 meses fue del 43%, siendo mayor en los pacientes con choque séptico (47%) vs Sepsis (34%).

Tabla 3: Comparación de vivos y muertos a 3 meses

	Muertos		Vivos		P	PRUEBA
Edad	55	35 - 66	53	35 - 64	0.33	U
Sexo						
Mujer	99	44%	123	55%		
Hombre	76	41%	106	58%	0.56	X2
Tipo de Cáncer						
Hematológico	82	44%	102	55%		
Sólido	93	42%	127	57%	0.63	X2
Diagnóstico						
Sepsis	42	34%	81	65%		
Choque Séptico	133	47%	148	52%	0.01	X2
Sitio de infección						
Pulmonar y Abdominal	1	100%	0	0%	0.09	X2
Lugar de procedencia						
Atencion I	38	40%	56	59%		
Quirofano	28	39%	45	60%		
Hospitalizacion	106	45%	128	54%		
Otro	2	100%	0	0%	0.28	X2
Ventilación Mecánica	154	56%	121	44%	0.0005	X2
Días Ventilación	2	1- 7	1	0 - 5	0.0005	U
Dosis NEP (mcg/kg/min)	0.28	0.10- 0.50	0.2	0.08- 0.34	0.002	U
Terapia Reemplazo Renal	54	88%	7	11%	0.0005	X2
SOFA	10	8- 12	8	6.5- 11	0.0005	U
Lactato (mmol/L)	3.8	2.2- 6	2.8	1.8- 4.9	0.0005	U
ECOG	2	2- 3	1	1-2	0.0005	U
QS1	11	8.9%	112	91%		
QS2	140	54%	117	45%		
QS3	24	100%	0	0%	0.001	X2

En la tabla 3 se aprecia la comparación entre vivos y muertos a 3 meses; las características más relevantes encontradas en los pacientes muertos fueron la presencia de choque séptico, uso de ventilación mecánica invasiva y de duración mayor de 48 horas, dosis de vasopresor ≥ 0.28 mcg/kg/min, instauración de terapia de reemplazo renal, lactato ≥ 3.8 mmol/L, SOFA score ≥ 10 puntos, estado funcional de los pacientes (ECOG) ≥ 2 medido en los últimos 90 días y \geq Qsofa 2 puntos.

Tabla #4: Variables asociadas a mortalidad 90 días

Variable	Análisis Univariado			Análisis Multivariado					
	OR	IC 95%	p	Modelo #1			Modelo #2		
				OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Quick Sofa \geq 2puntos	14.2	7.3- 27.7	0.0005	8.9	4.4-18	0.0005	9.3	4.5-18.9	0.0005
Hongos	6.15	1.3-28	0.0005	7.5	1.3-41	0.02			
Terapia Reemplazo Renal	14.15	6.24-32	0.02	6.6	2.7-15.7	0.0005	6.5	2.7-15	0.0005
ECOG \geq 3	6.3	3.8- 10.3	0.0005	4.3	2.4- 7.9	0.0005	4.7	2.6-8.4	0.0005
SOFA \geq 9	2.1	1.4-3.2	0.0005	2	1.2-3.4	0.008	1.8	1.1-3	0.02
Procalcitonina (ng/ml)	0.99	0.99- 1.002	0.26				1.9	1.06-3.7	0.03
Lactato \geq 4 mmol	1.93	1.2- 2.9	0.001						
Ventilación Mecánica Invasiva	6.54	3.87 - 11	0.0005						
Choque Séptico	1.7	1.1- 2.6	0.01						
Origen pulmonar	1.86	1.20- 2.8	0.005						
Ventilación Mecánica \geq 2 días	2	1.3- 2.9	0.001						
Norepinefrina \geq 0.30mcg/kg/min	1.84	1.22- 2.7	0.003						
				AUC: 0.851, 0.81-0.88,			AUC: 0.852, 0.81-0.88,		
				R2: 0.469			R2: 0.466		

En la tabla 4 se observan los resultados del análisis univariado y multivariado que muestran las variables asociadas con mortalidad.

El análisis multivariado y en el modelo 1 de regresión logística demostró de manera significativa que las variables asociadas a desenlace fatal y con mayor impacto en mortalidad son: Qsofa \geq 2 puntos al momento del diagnóstico, incremento de 7.9 veces más en la mortalidad en comparación con el resto de los pacientes. Diagnóstico de enfermedad fúngica invasiva (aislamiento positivo para hongos) incrementa el riesgo de fallecer en 6.5 veces más, uso terapia de reemplazo renal 5.6 veces, desempeño funcional de los pacientes en los últimos 90 días (escala ECOG) de 3 ó más puntos 3.3 veces, SOFA \geq 9 puntos en 2 veces. En conjunto estas variables tienen un área bajo la curva de 0.85%, documentando que cuando todas ellas se encuentran en conjunto la probabilidad de fallecer en un paciente oncológico críticamente enfermo es aproximadamente del 47%. Por otra parte, el segundo modelo mostró que las variables asociadas a desenlace fatal son Qsofa \geq 2 puntos, terapia de reemplazo renal, desempeño funcional \geq 3 puntos, SOFA \geq 9 puntos así como presencia de procalcitonina positiva; todos ellos incrementando el riesgo de fallecer, en el caso del Qsofa 8.3 veces más, el uso de terapia de reemplazo renal 5.5 veces, ECOG \geq 3 puntos 3.3 veces y procalcitonina 0.9 veces más; en comparación este segundo modelo predictor tiene un área bajo la curva de 0.852% traduciendo que cuando todas ellas se encuentran en conjunto el riesgo de un desenlace fatal es del 46.6%.

VIII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el presente trabajo la prevalencia de sepsis/choque séptico del 2016-2020 fue de 39.13% y resultó ser mayor a la reportada en la literatura. Este hallazgo es explicado puesto que la terapia intensiva del Instituto es una unidad altamente especializada que solo admite pacientes oncológicos. A diferencia de las unidades de cuidados intensivos a nivel mundial y con admisión de pacientes no oncológicos Hensley y colaboradores reportaron una prevalencia de 15.1% de sepsis/choque séptico en pacientes oncológicos en terapias intensivas de Estados Unidos¹⁰

En pacientes oncológicos críticamente enfermos con choque séptico la mortalidad es similar a la reportada en el consenso de Sepsis III⁵ (42% vs 40%) y a la reportada hace una década por Ñamendys-Silva et al,⁷ (42% vs 41.5%); la mortalidad nuestros pacientes con sepsis fue del 26% en UTI y 34% a 3 meses; esta es mayor a la reportada en Sepsis III por Singer y colaboradores pues en dicho estudio solo un porcentaje de pacientes tenían diagnóstico de cáncer y el tiempo promedio para la administración de antibiótico fue de 90 minutos mientras que en nuestro instituto suele ser entre las primeras 4 horas y no en la primera, demostrando que el reconocimiento y tratamiento temprano de sepsis/choque séptico tiene impacto en la mortalidad. A diferencia de lo reportado por Dagher y colaboradores en el 2017 quienes reportaron que el diagnóstico de cáncer confiere un incremento en la mortalidad (OR 1.579 CI 1.036-2.405)¹¹ nuestro estudio demostró que los pacientes oncológicos con sepsis/choque séptico tienen la misma mortalidad que la de pacientes no oncológicos y esto es por una mejor selección de pacientes, mejoría en los cuidados de los pacientes críticos y mayor comprensión de la fisiopatología de sepsis/choque séptico los últimos 20 años.

Nuestra Unidad de Cuidados Intensivos tiene una mortalidad similar a la reportada en la literatura internacional. Gudiol et al. publicó un artículo de revisión, "Understanding and managing sepsis in patients with cancer in the era of antimicrobial resistance; demostrando una mortalidad del 20% para el grupo de sepsis y 40% para el grupo de pacientes con choque séptico¹².

En nuestro trabajo demostramos que el uso de Qsofa ≥ 2 puntos al momento del diagnóstico, enfermedad fúngica invasiva, terapia de reemplazo renal, escala de funcional (ECOG ≥ 3), SOFA ≥ 9 puntos son variables asociadas a mortalidad.

El Qsofa ≥ 2 puntos otorgó un incremento de 8.3 veces más en el riesgo de morir en comparación con sujetos con Qsofa 0-1 punto. Costa et al en un análisis de 450 pacientes con diagnóstico de cáncer, documentó que los pacientes con Qsofa ≥ 2 puntos tienen una sensibilidad del 78.3% y especificidad 58.3% para predecir mortalidad en pacientes con choque séptico¹³. La herramienta Qsofa fue diseñada como un método de tamizaje y confiere un alto valor para sospechar pacientes con sepsis y choque séptico. Los

pacientes con sepsis/choque séptico cursan con alteraciones metabólicas y hemodinámicas graves, acidosis, incremento en la permeabilidad vascular, reducción en la tasa de filtrado glomerular y reducción del gasto cardíaco¹⁴ que conllevan a una respuesta compensatoria por parte del huésped y que es observada en los componentes de la escala (Estado mental, Fr >22 rpm y TA sistólica <100).

El diagnóstico de enfermedad fúngica invasiva, Montmollin, Azoulay et al describieron que el choque séptico de etiología pulmonar es el sitio de infección más frecuente en pacientes oncológicos críticamente enfermos y tiene un alto grado de mortalidad 62.4%, incrementando el riesgo de muerte en 1.86 veces (IC 95% 1.20-2.8)¹⁵. En pacientes oncológicos, Rayens y Norris señalaron que la enfermedad fúngica invasiva corresponde a un subgrupo pequeño de pacientes, el diagnóstico es difícil y tardío por lo que incrementa la mortalidad 4.13 veces más (OR 5.13, CI 4.94-5.34)¹⁶. Los pacientes oncológicos ya sea por enfermedad ó tratamiento suelen presentar factores de riesgos como: neutropenia profunda, Inmunosupresión, uso de esteroides por más de 3 semanas ó transplante de células hematopoyéticas; lo que hace que el huésped curse con una respuesta inflamatoria no controlada, mayor liberación de múltiples citocinas pro-inflamatorias, aparición de fallas orgánicas anergia celular y finalmente la muerte¹⁷.

Nuestro estudio confirmó que la clase funcional (últimos 90 días) se asocia a mortalidad. Azoulay y colaboradores documentaron por primera vez asociación entre la mortalidad y la funcionalidad señalando que los pacientes con LOD score ≥ 6 incrementa el riesgo de morir 0.26 veces más en comparación con sujetos con funcionalidad preservada OR 1.26 (IC 95% 1.09-1.44)¹⁸. López y colaboradores, demostraron que el tener un ECOG ≥ 3 puntos incrementan el riesgo de morir HR 7.029 (1.998 – 24.731, p 0.002)¹⁹. Un estado funcional deteriorado conlleva al desarrollo de infecciones graves, tromboembolia pulmonar, limitación terapéutica o terapia subóptima, postración, úlceras por decúbito y recuperación tardía de fallas orgánicas las cuáles en conjunto conducen a desenlace fatal.

Los pacientes críticamente enfermos con lesión renal aguda cursan con trastornos metabólicos graves como acidosis metabólica, hiperkalemia y sobrecarga de volumen que conducen a desenlace fatal^{20,21,22}. Neyra y colaboradores documentaron en su trabajo Impact of Acute Kidney Injury and CKD on Adverse Outcomes in Critically Ill Septic Patients que el diagnóstico de LRA que ameritó terapia de reemplazo renal en pacientes con choque séptico tiene mortalidad por lo menos del 50%, sin incluir otras fallas orgánicas asociadas e incrementa el riesgo de desenlace fatal HR 2.45 (1.92-3.12, IC 95%)²³. Los pacientes admitidos a la unidad de terapia intensiva con choque séptico y lesión renal aguda tienen reducción en la tasa de filtrado glomerular condicionando reducción en la dosis de antibióticos y menores concentraciones mínimas inhibitorias que limiten la infección y favorezcan progresión de la sepsis.

El grado de fallas orgánicas al momento del diagnóstico impacta en la mortalidad. Vincent et al quien analizó un total de 1643 pacientes con sepsis/choque séptico y describió que la mortalidad era

directamente proporcional al número de fallas orgánicas; a diferencia de nuestro estudio, la población estudiada incluyó un gran número de pacientes no oncológicos lo cual representa un sesgo en comparación con nuestro estudio²⁴. Estos hallazgos son resultado de una compleja interacción entre los distintos órganos, demostrando que la afección de uno repercute a distancia pues los mediadores de inflamación IL1, IL6, IL10, FNT alfa participan en forma conjunta y sistémica dañando cada órgano por separado, condicionando falla orgánica múltiple y muerte.

Para concluir en el 2022 Cuenca et al identificó un subgrupo de pacientes con diagnóstico de choque séptico y tumores sólidos aplicando los criterios de Sepsis III; en el análisis multivariado documentaron que el ECOG, hiperlactatemia, uso de ventilación mecánica invasiva y enfermedad metastásica se asocia a mal pronóstico²⁵. A diferencia de nuestro trabajo este último estudio consistió en una cohorte prospectiva de pacientes, mientras nuestro estudio se trata de una cohorte retrospectiva. El nuestro arroja mismos resultados pues las variables independientes asociadas a mal pronóstico son ECOG, instauración de ventilación mecánica invasiva; a diferencia de lo reportado con Cuenca et al, la selección de nuestros pacientes fue mejor, pues el 85% de los pacientes seleccionados en el MD Anderson tenían diagnóstico de enfermedad metastásica y por lo tanto la sobrevida a 28 días fue mucho menor.

Finalmente se documentó que los niveles séricos de lactato no producen impacto en la mortalidad pues los pacientes oncológicos cursan con hiperlactatemia cuya etiología es multifactorial (patología oncológica, quimioterapia, comorbilidades asociadas) y no meramente asociado a hipoperfusión lo cual demuestra que la sepsis y choque séptico debe ser valorado de forma integral y no solo al respecto con una variable aislada.

Nuestro estudio tiene limitaciones, es de tipo retrospectivo, los resultados incluyen los de un solo centro de atención de tercer nivel y se trata de una población solamente de pacientes oncológicos. Además, en casos seleccionados la terapéutica se limitó bien por falta de recursos ó decisión familiar.

Nuestro trabajo aportó nuevos resultados a la práctica médica pues ambos modelos estadísticos hacen uso de la herramienta de Qsofa, misma que no ha sido utilizada con anterioridad para evaluación de la mortalidad en pacientes oncológicos críticamente enfermos; asimismo, se incluyó el aislamiento de hongos y uso de procalcitonina; el primero sin ser reportado con anterioridad por el bajo rendimiento de los cultivos, mientras que el segundo ha sido dejado de lado puesto que el uso de procalcitonina no tiene impacto en la mortalidad. Ambos modelos son útiles a la práctica médica pues permiten identificar aquellos pacientes oncológicos con sepsis/choque séptico mayor riesgo de morir.

IX. CONCLUSIONES

El choque séptico representó la primer causa de admisión de pacientes oncológicos a la Unidad de Cuidados Intensivos del Incan. La mortalidad en terapia intensiva para sepsis y choque séptico es semejante a la reportada en la literatura internacional en pacientes no oncológicos, mientras que la mortalidad a 3 meses fue más elevada para sepsis en comparación con la reportada.

Los factores de riesgo asociados a mortalidad son el contar con un Qsofa ≥ 2 puntos al momento del diagnóstico, terapia de reemplazo renal, aislamiento fúngico y estado funcional (ECOG ≥ 3 puntos).

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Critically ill patients with cancer. World journal of oncology. 2020.
2. Characteristics and outcomes of cancer patients in European ICUS. Critical Care. 2009.
3. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest. 1992 Jun;101(6):1644-55.
4. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med. 2003 Apr;31(4):1250-6.
5. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 Feb 23;315(8):801-10.
6. Regazzoni CJ, Irrazabal C, Luna CM, et al. Cancer patients with septic shock: mortality predictors and neutropenia. Support Care Cancer. 2004 Dec;12(12):833-9.
7. 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.
8. Sakr Y, Jaschinski U, Wittebole X, et al. Sepsis in Intensive Care Unit Patients: Worldwide Data From the Intensive Care over Nations Audit. Open Forum Infect Dis. 2018 Nov 19;5(12):ofy313.
9. A prospective study of cancer survivors and risk of sepsis with the REGARDS cohort. 2022.
10. Epidemiology and outcomes of cancer related vs non cancer related sepsis hospitalizations. Critical Care. 2019.
11. Are patients with cancer with sepsis and bacteraemia at a higher risk of mortality? A retrospective chart review of patients presenting to a tertiary care centre in Lebanon. BMJ. 2017.
12. Understanding and managing sepsis in px with cancer in the era of antimicrobial resistance. Frontiers in medicine. 2021.
13. Accuracy of SOFA, Qsofa and SIRS for mortality in cancer patients admitted to ICU. Journal of Critical Care. 2018.
14. Mechanism and treatment of organ failure in sepsis. Reviews. 2018.
15. Outcomes in critically ill cancer patients with septic shock of pulmonary origin. Shock. 2013.
16. Prevalence and healthcare burden of fungal infections in the USA. IDSA. 2018.
17. Acute respiratory failure in the oncologic patient. Annual update in intensive care and emergency medicine. 2019.
18. Predictors of short term mortality in critically ill patients with solid malignancies. Intensive Care. 2000.

- 19.** Outcomes of sepsis and septic shock in cancer patients focus on lactate. *Frontiers in medicine*. 2021.
- 20.** Initiation strategies for renal replacement therapy in the intensive care unit. *NEJM*. 2016..
- 21.** Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients. *JAMA*. 2016.
- 22.** Timing of initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury. *NEJM*. 2020.
- 23.** Impact of acute kidney injury and ckd on adverse outcomes in critically ill patients. *Kidney international reports*. 2018.
- 24.** The sofa score to describe organ failure. *Intensive Care*. 1996.
- 25.** Outcomes and predictors of 28 day mortality in patients with solid tumors and septic shock. *Chest*. 2022.

XI. ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

SEXO: Masc: Fem:	TERAPIA DE SUSTITUCION RENAL: Si: No:
EDAD:	# FALLAS ORGANICAS ASOCIADAS:
TIPO DE CÁNCER: Tumor Sólido: Tumoración hematológica:	SOFA: APACHE:
DIAGNÓSTICO ONCOLÓGICO:	CULTIVOS (+):
DIAGNÓSTICO DE INGRESO:	ESQUEMA ANTIBIOTICO:
SITIO INFX: Pulmonar: Abdominal: Urinario: Piel y tejidos blandos:	NIVELES DE PROCALCITONINA: NIVEL DE PROTEINA C REACTIVA: NIVEL DE VSG: NIVEL DE LACTATO: % SAT VENOSA OXIGENO: DOSIS VASOPRESOR INGRESO:
AREA PROCEDENCIA: Atención inmediata: Quirófano: Hospitalización: Otra área	DESCENLACE UCI: DESCENLACE 3 MESES:
FECHA INGRESO UCI:	
FECHA EGRESO UCI:	
DIAS ESTANCIA UCI:	
DIAS DE VMI:	