



ORIGINAL

Pacientes pediátricos con choque séptico que ingresan a la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico del Instituto Nacional de Cancerología



Alexandra Jiménez Chaves^{a,*}, Javier Godoy^b, Pablo Vásquez Hoyos^a,
Luis Carlos Maya^a y Amaranto Suárez^c

^a Cuidado Intensivo Pediátrico, Facultad Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D. C., Colombia

^b Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia

^c Oncología Pediátrica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia

Recibido el 21 de junio de 2017; aceptado el 9 de mayo de 2018

Disponible en Internet el 15 de junio de 2018

PALABRAS CLAVE

Choque séptico;
Instituciones
oncológicas;
Neoplasias;
Cuidados críticos;
Pediatria

Resumen

Introducción: La sepsis es una de las principales causas de muerte en niños, y para pacientes con cáncer el riesgo es mayor. Un estudio reciente del grupo de oncología del instituto nacional de cancerología muestra que la principal causa de ingreso a la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico (UCIP) del Instituto Nacional de Cancerología (INC) es el choque séptico. Es importante describir a esta población para buscar potenciales intervenciones tempranas y efectivas.

Objetivo: Describir el curso clínico en los pacientes pediátricos con cáncer que ingresaron con diagnóstico de choque séptico entre octubre de 2011 a diciembre del 2013 a la UCIP del INC.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo de todos los pacientes oncológicos menores de 18 años que ingresaron a la UCIP con diagnóstico de choque séptico. Se midieron datos demográficos, diagnósticos de ingreso, microorganismos aislados y tanto resultados clínicos como resultados del tratamiento. La mortalidad observada se comparó con la mortalidad esperada utilizando el puntaje PIM3 (Pediatric Index of Mortality 3).

Resultados: Se incluyó un total de 109 pacientes, con una edad mediana de 7 años. La mediana de estancia en la unidad fue de 7 días (RIC = 10,1). La neutropenia febril con shock (27%) fue el diagnóstico infeccioso más frecuente. El 79% de los pacientes presentaban neoplasias hematológicas. Las bacterias Gram-negativas fueron el microorganismo más común recuperado. La mortalidad observada fue del 24,7% mientras que la mortalidad esperada fue del 14,3%.

Conclusión: Los pacientes en este grupo presentan características similares a las informadas en otras series. Sin embargo, la mortalidad observada fue mayor que la mortalidad esperada. Este

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alexandrajimenez45@gmail.com (A. Jiménez Chaves).

hallazgo debe ser explorado por estudios adicionales para establecer si se trata de una baja calibración del puntaje PIM3 o de diferencias particulares en el diagnóstico y manejo de estos pacientes.

© 2018 Instituto Nacional de Cancerología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Septic shock;
Cancer Institutions;
Neoplasms;
Critical care;
Paediatrics

Paediatric patients with septic shock admitted to the Paediatric Intensive Care Unit of the National Cancer Institute

Abstract

Introduction: Sepsis is one of the leading causes of death in children, and for patients with cancer the risk is even greater. A recent study by our group shows that the main cause of admission to the Paediatric Intensive Care Unit (PICU) of the National Cancer Institute (INC) is septic shock. It is important to better describe this population to look for potential early and effective interventions.

Objective: To describe the clinical course of paediatric patients with cancer and with a diagnosis of septic shock who were admitted to the PICU of the INC between October 2011 and December 2013.

Materials and methods: Descriptive study of all cancer patients under 18 years of age who were admitted to the PICU with a diagnosis of septic shock. A record was made of demographic data, admission diagnoses, any microorganisms isolated, as well as clinical and treatment outcomes. The observed mortality was compared to the expected mortality using the PIM3 score (Paediatric Index of Mortality 3)

Results: The study included a total of 109 patients, with a mean age of 7 years old. The median length of stay in the unit was 7 days (IRQ 10.1). Febrile neutropenia with shock (27%) was the most frequent infectious diagnosis. The large majority (79%) of the patients had haematological malignancies. Gram-negative bacteria were the most common microorganism isolated. The observed mortality was 24.7%, while the expected mortality was 14.3%.

Conclusion: Although the patients in this group have similar characteristics to those reported in other series, the observed mortality was greater than the expected mortality. This finding should be explored by additional studies to establish if it is a question of low calibration of the PIM3 score or of particular differences in the diagnosis and management of these patients.

© 2018 Instituto Nacional de Cancerología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La sepsis es una de las principales causas de muerte en los recién nacidos y niños en todo el mundo con una prevalencia en las unidades de cuidado intensivo pediátrico (UCIP) de 8,2% y una mortalidad hospitalaria cercana al 25%^{1,2}.

Para el paciente pediátrico que tiene cáncer la probabilidad de cursar con sepsis es 10 veces más alta^{3,4}. Esto se debe a las alteraciones propias de la inmunidad celular y humoral que conllevan a que microorganismos, incluso aquellos con baja virulencia, causen infecciones severas. Esto sumado a otros factores como la exposición a quimioterapia y radioterapia, la disrupción de las barreras físicas, como en la mucositis, y la presencia de catéteres vasculares, se traduzca en una alta tasa de morbilidad y mortalidad^{2,5,6}.

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 cuadros sépticos con una mortalidad entre el 12 al 51% según la serie^{7,8}.

Para Colombia hay poca información. Un estudio de prevalencia de sepsis pediátrica en ciudades colombianas

realizado en 2011 evidenció que el 46,5% de los pacientes con sepsis presentó choque séptico. También reveló que el 12,5% de los casos tenían un diagnóstico oncológico asociado. La mortalidad reportada en este estudio fue del 20,4%⁹.

En 2015 nuestro grupo presentó la primera caracterización de pacientes de una UCIP exclusivamente oncológica en Colombia encontrando que la mortalidad fue de 19,4%, siendo el diagnóstico infeccioso la causa del 32% de estas muertes¹⁰.

El objetivo del presente estudio es describir a los pacientes con cáncer que ingresaron con diagnóstico de choque séptico a la UCIP del INC, entre octubre de 2011 a diciembre del 2013.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo observacional con recolección de datos retrospectivos de todos los pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico confirmado de cáncer que ingresaron a la UCIP del INC con diagnóstico

de choque séptico entre el 1 octubre de 2011 y el 31 de diciembre de 2013. Los pacientes fueron identificados en la base de datos de la UCIP, donde se recolecta en forma prospectiva la información sociodemográfica y clínica de los pacientes. Posteriormente se revisaron los registros clínicos de todos aquellos ingresos que tenían diagnóstico de choque séptico, los cuales fueron confirmados utilizando los criterios de la guía de supervivencia de la sepsis 2012 para la definición de choque séptico¹¹. Se tomaron datos demográficos, diagnósticos, requerimientos de soporte y dispositivos utilizados, así como datos de aislamientos microbiológicos, estancia y mortalidad, entre otros. Se calculó el puntaje PIM3 con datos de la primera hora de la entrada a la unidad; este puntaje estimó la probabilidad de muerte utilizando variables clínicas y factores de riesgo.

Análisis estadístico

Se consolidó la información obtenida en una base de datos en Excel. Se verificaron los datos extremos y faltantes. Se realizó una descripción de las variables según su naturaleza y distribución. Las variables categóricas por medio de distribuciones de frecuencias absolutas y relativas; en el caso de las variables numéricas se usaron promedios con desviaciones estándar (DE) o medianas con rangos intercuartiles (RIC), según la naturaleza de la distribución.

Para calcular la mortalidad esperada según el puntaje PIM3 se tomó el puntaje obtenido en la primera hora de ingreso de los pacientes y luego se comparó con la mortalidad observada en el grupo mediante una razón estandarizada de mortalidad (SMR) que equivale al número de muertes observado como numerador y el número de muertes esperadas como denominador; si $es > 1$ entonces la mortalidad es mayor a lo esperado y si < 1 la mortalidad es menor a la esperada. El análisis estadístico se procesó en un paquete estadístico Stata 11. Este estudio contó con la aprobación del comité de ética del INC.

Resultados

Para el periodo establecido en este estudio se registraron 363 ingresos a UCIP, de los cuales 112 pacientes presentaron a su ingreso choque séptico. De estos únicamente 3 pacientes no tuvieron diagnóstico oncológico confirmado y fueron excluidos. Fueron incluidos 109 pacientes (30%) en el análisis.

Las características principales de los pacientes se encuentran descritas en la [tabla 1](#). Se observó un mayor número de ingresos en los grupos de preescolares y adolescentes con una mediana de edad de 7,1 años (RIC = 10,1). Las neoplasias más frecuentes fueron la leucemia linfocítica aguda con un 53,2% seguida de la leucemia mieloide aguda en un 18,3% de todos los casos. Los tumores sólidos representaron el 21,1% de los casos. El diagnóstico infeccioso más frecuente fue la neutropenia febril con choque (27%), de estas el 84% a su ingreso cursaban con neutropenia severa (menor de 500 neu/mm³). La segunda causa infecciosa del choque séptico fue la colitis neutropénica y en tercer lugar las infecciones de origen pulmonar. En el 71,6% de los ingresos se utilizó soporte ventilatorio, invasivo en 51 casos y en 27 se usó un sistema no invasivo. El 95,4%, correspondiente a

Tabla 1 Características de los pacientes con choque séptico que ingresaron a UCIP del INC

Variable	Valor
<i>Edad en años, mediana (RIC)</i>	7,1 (10,1)
<i>Sexo, n (%)</i>	
Femenino	58 (53,2%)
Masculino	51 (46,8%)
<i>Diagnóstico oncológico, n (%)</i>	
Leucemia linfocítica aguda (LLA)	58 (53,2%)
Leucemia mieloide aguda (LMA)	20 (18,3%)
Tumores sólidos	23 (21,1%)
Linfomas	8 (7,3%)
<i>Diagnóstico infeccioso del choque, n (%)</i>	
Neutropenia febril	30 (27,5%)
Pulmonar	21 (19,3%)
Tracto gastrointestinal	25 (22,9%)
A establecer	22 (20,2%)
Tejidos blandos	9 (8,3%)
Urinario	1 (0,9%)
Sistema nervioso central	1 (0,9%)
<i>Grado de neutropenia al ingreso (recuento absoluto), n %</i>	
Severa (< 500)	74 (67,8%)
Moderada (500 - 1000)	9 (8,3%)
Leve (1000 - 1500)	5 (4,6%)
Sin neutropenia (> 1500)	21 (19,3%)

104 pacientes, requirieron catéter venoso central y el 63,3%, correspondiente a 69 pacientes, requirieron sonda vesical. Para 21 pacientes (19,3%) se utilizó nutrición parenteral. Para el 65%, correspondiente a 71 pacientes, se requirió un soporte vasoactivo y en 56 pacientes (51,4%) se brindó soporte diurético. Solo en 8 casos se utilizó una terapia de reemplazo renal con 6 casos de hemodiálisis y 2 casos de diálisis peritoneal.

Los hemocultivos fueron positivos en 34 de 67 muestras (50,74%) recolectadas. Para los urocultivos solo 5 de 43 (11,6%) fueron positivos. En total se logró un aislamiento microbiológico en 58 muestras de cultivo (hemocultivos, cultivo de secreción traqueal, urocultivo y cultivo de punta de catéter). De estos aislamientos, en 18 se cultivó un germen Gram positivo (31,0%) y en 33 casos un germen Gram negativo (56,9%). También se aislaron 7 cultivos con hongos (12,1%). La *Klebsiella pneumoniae* fue el patógeno que tuvo una mayor frecuencia de aislamiento (32,4%).

Se evaluó el comportamiento ácido base solo en 37 pacientes a su ingreso (34,0%). De estos, el trastorno más frecuente fue la acidosis metabólica con alcalosis respiratoria (59,5%), seguido por las acidemias mixtas (21,6%). En el 18,9% de los casos se encontró un adecuado equilibrio ácido base. En 66 casos (60,55%), se midió lactato sérico al ingreso observando una mediana de 2,0 (RIC = 3,85), 30 casos (45,5%) presentaron un lactato mayor de 2.

En cuanto a desenlaces, la mediana de estancia fue de 7 días (RIC = 7). La mortalidad fue de 24,7%, que representa 27 pacientes, y 7 (25,9%) fallecieron en las primeras 48 horas. Utilizando el puntaje PIM3 la probabilidad esperada fue de 0,143 (IC95% 0,13 a 0,16). La razón estandarizada de mortalidad fue de 1,84 (IC95% 1,6 a 2,1) lo que indica

que se presentó una mortalidad mayor a la esperada para el puntaje PIM3.

Discusión

El presente estudio describe las características de una cohorte de pacientes oncológicos con choque séptico que ingresan a la UCIP exclusivamente oncológica en una institución pública de tercer nivel.

Los resultados indican que el porcentaje de ingresos a UCIP por este diagnóstico constituye el 30% del total de los ingresos, siendo esto similar a lo reportado en otras series, los cuales oscilan entre el 11 y el 30%^{1,12}.

La distribución de edad fue similar a las reportadas para enfermedades oncológicas pediátricas, pero mayor a las reportadas en las UCIP donde predominan los lactantes. La distribución de género fue homogénea y similar a otros grupos. La estancia fue similar a los datos reportados en la literatura mundial⁸.

Los pacientes que ingresaron a UCIP con diagnóstico de choque séptico, presentaban principalmente neoplasias de origen hematológico seguido con mucha menor frecuencia de tumores de órgano sólido. Este comportamiento es similar a los estudios de Schlappbach¹³ y Maude¹⁴, donde el número de pacientes con neoplasias de origen hematológico fue significativamente mayor.

El uso de vasoactivos, nutrición parenteral, sonda vesical, catéteres, y terapias de reemplazo renal han sido reportadas en diversos estudios, como soportes clínicos importantes, frecuentes y necesarios para la atención prioritaria de estos pacientes^{7,8,14,15}.

En cuanto al soporte ventilatorio, la ventilación invasiva fue más frecuente que la no invasiva. Algunos estudios sugieren que la ventilación no invasiva debería ser la primera elección, ya que ha mostrado tasas de mortalidad menores (48% no invasiva vs. 75% en invasiva)¹⁶. Hasta el momento no se ha realizado estudios aleatorizados en el área que confirmen estos hallazgos ya que podrían deberse a un sesgo de severidad.

De las bacteriemias documentadas se encontró predominio de gérmenes Gram negativos, principalmente la *Klebsiella pneumoniae*. Estos datos son similares a otros estudios publicados en pacientes tanto en adultos como en población pediátrica^{13,17}.

La escala PIM3 se utilizó para determinar la mortalidad esperada en este grupo porque es una escala fácil de recoger y tiene en cuenta a las leucemias y los linfomas como factor de riesgo de mortalidad que no contemplan otros puntajes como el PRISM (Pediatric Risk of Mortality Score)^{18,19}. Los resultados indican que la mortalidad observada fue mayor que la esperada y hasta la fecha esta escala no ha sido validada en Colombia ni en ninguna cohorte de pacientes exclusivamente oncológicos, por lo que sus resultados pueden deberse a una baja calibración en este tipo de pacientes. En estudios como el de Regazzoni²⁰ la mortalidad observada fue del 62%, mientras que el de Rosolem²¹ fue del 53,4%.

Otros puntajes incluyen en su modelo otro tipo de variables como biomarcadores, que podrían predecir de forma más fiable el desenlace en pacientes pediátricos con sepsis grave y choque séptico. Uno de ellos es el estudio PERSEVERE

(PEdiatRiC SEpsis biomarkEr Risk modEl) que fue aplicado en una cohorte de 355 niños con sepsis de 17 instituciones diferentes en los Estados Unidos y con el que se detectó el riesgo de mortalidad en pacientes con sepsis con una sensibilidad del 93% y especificidad del 74%²². En la actualidad nuestro centro no cuenta con estos biomarcadores.

La fortaleza de este estudio es que se trata de un grupo de pacientes exclusivamente oncológicos, manejados en una UCIP exclusivamente oncológica y pediátrica, lo que permite generar protocolos más individualizados que permitan manejar de forma especial a este grupo. Hasta la fecha no se ha reportado otro grupo de pacientes colombianos de estas características lo que no puede dar una línea de base clara para iniciar estudios dirigidos y tratamiento exclusivos para este grupo de pacientes. La principal debilidad del estudio radica en su naturaleza descriptiva y la escasa cantidad de casos aun recolectados que no permite encontrar subgrupos detallados de casos con suficientes eventos para determinar si se tratan de patrones o hallazgos del azar. Aunque se utilizó una escala para predicción de mortalidad, su elevada discrepancia con la realidad de nuestros pacientes sugiere que no es tiene una adecuada calibración para nuestra realidad.

En conclusión, este estudio nos aporta una primera mirada descriptiva a los pacientes con choque séptico y cáncer de la población pediátrica en Colombia y muestra distribuciones similares a la literatura y presenta oportunidades de estudio en subgrupos de riesgo oncológico. También nos sugiere que debemos seguir buscando un puntaje que nos permita determinar el riesgo de mortalidad para nuestra población con una mejor discriminación y con parámetros exclusivamente de población pediátrica oncológica.

Conflicto de intereses

Declaramos que no tenemos ningún conflicto de intereses.

Financiación

La presente investigación fue financiada con recursos propios y el tiempo los profesores de la Universidad Nacional de Colombia y el Instituto Nacional de Cancerología.

Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Mónica Arias de la UCIP del Instituto Nacional de Cancerología, por su ayuda en la recolección de la información.

Bibliografía

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29:1303–10.
2. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, Wheeler D, Jaramillo-Bustamante JC, Salloo A, et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:1147–57.

3. Danai PA, Moss M, Mannino DM, Martin GS. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. *Chest*. 2006;129:1432–40.
4. Thirumala R, Ramaswamy M, Chawla S. Diagnosis and management of infectious complications in critically ill patients with cancer. *Crit Care Clin*. 2010;26:59–91.
5. Demaret P, Pettersen G, Hubert P, Teira P, Emeriaud G. The critically-ill pediatric hemato-oncology patient: epidemiology, management, and strategy of transfer to the pediatric intensive care unit. *Ann Intensive Care*. 2012;2:14.
6. Nguyen HB, Rivers EP, Abrahamian FM, Moran GJ, Abraham E, Trzeciak S, et al. Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines. *Ann Emerg Med*. 2006;48:28–54.
7. Fiser RT, West NK, Bush AJ, Sillos EM, Schmidt JE, Tamburro RF. Outcome of severe sepsis in pediatric oncology patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:531–6.
8. Singer K, Subbaiah P, Hutchinson R, Odetola F, Shanley TP. Clinical course of sepsis in children with acute leukemia admitted to the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12:649–54.
9. Jaramillo-Bustamante JC, Marín-Agudelo A, Fernández-Laverde M, Bareño-Silva J. Epidemiology of sepsis in pediatric intensive care units: first Colombian multicenter study. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13:501–8.
10. Arias M, Godoy J, Maya LC, Vásquez P, Suárez A. [Characterization of the patients in an exclusively oncology Pediatric Intensive Care Unit]. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2015;19:90–4.
11. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41:580–637.
12. Williams MD, Braun LA, Cooper LM, Johnston J, Weiss RV, Qualy RL, et al. Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Crit Care*. 2004;8:R291–8.
13. Schlapbach LJ, Straney L, Alexander J, MacLaren G, Festa M, Schibler A, et al. Mortality related to invasive infections, sepsis, and septic shock in critically ill children in Australia and New Zealand, 2002–13: a multicentre retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:46–54.
14. Maude SL, Fitzgerald JC, Fisher BT, Li Y, Huang YS, Torp K, et al. Outcome of pediatric acute myeloid leukemia patients receiving intensive care in the United States. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15:112–20.
15. Zinter MS, DuBois SG, Spicer A, Matthay K, Sapru A. Pediatric cancer type predicts infection rate, need for critical care intervention, and mortality in the pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2014;40:1536–44.
16. Azoulay E, Thiéry G, Chevret S, Moreau D, Darmon M, Bergeron A, et al. The prognosis of acute respiratory failure in critically ill cancer patients. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83:360–70.
17. Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, Livermore DM, Averbuch D, Cordonnier C, et al. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *J Infect*. 2014;68:321–31.
18. Straney L, Clements A, Parslow RC, Pearson G, Shann F, Alexander J, et al. Paediatric index of mortality 3: an updated model for predicting mortality in pediatric intensive care*. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14:673–81.
19. Slater A, Shann F, Group APS. The suitability of the Pediatric Index of Mortality (PIM), PIM2, the Pediatric Risk of Mortality (PRISM), and PRISM III for monitoring the quality of pediatric intensive care in Australia and New Zealand. *Pediatr Crit Care Med*. 2004;5:447–54.
20. Regazzoni CJ, Irrazabal C, Luna CM, Poderoso JJ. Cancer patients with septic shock: mortality predictors and neutropenia. *Support Care Cancer*. 2004;12:833–9.
21. Rosolem MM, Rabello LS, Lisboa T, Caruso P, Costa RT, Leal JV, et al. Critically ill patients with cancer and sepsis: clinical course and prognostic factors. *J Crit Care*. 2012;27:301–7.
22. Wong HR, Salisbury S, Xiao Q, Cvijanovich NZ, Hall M, Allen GL, et al. The pediatric sepsis biomarker risk model. *Crit Care*. 2012;16:R174.