

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias de la Salud

**Supervivencia en pacientes oncológicos con shock séptico ingresados a la
Unidad de Cuidados Intensivos de SOLCA Núcleo de Quito, en el periodo de
enero a noviembre del 2018**

Henry Esteban Caballero Calvache

Medicina

Trabajo de integración curricular presentado como requisito
para la obtención del título de
Médico

Quito, 11 de diciembre de 2019

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ
COLEGIO DE CIENCIAS DE LA SALUD

HOJA DE CALIFICACIÓN
DE TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR

**Supervivencia en pacientes oncológicos con shock séptico ingresados a la
Unidad de Cuidados Intensivos de SOLCA Núcleo de Quito, en el periodo de
enero a noviembre del 2018**

Henry Esteban Caballero Calvache

Calificación:

Nombre del profesor, Título académico

Pablo Endara, MD

Firma del profesor:

Quito, 11 de diciembre de 2019

DERECHOS DE AUTOR

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante:

Nombres y apellidos:

Henry Esteban Caballero Calvache

Código:

00117290

Cédula de identidad:

1716168255

Lugar y fecha:

Quito, 11 diciembre de 2019

RESUMEN

Hasta hace 15 años, los pacientes oncológicos críticamente enfermos eran considerados pobres candidatos para ser admitidos a UCI por su alta mortalidad a corto y largo plazo. En nuestro país, los análisis de supervivencia en pacientes oncológicos con shock séptico utilizando modelos de riesgo y escalas de severidad son casi inexistentes. Por este motivo, el objetivo principal de este estudio consiste en determinar los predictores de mortalidad a 28 días y 6 meses de egreso hospitalario.

La muestra comprendió un total de 103 pacientes oncológicos con shock séptico ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de Hospital SOLCA Núcleo de Quito en el periodo de enero a noviembre del 2018. Se realizó un estudio descriptivo-transversal y analítico de supervivencia.

Del total de pacientes, 68.9% no estaban controlados y por ende presentaban progresión de la patología, 66% presentaban patología de origen sólida, predominó la categoría de ingreso clínica (77.7%), en un 61.2% se pudo demostrar el sitio de infección, 22.3% recibieron ventilación mecánica no invasiva y 46.6% ventilación mecánica invasiva, un 8.7% recibió diálisis, en comparación a 91,3% que no recibieron. La media de edad de los pacientes fue de 60,4 años, y su IMC medio de 24,95 Kg/m². La media de puntuación en las escalas al ingreso fue de: APACHE II 23.7 puntos, SAPS II 54.4 puntos, y SOFA 8,5 puntos. La media del lactato al inicio del vasopresor fue de 3.87 mmol/L, a las 8 horas de 3.03 mmol/L, y a las 24 horas de 3.29 mmol/L. Además, la media de estadía hospitalaria fue de 15.57 días y en UCI de 5.19 días.

En el análisis univariado y multivariado, la ventilación mecánica invasiva demostró asociación con la mortalidad a 28 días y 6 meses ($p=0,003$ vs. $0,017$). Con las curvas ROC, sobresalió el lactato a las 8 horas con un 85.3% de predicción de mortalidad. Incluso, se realizó un corte del puntaje más sensible y específico de todas las escalas, destacando el lactato a las 8h (2,95mmol/L) con la mejor significancia estadística como predictor de mortalidad. En la mortalidad a 6 meses, los cortes de SAPS II, SOFA y lactato al inicio de vasopresor no fueron significativos. Por último, en el análisis de Kaplan Meier de supervivencia, SAPS 2 y SOFA no demostraron asociación significativa con la supervivencia, contrario al lactato a las 8 horas que mantuvo su significancia a lo largo de todo el estudio ($p=0,001$).

En resumen, lactato a las 8 horas de ingreso a UCI es el mejor marcador y predictor de supervivencia en nuestro estudio. El soporte respiratorio con ventilación mecánica invasiva constituyó un factor independientemente asociado a la mortalidad a 28 días y 6 meses. APACHE II, SOFA, lactato al inicio del vasopresor, a las 8 horas y a las 24 horas, y la estadía en UCI y hospitalaria son factores asociados a la mortalidad en los 2 periodos de tiempo estudiados. De los cortes obtenidos, el de lactato a las 8 horas presentó la mejor significancia estadística, seguido por el lactato a las 24 horas y el APACHE II como predictores de supervivencia.

Palabras clave

Mortalidad, cuidados intensivos, APACHE II, SAPS II, SOFA, lactato, escalas de severidad

ABSTRACT

Until 15 years ago, critically ill cancer patients were considered poor candidates for admission to the ICU because of their high short- and long-term mortality. In our country, survival analyzes in cancer patients with septic shock using risk models and severity scales are almost non-existent. For this reason, the main objective of this study is to determine the predictors of mortality at 28 days and 6 months of hospital discharge.

The sample included a total of 103 cancer patients with septic shock admitted to the Intensive Care Unit (ICU) of SOLCA Hospital in Quito in the period from January to November 2018. A descriptive-cross-sectional and analytical study of survival was carried out.

Of the total of patients, 68.9% were uncontrolled and therefore presented progression of the pathology, 66% presented pathology of solid origin, the clinical admission category prevailed (77.7%), in 61.2% the site of infection was demonstrated, 22.3% received non-invasive mechanical ventilation and 46.6% invasive mechanical ventilation, 8.7% received dialysis, compared to 91.3% who did not receive it. The mean age of the patients was 60.4 years, and their average BMI was 24.95 Kg/m². The average score of the predictive scales on admission was: APACHE II 23.7 points, SAPS II 54.4 points, and SOFA 8.5 points. The mean lactate at the beginning of the vasopressor was 3.87 mmol/L, at 8 hours of 3.03 mmol/L, and at 24 hours of 3.29 mmol/L. In addition, the average hospital stay was 15.57 days and in the ICU of 5.19 days.

In the univariate and multivariate analysis, invasive mechanical ventilation showed an association with mortality at 28 days and 6 months ($p=0.003$ vs. 0.017). With the ROC curves, lactate excelled at 8 hours with an 85.3% mortality prediction. Even a cut of the most sensitive and specific score was made of all scales, highlighting lactate at 8h (2.95mmol / L) with the best statistical significance as a predictor of mortality. In the 6-month mortality, the SAPS II, SOFA and lactate cuts at the start of vasopressor were not significant. Finally, in the Kaplan Meier analysis of survival, SAPS 2 and SOFA showed no significant association with survival, contrary to lactate at 8 hours, which maintained its significance throughout the entire study ($p=0.001$).

In summary, lactate at 8 hours after admission to the ICU is the best marker and predictor of survival in our study. Respiratory support with invasive mechanical ventilation was an independent factor associated with mortality at 28 days and 6 months. APACHE II, SOFA, lactate at the beginning of the vasopressor, at 8 hours and 24 hours, and the stay in the ICU and hospital are factors associated with mortality in the 2 time periods studied. Of the cuts obtained, the lactate at 8 hours presented the best statistical significance, followed by the lactate at 24 hours and APACHE II as predictors of survival.

Key words

mortality, critical Care, APACHE II, SAPS II, SOFA, lactate, severity scores

TABLA DE CONTENIDO

<i>Introducción</i>	9
<i>Metodología</i>	18
<i>Resultados</i>	21
<i>Conclusiones</i>	31
<i>Referencias bibliográficas</i>	35
<i>ANEXOS</i>	39

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Características cualitativas de la muestra de pacientes	24
Tabla 2: Características cuantitativas de la muestra recolectada.....	25
Tabla 3: Análisis de predictores de supervivencia por curvas ROC	26
Tabla 4: Análisis de mortalidad a 28 días y 6 meses de los cortes de los predictores de supervivencia	29

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Curvas ROC de predictores de supervivencia	26
Figura 2: Índice de Youden de A) APACHE II, B) SOFA, C) SAPS 2, D) Lactato al inicio de vasopresor, E) Lactato a las 8 horas, F) Lactato a las 24 horas.....	27
Figura 3: Análisis Kaplan Meier de acuerdo a los cortes de 1) APACHE II, 2) SAPS 2, 3) SOFA, 4) Lactato al inicio de vasopresor, 5) Lactato a las 8 horas, 6) Lactato a las 24 horas.	30

INTRODUCCIÓN

El término cáncer, comprende a un conjunto de enfermedades caracterizadas por el sobre crecimiento anormal de las células por sobre su umbral normal, que en consecuencia causa una invasión y diseminación a otras partes del cuerpo y órganos vitales. En el 2018, la Organización Mundial de la Salud (OMS) indicó que el cáncer comprende la segunda causa de muerte a nivel global con un estimado de 9.6 millones de muertes en ese año. En el 2010, el costo económico para esta patología fue de aproximadamente 1.16 trillones de dólares. Cabe resaltar que un estimado del 30 a 50% de los tipos de cáncer pueden ser prevenidos y por ende los costos disminuidos. Al momento, 300.000 nuevos casos de cáncer son diagnosticados cada año entre las edades de 0 a 19 años (World Health Organization, 2019). Se conoce una diferencia en la prevalencia de esta patología de acuerdo con el sexo. En hombres el cáncer de pulmón, próstata, colon y recto, estómago e hígado son los más prevalentes; mientras que, en las mujeres el cáncer de mama, colorectal, pulmón, cérvix y tiroides lideran.

De acuerdo con la literatura, al momento 1 de cada 5 pacientes que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos tiene cáncer. Estos pacientes requieren de UCI debido a complicaciones que amenazan su vida relacionadas a su enfermedad oncológica de base y/o por tratamientos, por infecciones severas, descompensación de sus comorbilidades y por manejo postoperatorio luego de cirugía mayor (Soares, 2016). Hasta hace 15 años, los pacientes oncológicos críticamente enfermos eran considerados pobres candidatos para ser admitidos a UCI por su alta mortalidad a corto y largo plazo. Antiguamente, la supervivencia a 1 año era únicamente del 10% en pacientes receptores de trasplante de medula ósea alogénico. Estudios actuales muestran un aumento en la supervivencia a la hora de admisión a UCI basado en el estatus de rendimiento y la disponibilidad de tratamientos que prolongan la vida (Legrand, 2012).

Sepsis y Shock Séptico

El padecer una patología oncológica implica someterse a tratamientos de quimioterapia, que, en consecuencia, desregulan la respuesta del sistema inmunitario para batallar infecciones como normalmente lo haría. Por este motivo, en los pacientes con cáncer, una infección puede tornarse rápidamente en una condición que amenaza la vida. Es en este punto donde sepsis toma protagonismo. La sepsis fue inicialmente descrita por los griegos en el año 700 BCE cuando se referían a la descomposición o putrefacción, como una condición asociada con infección y alto riesgo de muerte. Históricamente, el primer criterio establecido para sepsis era la disfunción orgánica sistémica progresiva como resultado de la infección (Abraham, 2016). En los últimos 30 años la definición de esta condición ha ido evolucionando hasta llegar a la actual que establece sepsis como la evidencia de infección más una disfunción orgánica que amenaza la vida. Clínicamente este término se caracteriza por un cambio agudo en 2 o más puntos en el score de falla orgánica secuencial (SOFA). Por otro lado, shock séptico ocurre en un subgrupo de pacientes con sepsis y compromete una anomalía circulatoria y metabólica/celular de base que está asociada con un aumento en la mortalidad. Los criterios clínicos de shock séptico incluyen: sepsis con hipotensión que no responde a fluidos, lactato sérico mayor a 2mmol/L, y la necesidad de vasopresores para mantener una presión arterial media mayor o igual a 65mmHg (Kalil, 2019).

Al momento, los nuevos consensos que definen sepsis y shock séptico surgen a partir de grandes bases de datos que casi exclusivamente son de adultos de países de altos ingresos, de acuerdo con la banca mundial, y principalmente contienen información de pacientes de Estados Unidos. Esto representa una problemática para realizar estimaciones globales, ya que, solamente 13% de la población global vive en países de ingresos altos y los patrones de enfermedad y mortalidad son diferentes en países de ingresos medios y bajos. Por ejemplo, en Brasil, que es un país de ingresos medios, el índice de mortalidad de sepsis en el contexto

de UCI es del 55.7%; a diferencia de Pakistán, que presenta una mortalidad cercana al 90% (Finfer & Machado, 2016). Por este motivo, la utilidad de estos criterios en otras regiones del mundo y en la población pediátrica son desconocidos. Además, el conocimiento público global de sepsis es bajo y se puede contrastar entre regiones y países de diferentes ingresos, por ejemplo, en Alemania 49% de personas que fueron entrevistadas habían escuchado el término sepsis, en contraste con Brasil cuyo número fue de 6.6%.

Sistemas de puntuación predictivos

Centrándonos un poco más en el contexto hospitalario, la calidad de atención médica se puede valorar a partir de tres parámetros: la estructura, los procesos y los resultados de cuidado durante la estadía clínica de los pacientes. Si consideramos estos aspectos en el área de Cuidados Intensivos (UCI), el valor de los resultados se lo obtiene al realizar el análisis de supervivencia, que constituye para el personal médico de UCI uno de los mayores retos que siempre han afrontado. La evidencia demuestra que el éxito de lograr predecir este resultado impacta en la terapia médica, el triaje de gravedad, los cuidados de soporte vital, la organización del personal de enfermería, y entre otros parámetros de UCI (Salluh & Soares, 2014).

A pesar de los varios métodos existentes para predecir mortalidad, ninguno ha resultado ser preciso para su uso individual en los pacientes. Al momento, entre los métodos disponibles los sistemas de puntuación de severidad, que inicialmente fueron creadas para predecir resultados en base a información recolectada en las primeras 24 horas de admisión; han demostrado ser las más útiles cuando se las calcula serialmente. Estas demuestran una capacidad de estimación más certera y efectiva de la mortalidad de los pacientes de UCI durante su admisión (Gartman, Casserly, Douglas, & Ward, 2009).

Los modelos de puntuación de severidad inicialmente surgieron con el objetivo de predecir mortalidad en pacientes de UCI general, sin embargo, se los ha ido modificando para

poblaciones específicas como pacientes oncológicos, con falla hepática, con pancreatitis aguda, entre otras (Kelley, Manaker, & Finlay, 2018). Al momento ninguno a mostrado ser superior a otro, ya que cada uno tiene sus ventajas y desventajas. Entre los modelos más estudiados en UCI encontramos: el APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation), SAPS (Simplified Acute Physiology Score), MPM0-III (Mortality Probability Model at ICU admission Version III) y el SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). Estos sirven como una herramienta de apoyo para la comunicación entre el personal médico, y para dar estimaciones objetivas a los familiares de los resultados esperables de los pacientes. Cabe resaltar, que estas escalas no deben considerarse únicamente a la hora de toma de decisiones en tratamientos específicos o para limitar terapias de apoyo vital (Power & Harrison, 2014).

APACHE

El sistema de puntuación APACHE (Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation), inicialmente fue descrita por Knaus y sus colegas en 1981 basados en la premisa que la severidad de una enfermedad aguda puede ser medida al cuantificar el grado de anormalidad de múltiples variables fisiológicas (Wilson & Imrie, 1990). Esta escala se divide en dos secciones: una puntuación fisiológica que valora el grado de enfermedad aguda, y una evaluación preadmisión para determinar el estatus crónico de salud del paciente. El sistema original creado de APACHE tenía 34 medidas fisiológicas y de laboratorio, cada una con una puntuación de 0 (normal) a 4 (anormal). La puntuación de cada medida estaba determinada por el valor más anormal obtenido en las primeras 24 horas (Vincent & Moreno, 2010). Las sumatoria de la puntuación de todas las variables correspondía al APACHE, entre mayor el score mayor enfermedad en el paciente. Posteriormente, en 1985, se creó APACHE II que al momento es la escala más usada. Esta cuenta de 12 variables fisiológicas considerando adicionalmente la edad y el estatus de salud preadmisión en el modelo, con un peso relativo a

su impacto, y donde la puntuación máxima era 71 (Wilson & Imrie, 1990). Esta nueva versión de APACHE demostró tener correlación con el riesgo subsecuente de muerte hospitalaria. Luego apareció APACHE III, hasta la última versión que es el APACHE IV que fue desarrollado utilizando una base de datos de más de 100,000 pacientes admitidos a 104 unidades de terapia intensiva en 45 hospitales de Estados Unidos (Vincent & Moreno, 2010).

Entre las ventajas de esta última modificación, cabe destacar la habilidad de APACHE IV de predecir la estadía en UCI, en comparación a APACHE II y III, SAPS 3 y MPM0-III; lo que otorga puntos de referencia para la evaluación y comparación de la eficiencia de UCI y el uso de recursos. Además, es precisa para distinguir entre sobrevivientes y no sobrevivientes. Por otro lado, entre las principales desventajas destaca la poca imprecisión de calibración debido a que con el tiempo su rendimiento se deteriora debido a nuevas terapias de tratamiento, es decir que requiere de actualizaciones periódicas. También, los datos de esta escala provienen únicamente de datos de terapias intensivas en Estados Unidos, por lo que su precisión en pacientes de otros países es desconocida.

Como mencionamos previamente, las variables requeridas varían de acuerdo con las versiones, pero en general incluyen factores como edad, diagnóstico, localización de tratamiento previo, y otras variables fisiológicas agudas y crónicas de salud (Anexo 1).

SAPS II

El modelo Simplified Acute Physiology Score (SAPS), fue desarrollado y validado en 1984 en Francia. Esta escala usa 13 variables fisiológicas con diferente peso y la edad para predecir el riesgo de mortalidad en pacientes de UCI (Vincent & Moreno, 2010). Al igual que APACHE, el cálculo se realiza con los peores valores obtenidos en las primeras 24 horas de admisión. Posteriormente, en 1993 surge SAPS II que incluye 17 variables: 12 fisiológicas, edad, tipo de admisión y 3 variables en relación con la patología de base (Anexo 3). En 2005, surge el actual SAPS 3, que emplea técnicas estadísticas complejas de una base de datos de

aproximadamente 16,784 pacientes de 303 unidades de terapia intensiva en 35 países (Moreno, y otros, 2005). Además, esta modificación incluye 20 variables, divididas en 3 sub-puntuaciones que se calculan en tiempos diferentes a diferencia de lo que antes el periodo de ventana para calcular era en las primeras 24 horas (Kelley, Manaker, & Finlay, 2018). Varias de las variables son dicotómicas, es decir que se les asigna un valor específico dependiendo si están presentes o ausentes. El score total varía de 0 a 217, y las ecuaciones personalizadas permiten calcular la mortalidad hospitalaria en 7 regiones geográficas. Al momento, en la mayoría de los estudios esta escala muestra buena discriminación, calibración y aplicabilidad, sin embargo, su validación externa sugiere que sobre predice la mortalidad (Rossi, Rossi, & Bertolini, 2012).

Entre las ventajas de este modelo de predicción encontramos: la extracción de información es más sencilla en comparación a APACHE, y tiene mayor probabilidad de uso internacional ya que la información proviene de más de un país. Por el contrario, la principal desventaja de SAPS 3 es que no predice tiempo de estancia hospitalaria (Rothen, y otros, 2007).

SOFA

El Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), forma parte de los modelos de medición de falla orgánica que están designados a describir la disfunción orgánica antes que predecir la supervivencia (Vincent & Moreno, 2010). Esta escala fue desarrollada en 1994 y surgió de una cohorte de 1449 pacientes admitidos a 40 unidades de cuidado intensivo en 16 países. Este modelo evalúa 6 sistemas orgánicos: respiratorio, cardiovascular, renal, hepático, sistema nervioso central y coagulación. La función de cada sistema recibe una puntuación entre 0 (función normal), a 4 (anormal), lo que otorga una puntuación mínima de 0 y máxima de 24 (Anexos 5 y 6). Al igual que en otras escalas que describimos antes, el SOFA usa el peor valor de cada día. De los parámetros que diferencian a SOFA de otras escalas es que usa

una variable relacionada al tratamiento (dosis de vasopresor), que no es algo ideal ya que los protocolos de tratamiento varían entre instituciones (Vincent & Moreno, 2010).

Debido a que la disfunción orgánica múltiple es común en pacientes críticos, se ha utilizado el SOFA como un predictor de mortalidad en aquellos con falla orgánica de otras causas que no sean solo sepsis, como por ejemplo falla hepática aguda, falla hepática crónica, patología oncológica, trasplantes de células hematopoyéticas o pacientes que tuvieron cirugía cardiaca (Namendys, Texcocano, & Herrera, 2009). Inicialmente, SOFA fue validado en una población mixta clínico-quirúrgica y desde entonces se inicio su aplicabilidad en otros grupos de pacientes. La puntuación para esta escala debe ser calculada 24 horas luego de admisión a UCI y posteriormente cada 48 horas, por ello su nombre de “secuencial”. Aquellos valores que aumentan por aproximadamente 30% se han visto asociados a una mortalidad de al menos 50%, mientras que, una disminución en la puntuación en las primeras 48 horas de UCI está asociada con una mortalidad de 27% (Ferreira, Bota, Bross, Melot, & Vincent, 2001).

Las variables de función orgánica que conforman parte del SOFA incluyen: PaO₂/FiO₂, la cantidad de vasoactivo necesario para prevenir hipotensión, nivel de bilirrubina, concentración plaquetaria, escala de Glasgow y creatinina sérica o gasto urinario (Anexo 4). Por este abordaje sistémico de gran precisión, la Sociedad de Medicina en Cuidados Críticos (SCCM) y la Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos (ESICM) promovieron la aplicación de SOFA como una herramienta para facilitar la identificación de pacientes que están en riesgo de morir por sepsis. Esto no quiere decir que SOFA ayuda a diagnosticar sepsis, o a identificar aquellos pacientes cuya disfunción orgánica es causa de una infección, o que determina estrategias de tratamiento individual. Mas bien, acorde a expertos en la rama, la puntuación de SOFA ayuda a identificar pacientes como un grupo, que potencialmente tienen un alto riesgo de morir por infección (Seymour, y otros, 2016).

Evidencia en nuestra región

En nuestro país, los análisis de supervivencia en pacientes oncológicos con shock séptico utilizando modelos de riesgo y escalas de severidad son casi inexistentes, contrario a lo que se observa en países desarrollados quienes tienen datos epidemiológicos y pronósticos que asocian estas dos patologías en conjunto (Ochoa Guzman & Quinde Villacres, 2019).

Al momento, la epidemiología de shock séptico en países occidentales esta caracterizada por un aumento en la incidencia de fragilidad en los pacientes y a su vez por una disminución en la mortalidad atribuible. El pronóstico del shock séptico generalmente se lo plantea con un índice de supervivencia muy bajo, mientras que los avances en el manejo han hecho que el curso de esta condición sea más complejo. En la actualidad, la mayoría de las muertes por shock séptico en UCI son atribuidas a complicaciones tardías de UCI. Esto ha llevado a que las decisiones médicas del fin de la vida puedan llevar a suspender o retirar tratamientos de soporte vital cuando las posibilidades de recuperación son irreales (Jamme, y otros, 2017).

En este trabajo de investigación, el objetivo de estudio consiste en “determinar la supervivencia y los factores pronósticos en pacientes oncológicos con shock séptico ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos de SOLCA Quito en el periodo de enero a noviembre del 2018”. A la par, durante el proceso de análisis estadístico se responderá otros objetivos específicos o secundarios que incluyen: la supervivencia del grupo de pacientes mencionado, a los 28 días y a los 6 meses de egreso hospitalario, además, se evaluará la sensibilidad y especificidad de las escalas como predictores de mortalidad; y finalmente, se expondrá la significancia de la medición del lactato como predictor de supervivencia a los 28 días.

El presente estudio, contribuirá en nuestro país con más datos estadísticos y epidemiológicos de la supervivencia asociada a los pacientes oncológicos que ingresan a UCI

con shock séptico, con lo cual se obtendrán datos objetivos que pueden guiar a las instituciones de salud a considerar la inversión en esta población vulnerable sin limitar su terapéutica. Además, este trabajo también servirá para incentivar futuros trabajos multicéntricos que busquen obtener datos que revelen la realidad de nuestra región y población, con el fin de poder ofrecer la mejor atención médica a los grupos vulnerables como es el caso de los pacientes oncológicos.

METODOLOGÍA

Pacientes

El universo para este estudio son los pacientes oncológicos con shock séptico ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de Hospital SOLCA Núcleo de Quito en el periodo de enero a noviembre del 2018. La información de un total de 103 pacientes, que cumplían criterios de inclusión para el estudio, fueron recopilados durante el periodo de tiempo definido. Los criterios de inclusión fueron: pacientes con patología oncológica de base, diagnosticados con shock séptico o sepsis a su ingreso, mayores de 18 años y pacientes con registro médico completo.

El Hospital SOLCA Núcleo de Quito, es una entidad sin fines de lucro que forma parte de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer (SOLCA), decretada en el registro oficial de 1951. Constituye un centro de tercer nivel de atención, sirviendo de referencia nacional para patología oncológica clínica y quirúrgica. Se localiza en Quito, Ecuador en el sector norte de la ciudad. La unidad de cuidados intensivos dispone de 10 camas de alta gama tecnológica para pacientes oncológicos clínico-quirúrgicos, en donde al año se estima un ingreso de 500 pacientes de la región sierra. El personal de apoyo en la unidad comprende 9 médicos intensivistas, 5 residentes de terapia intensiva, 14 enfermeras, 8 auxiliares de enfermería, 6 personas en servicios generales y 1 persona de secretaria.

Colección de Información

La revisión de los expedientes médicos y el registro de los datos, en un documento de tabla de contenidos (Excel), se realizó personalmente en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital SOLCA Núcleo de Quito, previa autorización del departamento de UCI. Además, se cumplió con todos los parámetros especificados por el CEISH de la Universidad San Francisco de Quito (USFQ). Los datos de la Tabla 1 y 2, fueron obtenidos a partir de las historias clínicas de los pacientes.

Variables

La variable dependiente corresponde a la supervivencia de los pacientes oncológicos con shock séptico a 28 días y a 6 meses, medición que se realiza en tiempo (días) y porcentaje (%) de mortalidad. Las variables independientes de tipo cualitativas nominales binarias son: sexo (masculino-femenino), tipo de tumor (sólido-hematológico), categoría de ingreso (clínico-quirúrgico), foco infeccioso (sospechado-demostrado), sitio de foco infeccioso (más prevalentes-menos prevalentes), soporte respiratorio con ventilación mecánica no invasiva (en forma dicotómica: Si-No), soporte respiratorio con ventilación mecánica invasiva (en forma dicotómica: Si-No), y terapia de reemplazo renal (en forma dicotómica: Si-No). Otra variable cualitativa nominal que no responde a un orden binario es el estatus del cáncer, dividido en 3 grupos (controlado, no controlado-nuevo diagnóstico, no controlado progresión).

Por otro lado, las variables cuantitativas de tipo continuas fueron: edad (medición en años), IMC (kg/m²), lactato al ingreso (mmol/L), lactato a 8 horas (mmol/L), lactato a 24 horas (mmol/L), estadía hospitalaria (días) y estadía en UCI (días). Finalmente, las variables cuantitativas discretas fueron APACHE II (representado en media de puntuación), SAPS II (representado en media de puntuación), SOFA (medición representada por su media de puntuación) y el Índice de Charlson (representado en media de puntuación). El Índice de Charlson, consiste en un índice de comorbilidad que fue creado para estimar la mortalidad a 1 año entre 604 pacientes, basados en su información clínica obtenida de un solo hospital en E.E.U.U (Huang & Zhejiang, 2014). Actualmente, este sistema evalúa la esperanza de vida a diez años, en dependencia de la edad de partida, y de las comorbilidades del sujeto. Este índice contiene 19 variables de comorbilidad, cada una con un peso acorde a su influencia sobre la mortalidad. Además, ha sido de ayuda para estimar cálculos de costos a causa de

padecimientos de alguna enfermedad crónica en pacientes de atención primaria (Charlson, Pompei, Ales, & MacKenzie, 1987).

Análisis estadístico

Este trabajo es un estudio descriptivo-transversal y analítico de supervivencia. Los parámetros cuantitativos están reportados con la media y desviación estándar (DE), mientras que los parámetros cualitativos se presentan con número y porcentaje (%). Para el análisis de asociación en variables categóricas se empleó el Chi-cuadrado. El objetivo principal de este estudio consiste en determinar los predictores de mortalidad a 28 días y 6 meses de egreso hospitalario.

La asociación entre los principales determinantes y la supervivencia a 28 días y 6 meses fue investigada por un análisis univariado inicial, luego por un bivariado y finalmente por un multivariado. En el multivariado, ingresaron las variables que mostraron significancia estadística, definidas por un valor $p < 0.05$. Se calculó el odds ratio (OR) para determinar asociación entre cada categoría de las variables en relación con la mortalidad a 28 días y a 6 meses. Posteriormente, se realizó un OR ajustado para comprobar si la asociación previamente establecida, es significativa y no se modifica por otras variables. En adición, para las variables cuantitativas se realizó el análisis de Curvas ROC (AUC) y de Kaplan Meier para determinar la probabilidad de mortalidad independiente de cada variable al final del estudio. Todo el análisis estadístico se realizó en la plataforma SPSS.

RESULTADOS

Características de los Pacientes

Para el estudio se reporta los datos obtenidos de un total de 103 pacientes oncológicos admitidos a la Unidad de Cuidados Intensivos con diagnóstico de shock séptico. Se reportan las principales características cualitativas y cuantitativas de los pacientes durante la admisión a UCI (Tabla 1 y 2).

Se observa un predominio del 59,2% del sexo femenino (n=61), en comparación al masculino 40,8% (n=42). Del total de pacientes, 71 (68.9%) no estaban controlados y por ende presentaban progresión de la patología, 17 (16.5%) no estaban controlados debido a que recién eran diagnosticados y 15 (14.6%) pacientes presentaban un estatus controlado del cáncer.

El origen de la malignidad reportada indica 35 (34%) pacientes con malignidad hematológica, y 68 (66%) pacientes con sólida. Además, se dividió a los pacientes de acuerdo con la categoría de ingreso a UCI, destacando un predominio de 80 (77.7%) pacientes clínicos, en comparación con 23 (22.3%) pacientes quirúrgicos. En relación con el foco de infección, en 63 (61.2%) pacientes se pudo demostrar el sitio, mientras que en 40 (38.8%) pacientes solo se tuvo una sospecha. Los posibles sitios de foco infeccioso fueron divididos en los sitios más y menos prevalentes. Dentro de los más prevalentes están: genitourinario 28 (27.2%), respiratorio 26 (25.2%), región abdominal 18 (17.5%) y tejidos blandos 15 (14.6%). Por el contrario, los sitios menos prevalentes fueron: el hematológico-bacteriemia 1% (n=1), mediastínico 1%(n=1), cardiovascular 1% (n=1), gastrointestinal 3.9% (n=4), sistema nervioso central 1.9% (n=2), y aquellos no precisados 6.8% (n=7).

En lo concerniente a terapias de soporte vital, se expone el uso de soporte respiratorio y renal, en caso de haberlo requerido. Un total de 23 (22.3%) pacientes recibió ventilación mecánica no invasiva y 48 (46.6%) pacientes recibió ventilación mecánica invasiva. Por

último, 9 (8.7%) de pacientes recibieron diálisis, en comparación a 94 (91,3%) pacientes que no recibieron terapia de soporte renal.

Los microorganismos reportados en las historias clínicas no se incluyeron como otra variable cualitativa debido a falta de información completa. Sin embargo, resaltaban infecciones de patógeno único y de tipo polimicrobianas. En orden de frecuencia, *E. coli* tuvo estuvo presente en 25 (24,3%) casos, seguido por *K. pneumoniae* 12 (11,7%), *Candida albicans* 5 (4,9%) y *P. aeruginosa* 3 (2,9%). Por el contrario, de los patógenos con menor número de casos encontramos a: *S. anginosus* 1 (1%), *E. faecium* 1 (1%), *S. pneumoniae* 1 (1%), *Enterobacter cloacae* 1 (1%), *E. faecalis* 1 (1%), *P. vulgaris* 1 (1%) y *Salmonella* 1 (1%). Destacan 13 (12,6%) casos con muestras negativas durante la identificación y 3 (2,9%) casos con microorganismos no identificados.

Ahora, con respecto a las características cuantitativas podemos observar que la media de edad de los pacientes incluidos fue de 60,4 (DE 18,16) años, y su IMC medio fue de 24,95 (DE 4,93) Kg/m² (Tabla 2). La puntuación registrada para los predictores de severidad al ingreso a UCI fue: para APACHE II una media de 23.7 (DE 10.8) puntos, SAPS II con 54.4 (DE 18,4) puntos, y SOFA con 8,5 (DE 3,8) puntos. Las puntuaciones obtenidas en las escalas están asociadas con diferentes porcentajes de mortalidad, APACHE II con un 40% de mortalidad, SAPS II con 69.1% y SOFA con <25% de mortalidad (Anexos 1 - 6).

En el análisis de comorbilidades de los pacientes, el índice medio de Charlson fue de 6.04 (DE 3,24) puntos que correspondería a una supervivencia a 10 años de 2%. En los datos del lactato, observamos una media al inicio del vasopresor de 3.87 (DE 3.5) mmol/L, posteriormente a las 8 horas de 3.03 (DE 3.00) mmol/L, y a las 24 horas una media de 3.29 (DE 2.46) mmol/L. Por último, la estadía hospitalaria presenta una media de 15.57 (5.19) días, mientras que la media en UCI fue de 5.19 días (DE 6.36 RIQ 0-42).

Análisis de supervivencia a 28 días y 6 meses

De las variables cualitativas estudiadas la categoría de ingreso, el uso de ventilación mecánica invasiva y la terapia de reemplazo renal presentaron cierta asociación con la mortalidad a 28 días y 6 meses ($p < 0,05$) (Tabla 1). Primero, la categoría de ingreso aparentaba una asociación con la supervivencia a 28 días ($p = 0,045$), sin embargo, perdió su significancia a la supervivencia a 6 meses ($p = 0,059$). No se observó que la categoría de ingreso de los pacientes produzca un efecto sobre la supervivencia a los 28 días (OR 3,16 IC 0,98-10,17) y 6 meses (OR 2,45 IC 0,95-6,36). El uso de ventilación mecánica invasiva está asociado con mayor mortalidad a 28 días (OR 0,27 IC 0,11-0,65) y 6 meses (OR 0,37 IC 0,16-0,85), y esta diferencia es estadísticamente significativa ($p = 0,003$ vs. $p = 0,017$). La terapia de reemplazo renal no está asociada con la mortalidad a 28 días ($p = 0,915$), sin embargo, a los 6 meses presenta cierta asociación ($p = 0,039$) que posteriormente se comprueba que no lo sustenta el OR 0,14 (IC 0,02-1,18).

De las variables cuantitativas, la edad no mostró asociación con la mortalidad a 28 días o 6 meses ($p > 0,05$) (Tabla 2). Por el contrario, el IMC reportó asociación con la mortalidad inicial a los 28 días ($p = 0,02$), pero luego a los 6 meses la significancia desapareció ($p = 0,06$). Lo mismo ocurrió con la variable SAPS 2 asociado a mortalidad a los 28 días ($p = 0,02$) y a los 6 meses ($p = 0,2$). Lo contrario ocurrió con el Índice de Charlson que no reportó asociación con la mortalidad a los 28 días ($p = 0,086$), pero a los 6 meses sí ($p = 0,002$). El resto de las variables tuvieron una asociación significativa con la mortalidad en los dos periodos de tiempo: APACHE II ($p = 0,001$ vs. $p = 0,0001$), SOFA ($p = 0,02$ vs. $p = 0,017$), Lactato a inicio de vasopresor ($p = 0,019$ vs. $p = 0,0001$), Lactato a las 8 horas ($p = 0,005$ vs. $p = 0,0001$), Lactato a las 24 horas ($p = 0,0001$ vs. $p = 0,0001$), Estadía hospitalaria ($p = 0,029$ vs. $p = 0,0001$), y Estadía en UCI ($p = 0,0001$ vs. $p = 0,0001$).

Tabla 1: Características cualitativas de la muestra de pacientes

VARIABLES	n (%)	Mortalidad a 28 días				Mortalidad a 6 meses			
		Muerto N(%)	Vivo N(%)	OR (IC 95%)	p	Muerto N(%)	Vivo N(%)	OR (IC 95%)	p
Sexo									
Masculino	42 (40.8)	17 (40.5)	25 (59.5)	1.5 (0,7-3,4)	0,329	25 (59.5)	17 (40.5)	1,24 (0,56-2,76)	0,585
Femenino	61 (59.2)	19 (31.1)	42 (68.9)			33 (54.1)	28 (45.9)		
Status de cancer									
Controlado	15 (14.6)	5 (33.3)	10 (66.7)		0,84	7 (46.7)	8 (53.3)		0,432
No controlado - Nuevo dg	17 (16.5)	7 (41.2)	10 (58.8)			8 (47.1)	9 (52.9)		
No controlado - Progresión	71 (68.9)	24 (33.8)	47 (66.2)			43 (60.6)	28 (39.4)		
Tipo de tumor									
Sólido	68 (66)	21 (30.9)	47 (69.1)	0.59 (0,3-1,4)	0,227	35 (51.5)	33 (48.5)	0,55 (0,23-1,28)	0,167
Hematológico	35 (34)	15 (42.9)	20 (57.1)			23 (65.7)	12 (34.3)		
Categoría de ingreso									
Clínico	80 (77.7)	32 (40.0)	48 (60.9)	3.16 (0,9-10,2)	0,045	49 (61.3)	31 (38.8)	2,45 (0,95-6,36)	0,059
Quirúrgico	23 (22.3)	4 (17.4)	19 (82.6)			9 (39.1)	14 (60.9)		
Foco infeccioso									
Sospechado	40 (38.8)	15 (37.5%)	25 (62.5%)	1.2 (0,5-2,7)	0,666	22 (55)	18 (45)	0,91 (0,41-2,03)	0,83
Demostrado	63 (61.2)	21 (33.3%)	42 (66.7%)			36 (57.1)	27 (42.9)		
Sitio de foco infeccioso									
Más prevalentes*	87 (84.5)	28 (32.2)	59 (67.8)	0,47 (0,2-1,4)	0,17	48 (55.2)	39 (44.8)	0,73 (0,24-2,21)	0,587
Menos prevalentes**	16 (15.5)	8 (50)	8 (50)			10 (62.5)	6 (37.5)		
VMNI									
Si	23 (22,3)	9 (39.1)	14 (60.9)	1.26 (0,5-3,3)	0,633	12 (52.2)	11 (47.8)	0,80 (0,31-2,04)	0,65
No	80 (77,7)	27 (33.8)	53 (66.3)			46 (57.5)	34 (42.5)		
VMI									
Si	48 (46,6)	12 (21.8)	43 (78.2)	0.27 (0,1-0,7)	0,003	25 (45.5)	30 (54.5)	0,37 (0,16-0,85)	0,017
No	55 (53,4)	24 (50.0)	24 (50.0)			33 (68.8)	15 (31.3)		
Terapia de reemplazo renal (dialisis)									
Si	9 (8,7)	3 (33.3)	6 (66.7)	1.08 (0,25-4,60)	0,915	8 (88.9)	1 (11.1)	0,14 (0,02-1,18)	0,039
No	94 (91,3)	33 (35.1)	61 (64.9)			50 (53.2)	44 (46.8)		

* Los más prevalentes incluyen: Genitourinario 28 (27.2%), Respiratorio 26 (25.2%), Abdominal 18 (17.5%) y Tejidos blandos 15 (14.6%)

** Los sitios menos prevalentes incluyen: No precisado 7 (6.8%), Gastrointestinal 4 (3.9%), Sistema Nervioso Central 2 (1.9%), Cardiovascular 1(1%), Mediastínico 1 (1%), Bacteremia 1 (1%)

Tabla 2: Características cuantitativas de la muestra recolectada

VARIABLES	Mortalidad a 28 días					Mortalidad a 6 meses		
	Media	DE	Muerto (DE)	Vivo (DE)	p	Muerto (DE)	Vivo (DE)	p
Edad	60,4	18,16	59.56 (17,75)	60.34 (18,51)	0,2	57.52 (18,76)	63.29 (17,02)	0,2
IMC	24,95	4,93	24.76 (5,01)	25.05 (4,92)	0,02	25.04 (5,24)	24.83 (4,56)	0,056
Scores de severidad al ingreso a UCI								
APACHE II	23,69	10,8	28.52 (13,01)	21.25 (8,55)	0,001	26.3 (11,81)	20.55 (8,47)	0,0001
SAPS II	54,35	18,35	62.97 (18,23)	49.73 (16,78)	0,02	56.93 (19,29)	51.04 (16,68)	0,2
SOFA	8,46	3,81	10.31 (4,03)	7.46 (3,31)	0,02	9.38 (4,17)	7.27 (2,92)	0,017
Indice de Charlson	6,04	3,24	6.75 (3,46)	5.65 (3,07)	0,086	6.12 (3,36)	5.93 (3,11)	0,002
Lactato (mmol/L)								
Al inicio de vasopresor	3,87	3,5	5.35 (4,37)	3.07 (2,75)	0,019	4.32 (3,91)	3.28 (2,98)	0,0001
8 Horas	3,03	3	5.06 (4,21)	1.91 (1,23)	0,005	3.92 (3,75)	1.83 (0,95)	0,0001
24 Horas	3,29	2,46	3.41 (3,67) RIQ 3.7	1.80 (1,25)	0,0001	2.82 (3,10) RIQ 2.5	1.78 (1,19)	0,0001
Estadia (días)								
Hospitalaria	15,57	5,19	10.28 (9,83)	18.42 (16,58)	0,029	15.14 (16,52) RIQ 13.0	16.13 (13,06)	0,0001
UCI	5,19	6,36 RIQ 0 - 42	5.33 (6,18) RIQ 7.00	5.12 (6,49) RIQ 4.00	0,0001	5.88 (7,36) RIQ 6.0	4.31 (4,69) RIQ 3.0	0,0001

Análisis de predictores de supervivencia

En el análisis de los predictores de supervivencia por medio de las curvas ROC, en relación con la mortalidad al final del estudio, se observa que todas las variables, a excepción del IMC (AUC 45,7%), presentan un área bajo la curva (AUC) por encima de 0,7 (70%). El lactato a las 8 horas destaca con un 85.3% de predicción de mortalidad, luego le sigue el SOFA al ingreso a UCI con 79.8%, luego el lactato a las 24 horas 78.9%, luego el SAPS2 con un 77.2%, sigue el APACHE al ingreso a UCI con 76.5% y finalmente el lactato al inicio del vasopresor con un 76.3% (Tabla 3 y Figura 1).

Tabla 3: Análisis de predictores de supervivencia por curvas ROC

VARIABLES	AUC	%
APACHE al ingreso a UCI	0,765	76,5
SAPS2 al ingreso a UCI	0,772	77,2
SOFA al ingreso a UCI	0,798	79,8
LACTATO al inicio de vasopresor	0,763	76,3
LACTATO a 6 horas	0,853	85,3
LACTATO a 24 horas	0,789	78,9
IMC	0,457	45,7

AUC: Area Under the Curve, APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, SAPS: Simplified Acute Physiology Score, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, IMC: Índice de masa corporal

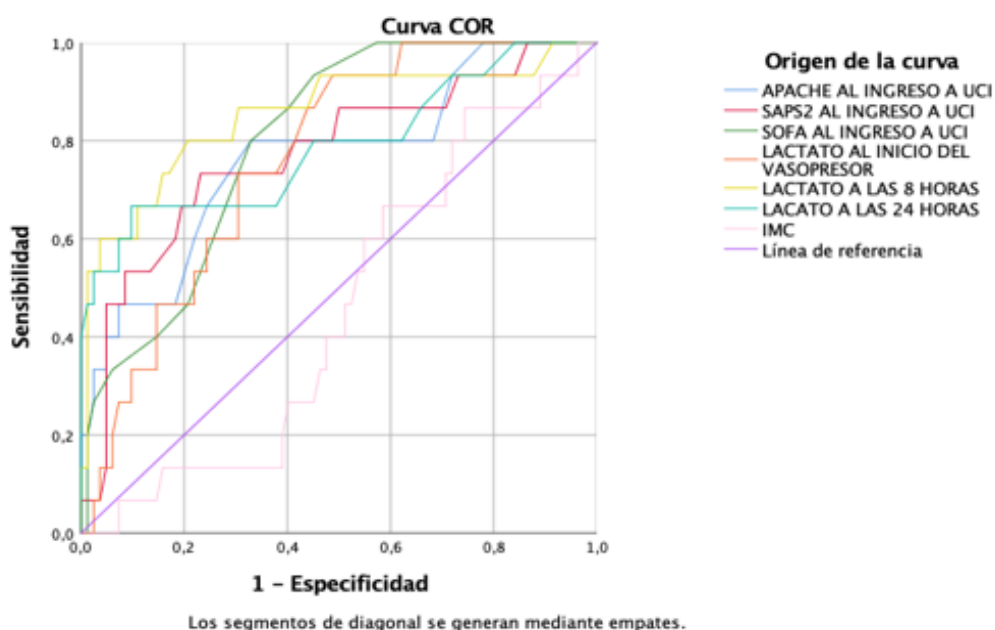


Figura 1: Curvas ROC de predictores de supervivencia

Posteriormente, por medio del Índice de Youden se determinó cual era el corte de puntaje más sensible (S) y específico (E) para cada escala que determinada el porcentaje de mortalidad previamente discutido (Figura 2). En APACHE II, el corte fue de 25,5 puntos (S80% E67%), en SAPS 2 el corte fue de 63 puntos (S73% E76.8%), en SOFA el corte fue de 7,5 puntos (S93% E54.9%), para Lactato al inicio de vasopresor el corte fue de 2,15 mmol/L (S93% E51,2%), a las 8 horas el corte fue de 2,95 mmol/L (S80% E 79.3%) y a las 24 horas el corte fue de 3,2 mmol/L (S66.7% E90.2%).

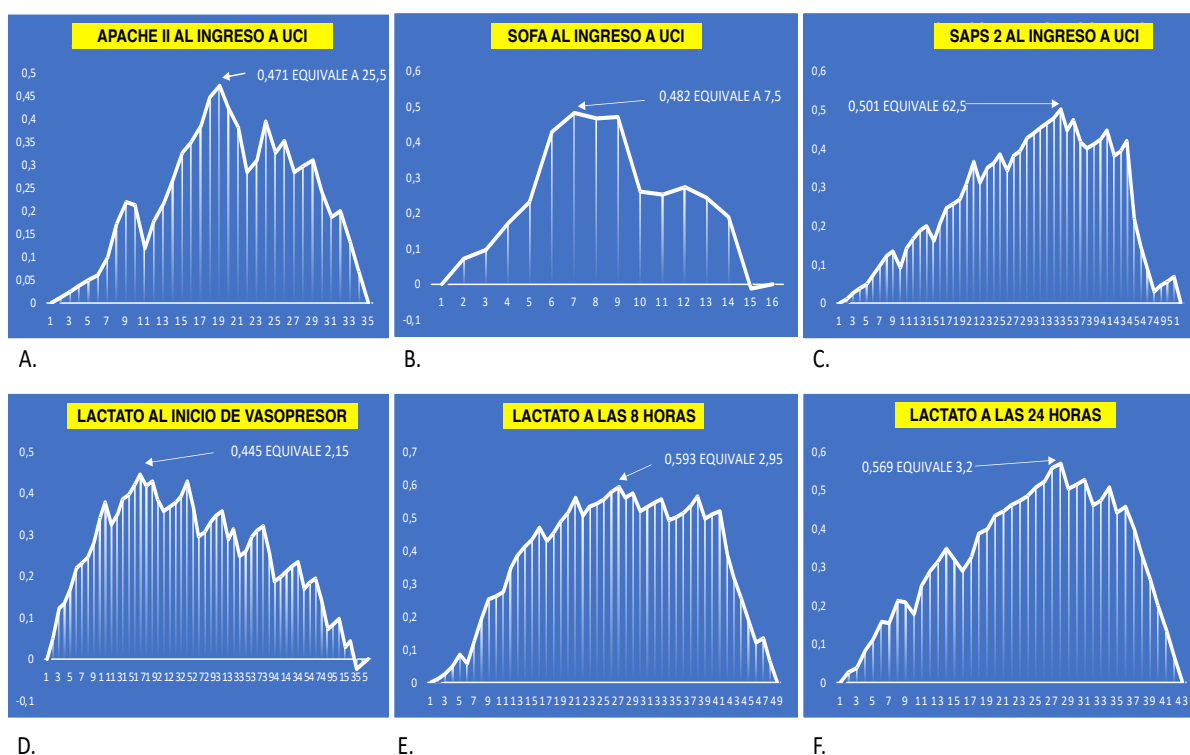


Figura 2: Índice de Youden de A) APACHE II, B) SOFA, C) SAPS 2, D) Lactato al inicio de vasopresor, E) Lactato a las 8 horas, F) Lactato a las 24 horas

Asociación de los cortes con la supervivencia a 28 días y 6 meses

Una vez determinado el corte de las escalas y el lactato en su punto de mayor sensibilidad y especificidad, se analizó su asociación y valores de predicción positivo (VPP) y negativo (VPN) con la mortalidad a 28 días y 6 meses, y se presentó su significancia estadística con el valor p (Tabla 4). El corte de lactato a las 8h presenta la mejor significancia

estadística (VPP 21,4 VPN 36,4 $p=0,0001$) como predictor de mortalidad a los 28 días (OR 0,16 IC 0,06-0,39), le sigue el lactato a las 24 horas en significancia (VPP 28,2 VPN 33,3 $p=0,002$) y asociación a mortalidad (OR 0,19 IC 0,06-0,58), a continuación, está SAPS 2 en significancia (VPP 25,7 VPN 45,5 $p=0,004$) y asociación a mortalidad (OR 0,288 IC 0,12-0,69), luego APACHE II en significancia (VPP 23,7 VPN 50 $p=0,006$) y asociación a mortalidad (OR 0,31 IC 0,13-0,7), en penúltimo lugar SOFA en significancia (VPP 22,9 VPN 54,5 $p=0,017$) y asociación a mortalidad (OR 0,35 IC 0,15-0,84); y al final el lactato al inicio de vasopresor en significancia (VPP 23,3 VPN 56,7 $p=0,035$) y asociación a mortalidad (OR 0,39 IC 0,16-0,94).

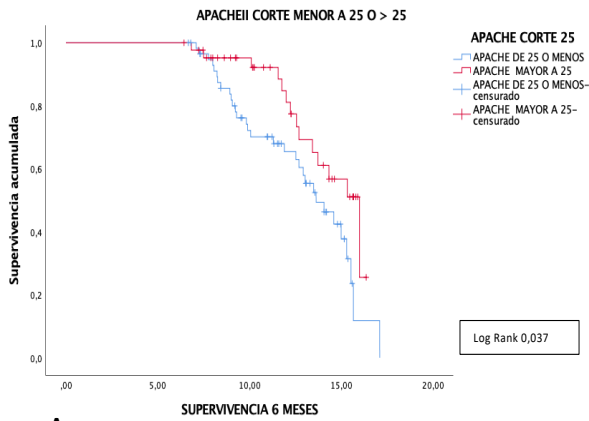
En la mortalidad a 6 meses, la significancia del corte determinado de SAPS II, SOFA y Lactato al inicio de vasopresor no fueron significativos ($p=0,06$ vs. $p=0,23$ vs. $p=0,37$ respectivamente) y, por ende, su asociación con mortalidad a 6 meses es no significativa. Por el contrario, el corte de lactato a 8 horas persiste con la mejor significancia (VPP 45,7 VPN 21,2 $p=0,002$) y asociación a mortalidad (OR 0,23 IC 0,08-0,59); le sigue el corte de lactato a 24 horas en significancia (VPP 50,6 VPN 16,7 $p=0,011$) y asociación a mortalidad (OR 0,21 IC 0,06-0,76); y como último está el APACHE II en significancia (VPP 47,5 VPN 31,8 $p=0,036$) y asociación a mortalidad (OR 0,4 IC 0,19-0,95).

Tabla 4: Análisis de mortalidad a 28 días y 6 meses de los cortes de los predictores de supervivencia

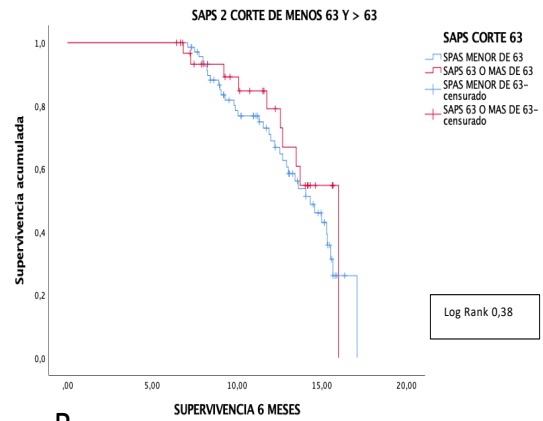
Escala	Corte	MORTALIDAD A 28 días				MORTALIDAD A 6 MESES					
		MUERTO N(%)	VIVO N(%)	V. PREDICTIVOS %	p	OR (IC 95%)	MUERTO N(%)	VIVO N(%)	V. PREDICTIVOS %	p	OR (IC 95%)
APACHE II S80 E67	≤ 25	14 (23,7)	45 (76,3)	VPP 23,7	0,006	0,31 (0,1 - 0,7)	28 (47,5)	31 (52,5)	VPP 47,5	0,036	0,42 (0,18-0,95)
	>25	22 (50)	22 (50)	VPN 50		1	30 (68,2)	14 (31,8)	VPN 31,8		1
SAPS 2 S73,3 E76,8	< 63	18 (25,7)	52 (74,3)	VPP 25,7	0,004	0,28 (0,1 - 0,7)	35 (50)	35 (50)	VPP 50	0,06	0,44 (0,18 - 1,05)
	≥ 63	18 (54,5)	15 (45,5)	VPN 45,5		1	23 (69,7)	10 (30,3)	VPN 30,3		1
SOFA S93 E54,9	< 7,5	11 (22,9)	37 (77,1)	VPP 22,9	0,017	0,35 (0,2 - 0,8)	24 (50)	24 (50)	VPP 50	0,228	0,62 (0,28 - 1,35)
	≥ 7,5	25 (45,5)	30 (54,5)	VPN 54,5		1	34 (61,8)	21 (38,2)	VPN 38,2		1
LACTATO AL INICIO DE VASOPRESOR S93,3 E51,2	≤ 2,15	10 (23,3)	33 (76,7)	VPP 23,3	0,035	0,39 (0,2 - 0,9)	22 (51,2)	21 (48,8)	VPP 51,2	0,373	0,69 (0,32 - 1,54)
	> 2,15	26 (43,3)	34 (56,7)	VPN 56,7		1	36 (60)	24 (40)	VPN 40		1
LACTATO 8HS S80 E80	≤ 2,95	15 (21,4)	55 (78,6)	VPP 21,4	0,0001	0,15 (0,06 - 0,3)	32 (45,7)	38 (54,3)	VPP 45,7	0,002	0,23 (0,08 - 0,59)
	> 2,95	21 (63,6)	12 (36,4)	VPN 36,4		1	26 (78,8)	7 (21,2)	VPN 21,2		1
LACTATO 24 HS S66,7 E90,2	≤ 3,2	24 (28,2)	61 (71,8)	VPP 28,2	0,002	0,19 (0,06 - 0,58)	43 (50,6)	42 (49,4)	VPP 50,6	0,011	0,21 (0,05 - 0,75)
	> 3,2	12 (66,7)	6 (33,3)	VPN 33,3		1	15 (83,3)	3 (16,7)	VPN 16,7		1

Análisis Kaplan-Meier de supervivencia

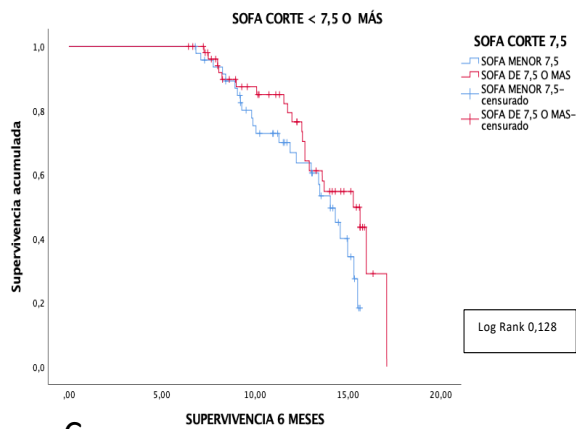
Finalmente, se presentan curvas de Kaplan-Meier con la significancia (Log Rank, $p < 0,05$), de los cortes de las escalas y el lactato, a lo largo de todo el estudio. Utilizando un punto de corte 63 puntos para la escala SAPS 2 y de 7,5 para SOFA, no se encuentra diferencia significativa en la sobrevida ($p=0,38$ vs. $p=0,13$ respectivamente). Por otro lado, el lactato a las 8 horas, con un corte de 2,95mmol/L mantiene su significancia estadística para sobrevida ($p=0,001$), le sigue el lactato al inicio de vasopresor ($p=0,016$), luego está el APACHE II ($p=0,037$) y por último el lactato a 24 horas ($p=0,044$) (Figura 3).



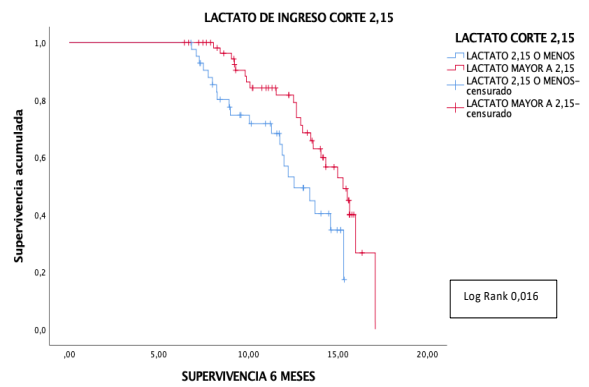
A



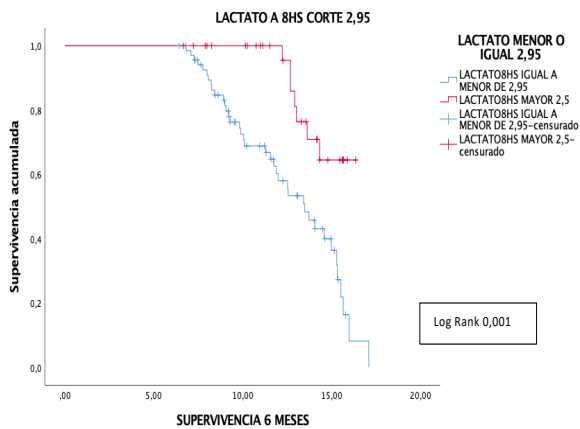
B



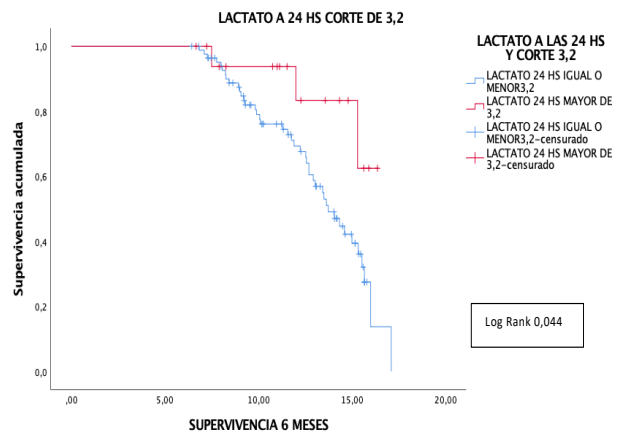
C



D



E



F

Figura 3: Análisis Kaplan Meier de acuerdo a los cortes de 1) APACHE II, 2) SAPS 2, 3) SOFA, 4) Lactato al inicio de vasopresor, 5) Lactato a las 8 horas, 6) Lactato a las 24 horas.

CONCLUSIONES

Este estudio presenta una primera evidencia de factores predictores de mortalidad a 28 días y 6 meses asociados a pacientes oncológicos ingresados a UCI con diagnóstico de shock séptico en nuestro país, en vista que el hospital de donde se obtuvo los datos es un centro de referencia nacional.

En nuestro estudio, de los 103 pacientes incluidos, un total de 58 fallecieron siendo principalmente pacientes femeninas, con patología oncológica no controlada y en progresión, destacando los tumores de origen sólido, con categoría clínica de ingreso, con foco infeccioso demostrado, abarcando el sitio de infección el sistema genitourinario, respiratorio, abdominal y/o tegumentario en orden de frecuencia, aquellos que recibieron soporte ventilatorio invasivo y no terapia de reemplazo renal. De estas variables, el soporte respiratorio con ventilación mecánica invasiva constituyó un factor independientemente asociado a la mortalidad a 28 días y 6 meses, incluso varios estudios han demostrado que, a pesar de las mejoras en ventilación mecánica en las últimas 2 décadas, la supervivencia no ha modificado (Shimabukuro, Boll, Kochanek, Azoulay, & Von Bergwelt-Baildon, 2016).

Algunos resultados obtenidos de las variables discrepan de la evidencia actual, por ejemplo, la mayoría de los estudios indican que pacientes con malignidad hematológica presenta peor supervivencia en UCI (Shimabukuro, Boll, Kochanek, Azoulay, & Von Bergwelt-Baildon, 2016), contrario a lo que obtuvimos; sin embargo, esto podría explicarse primero porque la evidencia no considera a la par pacientes oncológicos y con shock séptico, y segundo por otros factores externos como las características de los tumores sólidos ya que puede ser que el tumor esté en estadios avanzados y con compromiso de órganos vecinos. Otras variables como la categoría de ingreso presentan resultados acordes a la literatura, donde pacientes con categoría de ingreso clínica tienen peor resultado que los pacientes quirúrgicos (Soares, y otros, 2010). La mortalidad de pacientes que requirieron terapia de

soporte renal también siguió la tendencia indicada en varios estudios, con un rango de supervivencia del 20 al 50% (Shimabukuro, Boll, Kochanek, Azoulay, & Von Bergwelt-Baildon, 2016).

En los datos obtenidos, el Índice de masa corporal (IMC) y la escala SAPS 2 mostraron asociación estadística con la mortalidad a 28 días, sin embargo, a los 6 meses la significancia desapareció. Al contrario, el índice de Charlson constituyó un factor independientemente asociado a la mortalidad a 6 meses de egreso. APACHE II, SOFA, lactato al inicio del vasopresor, a las 8 horas y a las 24 horas, y la estadía en UCI y hospitalaria son factores asociados a la mortalidad en los 2 periodos de tiempo estudiados. Además, estas escalas presentaron porcentajes por encima del 70% en su habilidad de discriminación de mortalidad, resaltando el lactato a las 8 horas con un 85.3% de predicción de mortalidad.

Con respecto a los cortes de las escalas predictoras, obtuvimos para APACHE II un corte de 25.5 puntos, SAPS 2 de 63 puntos, SOFA de 7.5 puntos, lactato al inicio del vasopresor de 2.15mmol/L, lactato a las 8 horas de 2.95mmol/L y lactato a las 24 horas de 3.2mmol/L. De estos cortes, el lactato a las 8 horas presentó la mejor significancia estadística, seguido por el lactato a las 24 horas y el APACHE II como predictores asociados a supervivencia a 28 días y 6 meses de egreso hospitalario.

Finalmente, acorde al análisis por Kaplan Meier, SAPS 2 y SOFA no presentan asociación estadística con la mortalidad; contrario al lactato a las 8 horas, al inicio de vasopresor, a las 24 horas y al APACHE II que si tienen asociación estadísticamente significativa con la supervivencia a 6 meses. En este caso, el bajo rendimiento de SAPS 2 como predictor de mortalidad contrasta con un estudio en donde SAPS 2 rindió mejor que otras escalas, donde se incluían APACHE II (Schellongowski, y otros, 2004).

En resumen, lactato a las 8 horas de ingreso a UCI es el mejor marcador y predictor de supervivencia en nuestro estudio. Desde 1843, el aumento del lactato sérico ha sido asociado con una significativa morbilidad y mortalidad en pacientes. Específicamente en sepsis, los niveles elevados de lactato pueden deberse ya sea a una sobreproducción o problemas en su aclaramiento. Por este motivo, se puede asociar los niveles elevados de lactato como una manifestación de disfunción orgánica, ya que la eliminación es dependiente de la función hepática y renal (Mikkelsen, y otros, 2009). La acumulación de lactato culmina en una condición conocida como acidosis láctica con valores de lactato $>5\text{mmol/L}$ y con un $\text{pH} < 7.3$. En 1963, se describió por primera vez la acidosis láctica a consecuencia de una neoplasia por Field y sus colegas (Field, Block, & Rall, 1963).

Estos resultados obtenidos son indicativos de la dificultad de realizar estimaciones de supervivencia en pacientes críticamente enfermos con patología oncológica, y en especial con diagnóstico de shock séptico. Esto se debe a que en muchas ocasiones no se puede determinar si un paciente tiene sepsis y una condición no infecciosa asociada a la admisión a UCI, o si la condición no infecciosa mimetiza un estado de sepsis (Legrand, 2012).

En conclusión, uno de los mayores objetivos en el personal médico de la unidad de terapia intensiva (UCI) a nivel mundial consiste en discernir y decidir que pacientes son aptos de ser admitidos a UCI, y además de estimar su mortalidad al ingreso con el fin de poder organizar recursos, personal y considerar terapias de soporte vital. En nuestro país, estudios de supervivencia en pacientes oncológicos con diagnóstico de sepsis o shock séptico, empleando escalas predictoras de supervivencia, son escasos. Por este motivo, no existe evidencia suficiente que indique que factores predictores de supervivencia deben considerarse en nuestro contexto y población. Este estudio representa un incentivo para resaltar el comportamiento y la aplicabilidad de los predictores de supervivencia que se mencionan en la literatura de países desarrollados, en un contexto de un país en vías de

desarrollo: que en conjunto a otros países de la región, incluyen al mayor número de población global y donde la mayor incidencia de sepsis existe (Finfer & Machado, 2016).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Salluh, J. I., & Soares, M. (2014). ICU severity of illness scores: APACHE, SAPS and MPM. *Current Opinion*, 557 - 565.
- Power, S. G., & Harrison, D. A. (2014). Why try to predict ICU outcomes? *Current Opinion*, 544-549.
- Ochoa Guzman, S. A., & Quinde Villacres, C. (2019). FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A SEPSIS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS ADMITIDOS EN CUIDADOS INTENSIVOS EN SOLCA AÑO 2018”. *Repositorio Universidad Católica de Santiago de Guayaquil*, 44.
- Jamme, M., Daviaud, F., Charpentier, J., Marin, N., Thy, M., Hourmant, Y., . . . Pene, F. (2017). Time Course of Septic Shock in Immunocompromised and Nonimmunocompromised Patients. *Critical Care Medicine*, 1-9.
- Gartman, E. J., Casserly, B. P., Douglas, M., & Ward, N. S. (2009). Using serial severity scores to predict death in ICU patients: a validation study and review of the literature. *Current Opinion in Critical Care*, 578-582.
- World Health Organization. (2019). *World Health Organization*. Obtenido de Cancer: https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1
- Soares, M. (2016). Effects of Organizational Characteristics on Outcomes and Resource Use in Patients With Cancer Admitted to Intensive Care Units. *Journal of Clinical Oncology*, 1-12.
- Legrand, M. (2012). Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. *Critical Care Medicine*, 43-49.
- Abraham, E. (2016). New Definitions for Sepsis and Septic Shock Continuing Evolution but With Much Still to Be Done. *JAMA*, 757-759.

Kalil, A. (11 de January de 2019). *Medscape*. Obtenido de Septic Shock:

<https://emedicine.medscape.com/article/168402-overview#a1>

Finfer, S., & Machado, F. (2016). The Global Epidemiology of Sepsis Does It Matter That We Know So Little? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 228-230.

Kelley, M., Manaker, S., & Finlay, G. (09 de Agosto de 2018). *UptoDate*. Obtenido de Predictive scoring systems in the intensive care unit: https://www-uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/predictive-scoring-systems-in-the-intensive-care-unit?search=SOFA&source=search_result&selectedTitle=1~19&usage_type=default&display_rank=1#H4

Wilson, C., & Imrie, W. (1990). Prediction of outcome in acute pancreatitis: a comparative study of APACHE II, clinical assessment and multiple factor scoring systems. *British Journal of Surgery*, 1260-1264.

Vincent, J.-L., & Moreno, R. (2010). Clinical review: Scoring systems in the critically ill. *Critical Care*, 1-9.

Rossi, P. D., Rossi, L. N., & Bertolini, F. S. (2012). Comparison between SAPS II and SAPS 3 in predicting hospital mortality in a cohort of 103 Italian ICUs. Is new always better? *Intensive Care Medicine*, 1280-8.

Moreno, R. P., Metnitz, P. G., Almeida, E., Jordan, B., Bauer, P., Campos, R. A., . . . Le Gall, J. R. (2005). SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Medicine*, 1345-55.

Rothen, H. U., Stricker, K., Einfalt, J., Bauer, P., Metnitz, P. G., Moreno, R. P., & Takala, J. (2007). Variability in outcome and resource use in intensive care units. *Intensive Care Medicine*, 1329-36.

- Prakash, P., Krishna, K., & Bhatia, D. (2006). Usefulness of SAPS II Scoring System as an Early Predictor of Outcome in ICU Patients. *Journal, Indian Academy of Clinical Medicine*, 202-5.
- Namendys, S. A., Texcocano, J., & Herrera, A. (2009). Application of the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score to patients with cancer admitted to the intensive care unit. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine*, 341-6.
- Ferreira, F. L., Bota, D. P., Bross, A., Melot, C., & Vincent, J. L. (2001). Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*, 1754.
- Seymour, C. W., Liu, V. X., Iwashyna, T. J., Brunkhorst, F. M., Rea, T. D., Scherag, A., . . . Angus, D. C. (2016). Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 762-74.
- Allyn, J., Ferdynus, C., Bohrer, M., Dalban, C., Valance, D., & Allou, N. (2106). Simplified Acute Physiology Score II as Predictor of Mortality in Intensive Care Units: A Decision Curve Analysis. *PLoS ONE*, 1-11.
- Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P., & Zimmerman, J. E. (1985). APACHE II: A severity of disease classification system. *Critical Care Medicine*, 818.
- Huang, & Zhejiang, I. (2014). Charlson comorbidity index helps predict the risk of mortality for patients with type 2 diabetic nephropathy. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B (Biomedicine & Biotechnology)* , 58-66.
- Mikkelsen, M., Miltiades, A., Gaieski, D., Goyal, M., Fuchs, B., Shah, C., . . . Christie, J. (2009). Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock*. *Critical Care Medicine*, 1670-1677.
- Field, M., Block, J. B., & Rall, D. P. (1963). Lactic acidosis in acute leukemia. *Journal of Clinical Research*, 193-197.

- Lee, W., Huang, J.-F., & Chuang, W.-L. (2013). Outcome assessment in acute pancreatitis patients. *Journal of Medical Sciences* , 469-477.
- Rambir, S., Rambabu, M., & Manish, K. (2017). A Prospective Study of Outcome of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score in Critically Ill Surgical Patients. *Advances in Human Biology*, 61-64.
- Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L., & MacKenzie, C. R. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of Chronic Diseases*, 373-383.
- Shimabukuro, A., Boll, B., Kochanek, M., Azoulay, E., & Von Bergwelt-Baildon, M. (2016). Critical Care of Patients With Cancer. *A Cancer Journal for Clinicians*, 0-21.
- Soares, M., Caruso, P., Silva, E., Teles, J. M., Lobo, S. M., Friedman, G., . . . Salluh, J. (2010). Characteristics and outcomes of patients with cancer requiring admission to intensive care units: a prospective multicenter study. *Critical Care Medicine*, 9-15.
- Schellongowski, P., Benesch, M., Lang, T., Traunmuller, F., Zauner, C., Laczika, K., . . . Staudinger, T. (2004). Comparison of three severity scores for critically ill cancer patients. *Intensive Care Medicine*, 430-436.

ANEXOS

Anexo 1: APACHE II

	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Rectal temperature (°C)	≥41	39–40.9		38–38.9	36–38.4	34–35.9	32–33.9	30–31.9	≤29.9
MAP (mmHg)	≥160	130–159	110–129		70–109		50–69		≤49
Heart rate (/min)	≥180	140–179	110–139		70–109		55–69	40–54	≤40
Respiratory rate (/min)	≥50	35–49		25–34	12–24	10–11	6–9		≤5
If FiO ₂ ≥50%, check A-a gradient; if FiO ₂ <50%, PaO ₂									
A-a gradient	≥500	350–499	200–349		<200				
PaO ₂ (mmHg)					>70	61–70		55–60	<55
Arterial pH	≥7.7	7.6–7.69		7.5–7.59	7.3–7.49		7.25–7.3	7.15–7.2	<7.15
Na (mM)	≥180	160–179	155–159	150–154	130–149		120–129	111–119	≤110
K (mM)	≥7	6–6.9		5–5.9	3.5–4.9	3–3.4	2.5–2.9		<2.5
Creatinine(mg/L)	≥35	20–34	15–19		6.0–14		<6.0		
Hematocrit (%)	≥60		50–59.9	46–49.9	30–45.9		20–29.9		<20
WBC count(10 ⁹ /L)	≥40		20–39.9	15–19.9	3–14.9		1–2.9		<1
Glasgow coma score (GCS): 0–12 points = 15–GCS									
Age (y)	Points								Points
<44	0		Chronic health (history of chronic conditions) ^a						0
45–54	2		None						0
55–64	3		If patient is admitted after elective surgery						2
65–74	5		If patient is admitted after emergency surgery or for reason other than after elective surgery						5
>75	6								

Extraído de: (Lee, Huang, & Chuang, 2013)

APACHE II Notes

- For the APACHE II score to be correct, a value must be selected for every variable.
- The numbers in the parentheses represent the point value assigned to each clinical parameter above. The **APACHE score** is the sum of these points.
- **Chronic diagnosis** includes biopsy-proven cirrhosis and documented portal hypertension; past upper gastrointestinal bleeding attributed to portal hypertension; prior hepatic failure; prior hepatic encephalopathy; New York Heart Association (NYHA) class IV; chronic restrictive, obstructive, or vascular lung disease resulting in severe exercise restriction; documented hypoxemia or hypercapnia; secondary polycythemia; severe pulmonary hypertension (>40 mmHg); ventilator dependence; chronic hemodialysis.
- **Chronic diagnosis** also includes immunosuppression from chemotherapy, radiation therapy, long-term or recent high-dose steroids, immunodeficiency (eg, leukemia, lymphoma, AIDS).
- **MAP**: mean arterial pressure; **HR**: heart rate; **bpm**: beats per minute; **RR**: respiratory rate; **A-a gradient**: alveolar-arterial gradient; **PaO₂**: partial pressure (arterial) oxygen; **FiO₂**: fraction of inspired oxygen; **PaCO₂**: partial pressure (arterial) carbon dioxide; **pH**: (-) log base 10 of the hydrogen ion concentration; **HCO₃**: plasma bicarbonate concentration; **ABG**: arterial blood gasses; **Na**: plasma sodium concentration; **K**: plasma potassium concentration; **ARF**: acute renal (kidney) failure (injury); **WBC**: white blood cells; **AIDS**: acquired immunodeficiency syndrome.

Extraído de: (Knaus, Draper, Wagner, & Zimmerman, 1985)

Anexo 2: Interpretación del puntaje de APACHE II

Table 1: Interpretation of score

APACHE II score	Hospital mortality (%)	
	Non-operative	Post-operative
0-4	4	1
5-9	6	3
10-14	12	6
15-19	22	11
20-24	40	29
25-29	51	37
30-34	71	71
>35	82	87

Data from Knaus *et al.* APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

Extraído de: (Rambir, Rambabu, & Manish, 2017)

Anexo 3: SAPS II

Table 1: SAPS II scoring sheet

Variable points	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18	
Age, years												<40						40-49				60-69	70-74	75-79		>80	
Heart rate, beats/min				<40								40-69	70-119														
Systolic BP, mm Hg		<70						70-99				100-139		>200													
Body temperature, °C (°F)												<36° (102.2°)			38° (102.2°)												
O ₂ if ventilator circuit inspiratory artery pressure, mm Hg/dl				<100	100-139																						
RO ₂ (mm Hg)				<13.3	13.3-25.5																						
Urea creat. /d				<0.50				0.50-0.99																			
Serum urea level, mg/dl																											
WBC count, 1000/mm ³			<1.0									10-19															
Serum creatinine level, mg/dl												3.0-4.9															
Serum bilirubin level, mg/dl												12-14															
Serum lactate level, mg/dl																											
Bilirubin level, mg/dl																											
Glasgow Coma Score		<6	6-8			9-10						14-15															
Chronic disease																											
Type of admission													Other surgical														
Sum of points																											

Total SAPS II Score = Points
Risk of Hospital Death =

Extraído de: (Prakash, Krishna, & Bhatia, 2006)

Anexo 4: Mortalidad asociada a puntaje de SAPS II

Table 2. Diagnostic performance of SAPS II in predicting ICU mortality.

Values of SAPS II	Sensitivity	Specificity	Accuracy	Negative predictive value	Positive predictive value
> 10	100%	1.0%	24.1%	23.5%	100%
> 20	99.4%	9.1%	30.2%	24.9%	98.1%
> 30	96.8%	23.8%	40.8%	27.8%	96.0%
> 40	92.1%	44.7%	55.8%	33.6%	94.9%
> 50	83.2%	64.9%	69.1%	41.8%	92.7%
> 60	69.7%	80.1%	77.7%	51.6%	89.7%
> 70	53.3%	90.7%	82.0%	63.6%	86.5%
> 80	37.0%	95.9%	82.2%	73.5%	83.4%
> 90	23.0%	98.2%	80.7%	79.9%	80.8%
> 100	10.5%	99.7%	78.9%	91.5%	78.6%

doi:10.1371/journal.pone.0164828.t002

Extraído de: (Allyn, y otros, 2106)

Anexo 5: SOFA

Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score					
System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiratory¹					
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) and mechanically ventilated	<100 (13.3) and mechanically ventilated
Coagulation					
Platelets, x 10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2–1.9 (20–32)	2.0–5.9 (33–101)	6.0–11.9 (102–204)	>12.0 (204)
Cardiovascular²⁻³					
	MAP ≥70 mmHg	MAP <70 mmHg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose)	Dopamine 5.1–15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1
Central nervous system					
Glasgow coma scale score	15	13–14	10–12	6–9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL (μmol/L) or urine output,	<1.2 (110)	1.2–1.9 (110–170)	2.0–3.4 (171–299)	3.5–4.9 (300–440) or <500 mL/day	>5.0 (440) <200 mL/day

¹Use of mechanical ventilation is assumed for the categories “PaO₂/FiO₂ < 200” and “PaO₂/FiO₂ < 100”

²MAP: Mean arterial pressure

³Catecholamine doses are given as μg/kg/minute for at least 1 hour

Extraído de: https://impact.chp.gov.hk/calculator_9_2.php

Anexo 6: Mortality during ICU stay for maximum SOFA score

Maximum SOFA score	Mortality during ICU stay
0-9	<25%
10-14	40-60%
15	>80%
>15	>90%

Extraído de: https://impact.chp.gov.hk/calculator_9_2.php