

## Disfunción orgánica en pacientes pediátricos con leucemia linfoide aguda en el Instituto de Hematología e Inmunología

Organic dysfunction in pediatric patients with acute lymphoid leukemia at the Institute of Hematology and Immunology

Juan Antonio Figueroa Saez<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8995-3315>

Luis Dairon Rodríguez Prieto<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1378-8154>

Jessica Caridad Mamposo Valdés<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5597-5225>

<sup>1</sup>Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [rchematologia@infomed.sld.cu](mailto:rchematologia@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

**Introducción:** El pronóstico de las enfermedades hematológicas malignas ha experimentado un importante avance en las últimas décadas, sobre todo por las nuevas combinaciones de quimioterapia. Estos hechos han propiciado que muchos de estos pacientes, en algún momento de su enfermedad, sean tratados en unidades de cuidados intensivos, lo que no era frecuente hace dos décadas.

**Objetivo:** Describir el desarrollo de la disfunción múltiple de órganos en pacientes pediátricos con leucemia linfoide aguda en terapia intensiva en el Instituto de Hematología e Inmunología.

**Métodos:** Se realizó un estudio clínico, observacional, transversal en el que se incluyeron los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda y disfunción múltiple de órganos, atendidos en el servicio de terapia intensiva en el periodo 2018 a 2020. Se analizaron las variables: sociodemográficas, estado nutricional, diagnóstico al ingreso, puntaje del *score pSOFA*, conducta fármaco-terapéutica.

**Resultados:** El grupo de edad más afectado fue el de 1 a 4 años, en su mayoría normopesos, con complicaciones de choque séptico, distrés respiratorio, y con 33 % de mortalidad mayor en aquellos pacientes con *score pSOFA* con más de 10 puntos. La

conducta terapéutica más utilizada fue la administración de oxígeno, fluidoterapia y antibióticos de tercera y cuarta generación en la primera hora de ingreso al servicio.

**Conclusiones:** Si el puntaje del *score pSOFA* es mayor de 10 puntos existe mayor riesgo de muerte y mortalidad pediátrica (90 %).

**Palabras clave:** disfunción múltiple de órganos; leucemia linfoide aguda; pediatría; enfermedades hematológicas.

## ABSTRACT

**Introduction:** The prognosis of hematological malignancies has undergone an important advance in the last decades, mainly due to the new chemotherapy combinations. These facts have led many of these patients to be treated in intensive care units at some point during their illness.

**Objective:** To describe the development of multiple organ dysfunction in pediatric patients with acute lymphoid leukemia in intensive care at the Institute of Hematology and Immunology.

**Methods:** A clinical, observational, cross-sectional study was carried out that included pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia and multiple organ dysfunction, treated in the intensive care service in the period from 2018 to 2020. The variables were analyzed: sociodemographic, nutritional status, diagnosis on admission, pSOFA score, drug-therapeutic behavior.

**Results:** The most affected age group was 1 to 4 years old, mostly normal weight, with complications of septic shock, respiratory distress, and 33% higher mortality in those patients with a pSOFA score with more than 10 points. The most used therapeutic approach was the administration of oxygen, fluid therapy and third and fourth generation antibiotics in the first hour of admission to the service.

**Conclusions:** If the pSOFA score is greater than 10 points, there is a greater risk of death and pediatric mortality (90%).

**Keywords:** organic dysfunction; acute lymphoid leukemia; hematological diseases; pediatric

Recibido: 30/01/2021

Aceptado: 02/06/2021

## Introducción

A nivel mundial se diagnostican aproximadamente 12,7 millones de casos nuevos cada año de cáncer y se prevé que para el 2030 esta cifra se elevará a 21,3 millones, y tendrá mayor impacto en las poblaciones de menores recursos.<sup>(1)</sup>

Aunque las leucemias agudas son enfermedades poco frecuentes en la población general, representan colectivamente 35 % de las neoplasias infantiles. Desde 1960 el pronóstico para niños con leucemias agudas ha evolucionado favorablemente; ciertas formas clínicas que antes eran fatales, en la actualidad son tratables con mayor sobrevida global y libre de enfermedad. Hace alrededor de 30 años no se disponía de un tratamiento efectivo para los pacientes con leucemia; en el presente el 91,6 % de los niños que padecen leucemia linfocítica aguda (LLA) y el 78,2 % de leucemias agudas no linfoblástica (LANL) sobreviven más de 5 años después del diagnóstico en países desarrollados.<sup>(2)</sup>

En el año 2020, se reportaron 84 casos de leucemias en Cuba, con mayor frecuencia en niños entre uno y cuatro años de edad.<sup>(3)</sup>

El pronóstico de las enfermedades hematológicas malignas ha experimentado un importante avance en las últimas décadas, debido sobre todo a los mejores resultados obtenidos con las nuevas combinaciones de quimioterapia, así como por la eficaz terapia antimicrobiana. Estos hechos han propiciado que muchos de estos pacientes, en algún momento de su enfermedad, sean tratados en unidades de cuidados intensivos (UCI), lo que hace 20 años no era frecuente.<sup>(4)</sup>

Algunas condiciones clínicas como la sepsis, el fallo hepático agudo, el daño renal, la insuficiencia respiratoria aguda, la ventilación mecánica, las complicaciones propias del cáncer y los eventos adversos a la quimioterapia se asocian con la mortalidad en los pacientes con leucemias agudas admitidos en la UCI.<sup>(4)</sup>

Las nuevas definiciones para establecer disfunción orgánica han sido validadas en algunos estudios en población adulta, en el año 2016, y pediátrica, en el 2017, donde

se evidencia como resultado que una puntuación de SOFA  $\geq 2$  refleja un riesgo de mortalidad global de aproximadamente 10 % en la población general.<sup>(5,6,7)</sup>

En el paciente pediátrico con diagnóstico de LLA se desencadenan disfunciones orgánicas como parte de la quimioterapia o como complicación de la enfermedad, por lo que es importante el reconocimiento temprano de estas entidades, el traslado hacia la terapia intensiva y la instauración precoz del tratamiento adecuado.

El objetivo de este trabajo fue describir el desarrollo de la disfunción múltiple de órganos en pacientes pediátricos con leucemia linfocítica aguda en terapia intensiva en el Instituto de Hematología e Inmunología, entre los años 2018 y 2020.

## Métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal, en la UCI del Instituto de Hematología e Inmunología, en el periodo comprendido de junio de 2018 hasta diciembre 2020. El universo de trabajo estuvo conformado por todos los pacientes que fueron hospitalizados en la UCI con diagnóstico de LLA y que desarrollaron una disfunción múltiple de órganos, con un total de 45 pacientes. Estos cumplieron con los criterios clínicos establecidos por los protocolos de diagnóstico estandarizados para pacientes con diagnóstico de disfunción múltiple de órganos en edad pediátrica con leucemia linfocítica aguda.

## Variables clínicas

Fueron descritas variables sociodemográficas recogidas en el momento de la evaluación de todos los pacientes (por revisión de las historias clínicas, se obtuvieron variables sociodemográficas como: edad, sexo y el color de la piel. También se evaluaron variables clínicas asociadas a una o varias disfunciones orgánicas como la relación ventilación perfusión ( $P_{aO_2}$ -  $F_{iO_2}$ ), para determinar disfunción del aparato respiratorio; el conteo de plaquetas para el sistema hematológico; la escala de Glasgow que evalúa estado de conciencia; la tensión arterial media para el aparato cardiovascular; la bilirrubina total como marcador de insuficiencia hepática, la creatinina como marcador del daño renal, y el estado nutricional. También se

controlaron las variables: tiempo de evolución hospitalario en el servicio de terapia en las primeras 24 horas y 48 horas después.

### **Técnicas y procedimientos para la recolección de la información**

Se recolectó la información desde el ingreso hospitalario hasta la fecha del egreso de la UCI, atendiendo al protocolo estandarizado para la asistencia integral de la disfunción orgánica expuesto en los consensos para la actuación ante el paciente pediátrico con diagnóstico de leucemia.<sup>(1)</sup>

### **Procesamiento estadístico de la información**

Se le aplicó la escala de pSOFA a cada uno de los pacientes ingresados en servicio durante las primeras 24 horas del ingreso, y se les repitió nuevamente el score a las 48 horas. (Anexos [1](#) y [2](#))

La información recogida se procesó de forma computarizada mediante los programas XLSTAR versión 2010. Los datos se extrajeron de la base de la UCI en el Departamento de Registros Médicos y fueron completados con las historias clínicas. Se realizó un análisis descriptivo con valores absolutos y relativos. Se realizaron tabulaciones cruzadas entre diferentes variables.

### **Consideraciones éticas**

La información que se brinda en esta investigación fue mantenida en la más estricta confidencialidad. Los resultados se utilizaron con fines científicos. No se tomó ninguna información que pueda dañar el decoro de los pacientes, los familiares, el personal de salud o la institución. Se tuvo en cuenta los principios referentes al código de ética de acuerdo con la Declaración de Helsinki.<sup>(8)</sup> La investigación fue aprobada por el Consejo Científico del Instituto de Hematología e Inmunología.

### **Resultados**

La disfunción múltiple de órganos se presentó con mayor frecuencia en el grupo de 1 a 4 años de edad (46,6 %). Predominaron los egresados vivos (34 pacientes) y el sexo masculino (27 pacientes). Los pacientes pediátricos con LLA y disfunción múltiple de órganos más afectados fueron los de piel blanca con 77,8 % de representación (Tabla 1).

**Tabla 1 - Características sociodemográficas de pacientes con disfunción múltiple de órganos y estado al egreso**

Variable	No.	%
Edad (años)		
Menor de 1	4	8,89
1 a 4	21	46,67
5- 9	8	17,78
10 - 18	12	26,67
Sexo		
Femenino	18	40,00
Masculino	27	60,00
Color de la piel		
Blanca	44	97,78
No blanca	1	2,22
Egresados		
Vivos	34	75,56
Fallecidos	11	24,44

En relación con el estado nutricional predominaron los pacientes normopeso (35 pacientes) y, solo hubo un paciente clasificado como obeso. El 50 % de los pacientes desnutridos fallecieron, seguido por pacientes con sobrepeso y delgados, 33,3 % y 25, 0 %, respectivamente (Tabla 2).

**Tabla 2 - Distribución de los pacientes con disfunción múltiple de órganos según valoración nutricional y estado al egreso**

Valoración Nutricional	Egresados vivos		Egresados fallecidos		Total (n=45)	
	No.	%	No.	%	No.	%
Desnutrido	1	50,0	1	50,0	2	4,44
Delgado	3	75,0	1	25,0	4	8,88
Normopeso	28	80,0	7	20,0	35	77,78
Sobrepeso	2	66,7	1	33,3	3	6,67
Obeso	1	100,0	0	0	1	2,22

La complicación más frecuente al ingreso en la UCI fue el *shock séptico* (55,56 %). La mayor cantidad de fallecidos se presentó en los pacientes con enfermedades respiratorias (22,2 %), con 4 defunciones (Tabla 3).

**Tabla 3 - Distribución de las complicaciones que motivaron el ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos y estado al egreso**

Complicaciones al Ingreso	Egresados vivos	Egresados fallecidos	Total (n= 45)	%
Shock séptico	22	3	25	55,56
Distrés respiratorio	6	4	10	22,23
Insuficiencia cardíaca congestiva	1	1	2	4,44
Enfermedades neurológicas hemorrágicas	1	1	2	4,44
Fallo hepático agudo	2	1	3	6,67
Fallo renal agudo	1	1	2	4,44
Aplasia celular grave	1	0	1	2,22
Infecciones asociadas a cuidados sanitarios	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>11</b>	<b>45</b>	<b>100,0</b>

En la tabla 4 se presenta el total de pacientes pediátricos con LLA y disfunción múltiple de órganos con score de pSOFA realizado a las 24 horas, y repetido a las 48 horas, observándose todos aquellos pacientes con un puntaje mayor de 10 con más de 50 % de riesgo de muerte.

**Tabla 4 - Distribución de los pacientes según puntaje del Score pSOFA y riesgo de mortalidad en pacientes pediátricos con sepsis y disfunción múltiple de órganos a las 24 y 48 horas**

Puntaje pSOFA	pSOFA (n=45)		Riesgo mortalidad		Mortalidad (n=45)
	24 horas	48 horas	24 horas %	48 horas %	
0-2	10	20	4	2	0
3-4	20	10	5	2,5	0
5-6	5	3	10	5	0
7-9	2	2	15 - 20	Menos de 20	0
10-12	5	5	40 - 50	Hasta 50	5
13-14	2	4	50 - 60	Hasta 60	2
15-19	3	3	Más de 90 %	Hasta 90	3

Al analizar la conducta terapéutica aplicada se observó que la fluidoterapia con cristaloides, la oxigenoterapia y la antibióticoterapia en la primera hora fueron las conductas aplicadas en el total de los pacientes, seguido del uso de inotrópicos (Fig.).

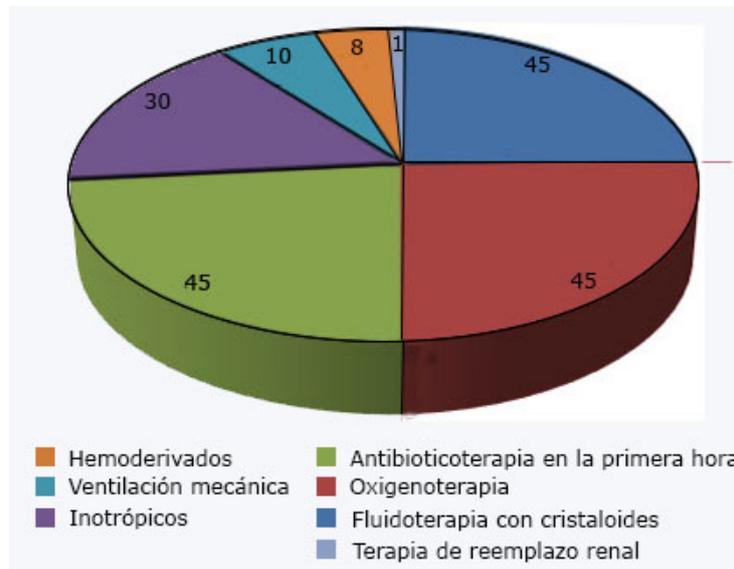


Fig. - Conducta terapéutica aplicada en pacientes con leucemia linfocítica aguda en disfunción orgánica.

## Discusión

En las características demográficas de los pacientes pediátricos con LLA, el predominio del grupo de edad de 1 - 4 años concuerda con lo encontrado en la literatura internacional.<sup>(9)</sup> Se ha demostrado que el menor de cinco años es el de mayor riesgo. Este grupo de edad tiene un riesgo más elevado de desarrollar disfunciones orgánicas, al igual que los niños mayores de nueve años, donde la edad es un factor de alto riesgo. La LLA es el cáncer más frecuente entre la población pediátrica, constituye el 25 % de los tumores y el 75 - 80 % de todas las leucemias.<sup>(10,11,12)</sup> Aunque está descrita su elevada incidencia en poblaciones de origen latino,<sup>(13,14)</sup> lo que se corresponde con las características de la población cubana, en el presente estudio predominaron los pacientes de piel blanca.

En el estudio predominó el sexo masculino, resultado que concuerda con la literatura nacional e internacional, donde se reporta que son los varones los que más se afectan.<sup>(15,16,17,18)</sup>

Algunas investigaciones afirman que el sexo influye sobre la liberación de citoquinas y por tanto que el varón es más susceptible a las infecciones que las hembras, sobre todo en el primer año de vida e incluso hasta la edad de 15 años.<sup>(12)</sup> Se plantea que en los varones pueden ocurrir hasta el 80 % de todas las enfermedades que corresponden a inmunodeficiencias; esto pudiera deberse a que los procesos más graves están ligados a la presencia del cromosoma Y.

En cuanto a pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda afectados en relación con el color de la piel, en la literatura revisada no se reporta relación de esta variable con la evolución hacia una disfunción orgánica o con una mayor mortalidad;<sup>(18)</sup> lo cual contrasta con los resultados de este estudio. Esta variable cada día pierde más importancia en Cuba por el gran mestizaje que confluye en sus pobladores.

En cuanto al estado nutricional, la mayoría de los pacientes afectados estaban con una valoración nutricional adecuada. Este resultado difiere de lo que informan las investigaciones, ya que más de una tercera parte de los pacientes pueden estar desnutridos,<sup>(13)</sup> aunque en el presente estudio se observa 50 % de mortalidad en el paciente desnutrido. Según lo descrito en investigaciones internacionales, entre 20 y 30 % de niños hospitalizados con enfermedades no transmisibles como la leucemia linfocítica presentan malnutrición en el momento de su ingreso o durante su estadía;<sup>(13,14)</sup> en los pacientes críticamente enfermos como el caso de la sepsis grave o el *shock séptico* esta incidencia puede variar entre 25 y 70 %.<sup>(19, 20)</sup>

En relación con el diagnóstico al ingreso, las enfermedades con *shock séptico* fueron las que más llevaron a los pacientes a disfunción orgánica en correspondencia con los diagnósticos de aplasia celular, neutropenia febril donde más se propicia el desarrollo de las infecciones; seguido de las infecciones respiratorias complicadas con distrés respiratorio.<sup>(21,22)</sup>

La puntuación pSOFA durante las primeras 24 horas fue un predictor adecuado del riesgo de muerte en los pacientes estudiados. Una puntuación pSOFA a las 24 y 48 horas superior a los 10 puntos en los no supervivientes, coincidió con que la mortalidad

aumentara de manera progresiva en este grupo de pacientes. No se comportó así en los pacientes con un puntaje por debajo de seis, resultado que coincide con los descritos en los estudios de validación del *score* para pacientes pediátricos.<sup>(22)</sup> Además, la relación entre la puntuación del *score* pSOFA y la mortalidad es directa, a mayor sumatoria de puntos aumentan tanto el riesgo de morir como la mortalidad. Es preciso destacar que, aunque el estudio que se presenta es descriptivo, la literatura consultada informa que estudios realizados que analizaron la relación de lo esperado y observado en mortalidad, que la escala pSOFA sobreestima la probabilidad de fallecimiento (0,753); sin embargo, cabe mencionar que durante las primeras 48 horas este estudio revela gran diferencia según los porcentajes de mortalidad pSOFA.<sup>(23)</sup>

La mortalidad en este estudio estuvo alrededor de 8 %, por debajo de lo que describe la literatura internacional, que expresa un comportamiento alrededor de 14 %.<sup>(23)</sup>

La conducta farmacoterapéutica aplicada a los pacientes concuerda con recomendaciones de los expertos internacionales en los diferentes consensos realizados. La rehidratación precoz eficaz es crucial para la estabilización de la hipoperfusión tisular inducida por la sepsis o el choque séptico. La hipoperfusión inducida por la sepsis puede manifestarse por una disfunción orgánica aguda acompañado presión arterial disminuida y lactato sérico aumentado. Las versiones anteriores de estas recomendaciones han indicado una reanimación protocolizada y cuantitativa, que también se conoce como tratamiento temprano.<sup>(24)</sup>

La rapidez en la administración de soluciones cristaloides es crucial para el efecto benéfico de los antibióticos, ya que existe riesgo de lisis bacteriana en relación con el aumento de la mortalidad. En presencia de sepsis o choque séptico, cada hora de retraso en la administración de los antibióticos adecuados se asocia a un aumento medible de casos fallecidos.<sup>(25,26,27,28)</sup> Además, varios estudios demuestran un efecto adverso de las mayores demoras sobre los criterios de valoración, lo que produce lesión renal aguda, lesión pulmonar aguda y lesión orgánica evaluada mediante la puntuación de la evaluación de disfunción orgánica pSOFA.<sup>(29,30,31,32)</sup>

Como se pudo apreciar, se asiste a un cambio de paradigma en torno a las definiciones para el diagnóstico de disfunción orgánica, desde una clasificación de criterios basada en hallazgos clínicos a una basada en fisiopatología. Si bien la nueva clasificación propuesta, pretende tener correlación con el pronóstico y recoger el efecto en la homeostasis del organismo, una definición clara que pueda ser utilizada en la práctica clínica e investigación. Sin embargo, se abre un nuevo debate que obliga al desarrollo de investigaciones que permitan validar los criterios propuestos. Habría que considerar que, los pacientes oncohematológicos que acuden a servicios médicos de emergencia, salas de hospitalización y UCI, requieren de un diagnóstico precoz para administrar un tratamiento rápido, oportuno y pertinente, con criterios clínicos y de laboratorio de fácil acceso.<sup>(32)</sup>

El grupo de edad con mayor afectación fueron los menores de 5 años, con una mayor cantidad de casos en los pacientes de 1 - 4 años. Las complicaciones que desarrollaron disfunción múltiple de órganos fueron, el choque séptico y el distrés respiratorio. Se relaciona un puntaje del score pSOFA mayor de 10 puntos con un elevado porcentaje de riesgo de muerte y mortalidad pediátrica. La fluidoterapia con cristaloides, la oxigenoterapia y el empleo de antibiótico en la primera hora fueron las conductas más aplicadas en pacientes pediátricos con leucemia linfocítica aguda en disfunción múltiple de órganos.

## Referencias bibliográficas

1. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *Lancet Oncol.* 2017 Jun;18(6):719-31. DOI: [https://10.1016/S1470-2045\(17\)30186-9](https://10.1016/S1470-2045(17)30186-9)
2. Bonaventure A, Harewood R, Stiller CA, Gatta G, Clavel J, Stefan DC, et al. Worldwide comparison of survival from childhood leukaemia for 1995-2009, by subtype, age, and sex (CONCORD-2): a population-based study of individual data for 89 828 children from 198 registries in 53 countries. *Lancet Haematol.* 2017 May;4(5):e202-e217.

3. Richard AL. Acute Lymphoblastic leukemia: in Williams Hematology. 9th Ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017. p. 1504.
4. Shrime MG, Ferket BS, Scott DJ, Lee J, Barragan-Bradford D, Pollard T, et al. Time-Limited Trials of Intensive Care for Critically Ill Patients with cancer: How long is long enough? JAMA Oncol.2016;2:76-83.
5. Namendys-Silva SA, Plata-Menchaca EP, Rivero-Sigarroa E, Herrera-Gómez A. Opening the doors of the intensive care unit to cancer patients: A current perspective. World J Crit Care Med. 2017;4:159-62.
6. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, Pène F, Kouatchet A, Perez P, et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with malignancies. Intensive Care Med. 2014;40:1106-14.
7. Rhee C, Gohil S, Klompas M. Regulatory mandates for sepsis care reasons for caution. N Engl J Med.2019;370(18):1673-6.
8. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Fortaleza, Brazil. 2013 En línea [acceso: 09/03/2021]. Disponible en: [https://www.ma.net /es30 publications/10 policies/b3 /index.htm1](https://www.ma.net/es30/publications/10/policies/b3/index.htm1)
9. Martos-Benítez FD, Soto-García A, Gutiérrez-Noyola A. Clinical characteristics and outcomes of cancer patients requiring intensive care unit admission: a prospective study. J Cancer Res Clin Oncol. 2018;144:717-23.
10. Izquierdo U, Casas V, Bonalde Y. Incidencia y prevalencia de las leucemias. Pronósticos a largo plazo a nivel mundial. Rev Oncol Chile. 2015;86(21):124-6.
11. Equipo de redactores y equipo de editores médicos de la Sociedad Americana contra el Cáncer. Estadísticas importantes sobre la leucemia en niños. 2019 Feb [acceso 02/05/2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-en-ninos/acerca/estadisticas-clave.htm1>
12. Kato M, Manabe A. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Int. 2018 Jan;60(1):4-12.
13. Thuler LCS, Pombo-de-Oliveira MS. Acute promyelocyticleukaemia is highly frequent among acute myeloid leukaemias in Brazil: a hospital-based cancer registry study from 2001 to 2012. Ann Hematol. 2017 Mar;96(3):355-62.

14. Giddings BM, Whitehead TP, Metayer C, Miller MD. Childhood leukemia incidence in California: High and rising in the Hispanic population. *Cancer*. 2016 Sep;122(18):2867-75.
15. Ishihara H, Ohno Y, Fujii M, Hara J, Soda M. Epidemiological analysis of childhood cancer in Japan based on population-based cancer registries, 1993-2009. *Jpn J Clin Oncol*. 2017 Mar;17:1-4.
16. Steliarova-Foucher E, Fidler MM, Colombet M, Lacour B, Kaatsch P, Piñeros M, et al. Changing geographical patterns and trends in cancer incidence in children and adolescents in Europe, 1991-2010 (Automated Childhood Cancer Information System): a population-based study. *Lancet Oncol*. 2018 Sep;19(9):1159-1169. DOI: [https://10.1016/S1470-2045\(18\)30423-6](https://10.1016/S1470-2045(18)30423-6)
17. Namendys-Silva SA, González-Herrera MO, García-Guillén FJ, Texcocano-Becerra J, Herrera-Gómez A. Outcome of critically ill patients with hematological malignancies. *Ann Hematol*. 2018;92:699-705.
18. Suhag V, Sunita BS, Sarin A. Intensive Care For Cancer Patients: An Overview. *Asian Austral J Anim*. 2019;13:193-201.
19. Crespo Barrios AI, Cruz Álvarez CI, Álvarez Montalvo D. Mortalidad por sepsis en la UCIP. Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez" 2002-2005. [acceso: 16/10/2020]. Disponible en: [http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/urgencias/168\\_mortalidad\\_por\\_sepsis\\_en\\_la\\_ucip.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/urgencias/168_mortalidad_por_sepsis_en_la_ucip.pdf)
20. Leclerc F, Cremer R, Noizet O. Procalcitonin as a diagnostic and prognostic biomarker of sepsis in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 2018;4(3):264-6.
21. Letourte S, Martinot A, Duhamel A. Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: prospective, observational, multicentre study. *Lancet* 2015; 23(4): 362.
22. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*.2016;315(8):801-10.
23. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).*JAMA*. 2016;315(8): 762-4
24. Shime N, Kawasaki T, Nakagawa S. Proposal of a new pediatric sequential organ failure assessment score for possible validation. *Pediatr Crit Care Med*.2017;18(1):98-9.

25. Wong HR, Cvijanovich NZ, Anas N Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. Developing a clinically feasible personalized medicine approach to pediatric septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(3):309-15.
26. Weiss SL, Fitzgerald JC, Maffei FA, Gupta H, Gupta PK, Fang X, et al. SPROUT Study Investigators and Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network. Discordant identification of pediatric severe sepsis by research and clinical definitions in the SPROUT international point prevalence study. *Crit Care*. 2015;19(1):325.
27. Maziarz M, Heagerty P, Cai T, Zheng Y. On longitudinal prediction with time-to-event outcome: comparison of modeling options. *Biometrics*. 2017;73(1):83-93.
28. Esteban E, Belda S, García-Soler P, Han K, Song K, Choi BW, et al. A multifaceted educational intervention shortened time to antibiotic administration in children with severe sepsis and septic shock: ABISS Edusepsis pediatric study. *Intensive Care Med*. 2017 Dec;43(12):1916-8. DOI: <https://10.1007/s00134-017-4721-4>
29. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN, Pène F, Salluh JI, Staudinger T. Adaptation and validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and evaluation of the Sepsis-3 definitions in critically ill children. *JAMA Pediatric*. 2017(171):1723-52.
30. Vila D, Jordan I, Esteban E, Royce TJ, Hendrix LH, Stokes WA, et al. Prognosis factors in Pediatric Sepsis Study, from de Spanish Society of Pediatric Intensive Care. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:152-7.
31. Sanchez-Pinto LN, Goldstein SL, Schneider JB, Khemani RG. Association between progression and improvement of acute kidney injury and mortality in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(8):703-10.
32. Khemani RG, Smith LS, Zimmerman JJ, Erickson S. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: definition, incidence, and epidemiology: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;6(5)(suppl 1):S23-S40.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

### Contribución de autoría

Conceptualización: *Juan Antonio Figueroa Saez.*

Curación de datos: *Luis Dairon Rodríguez Prieto, Jessica Caridad Mamposo Valdés.*

Análisis formal: *Juan Antonio Figueroa Saez.*

Investigación: *Juan Antonio Figueroa Saez, Luis Dairon Rodríguez Prieto, Jessica Caridad Mamposo Valdés.*

Metodología: *Juan Antonio Figueroa Saez, Luis Dairon Rodríguez Prieto.*

Administración del proyecto: *Juan Antonio Figueroa Saez.*