



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO

TESIS

**“VALORES DE PROCALCITONINA SÉRICA COMO MARCADOR
DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE SEPSIS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON LEUCEMIA EN FASE DE INDUCCIÓN A LA REMISIÓN CON FIEBRE Y
NEUTROPENIA”**

PRESENTA

Miguel Eduardo de la Rosa López

RESIDENTE DE LA ESPECIALIDAD DE

PEDIATRÍA

ASESORES DE TESIS

Dra. Lucía Pérez Ricárdez

Infectóloga Pediatra adscrita al Hospital para el Niño Poblano

Dr. Froylán Eduardo Hernández Lara González

Nefrólogo Pediatra adscrito al Hospital para el Niño Poblano.



PUEBLA, PUE. DICIEMBRE DE 2021

AGRADECIMIENTOS

A concluido una etapa de mi vida, quiero extender un profundo agradecimiento a quienes hicieron posible este sueño, a Dios, que siempre estuvo conmigo, ayudándome a aprender de mis errores, a mi madre, pues sin ella no lo habría logrado, por tu paciencia y amor de madre; a mis abuelos, que siempre velan por mi y han visto por mi bienestar y educación, a mi familia pilar inquebrantable, que me motiva día con día a saber que nunca estaré solo.

Agradezco a mi institución, mis maestros, mis compañeros, sobre todo a mis pacientes, por sus esfuerzos, que me han enseñado a ser mejor persona y profesional día con día. Y a las oportunidades que me han brindado son incomparables, y antes de todo esto ni pensaba que fuera posible toparme si quiera con una de ellas.

La vida se encuentra plagada de retos, y la residencia es uno de ellos. Tras verme dentro de ella, me he dado cuenta que más allá de ser un reto, es una base para mi entendimiento del campo de esto que he acogido como mío y que ahora llamo pediatría.

A todos ellos, muchas gracias.

ÍNDICE

<i>Parte</i>	<i>Página</i>
Título	1
Agradecimientos	2
Índice	3
Abreviaturas, siglas y acrónimos	4
Lista de tablas	5
Lista de figuras	6
Resumen	7
Marco Teórico / conceptual	9
Planteamiento del problema	19
Justificación	20
Hipótesis	22
Objetivos	23
Material y método	24
Implicaciones éticas	30
Recursos, financiamiento y factibilidad	31
Cronograma de actividades	32
Resultados	33
Discusión	41
Conclusiones	43
Referencias	44

ABREVIATURAS, SIGLAS, Y ACRÓNIMOS

<i>Siglas</i>	<i>Descripción</i>
FN	Fiebre Y Neutropenia
PCT	Procalcitonina
SNC	Sistema Nervioso Central
UCIP	Unidad De Cuidados Intensivos Pediátricos
VPP	Valor Predictivo Positivo
VPN	Valor Predictivo Negativo

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla</i>	<i>Descripción</i>	<i>Página</i>
Tabla 1	Características sociodemográficas de los participantes	33
Tabla 2	Comparación de características clínicas, paraclínicas, procalcitonina y desenlaces entre pacientes con sepsis y sin sepsis	35
Tabla 3	Comparación de características clínicas, paraclínicas, procalcitonina y desenlaces entre pacientes con sepsis y sin sepsis	37

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura</i>	<i>Descripción</i>	<i>Página</i>
Figura 1	Incidencia de sepsis entre los pacientes pediátricos con FN secundaria a quimioterapia.	34
Figura 2	Curva ROC para determinar la capacidad de la procalcitonina para predecir sepsis en pacientes con FN inducida por quimioterapia.	36
Figura 3	Curva ROC para determinar la capacidad de la procalcitonina para predecir mortalidad en pacientes con FN inducida por quimioterapia.	38
Figura 4	Sensibilidad y especificidad de los niveles de procalcitonina para predecir sepsis en pacientes con FN por quimioterapia	38
Figura 5	Sensibilidad y especificidad de los niveles de procalcitonina para predecir mortalidad en pacientes con FN por quimioterapia	39
Figura 6	Resultados de la regresión logística binaria sobre factores asociados a sepsis	40
Figura 7	Resultados de la regresión logística binaria sobre factores asociados a mortalidad	40

RESUMEN

“VALORES DE PROCALCITONINA SÉRICA COMO MARCADOR DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE SEPSIS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA EN FASE DE INDUCCIÓN A LA REMISIÓN CON FIEBRE Y NEUTROPENIA”

De la Rosa- López ME, Pérez-Ricárdez ML, Hernández Lara-González FE

Antecedentes. La fiebre y neutropenia (FN) es una complicación potencialmente mortal, que es frecuente en población pediátrica sometida a quimioterapia. Estos pacientes tienen una mayor probabilidad de sepsis, aunque los criterios clínicos y hematológicos convencionales y hasta los cultivos fallan en detectar a los agentes patógenos o focos infecciosos. Por ello, algunos marcadores como la procalcitonina (PCT), se han empleado como indicador temprano de infecciones en pacientes sin neoplasias, pero específicamente en el paciente con pediátricos con leucemia en fase de inducción a la remisión con FN posterior a quimioterapia se desconoce con claridad su utilidad.

Objetivo. Determinar qué valores de PCT sérica son un marcador diagnóstico y pronóstico de sepsis en pacientes pediátricos con leucemia en fase de inducción a la remisión con FN.

Metodología. Se realizó un estudio observacional de casos y controles, retrospectivo, transversal, retrolectivo, analítico, homodémico y unicéntrico. Se incluyeron expedientes de pacientes con leucemia en fase de inducción a la remisión posterior a la administración de quimioterapia de inducción a la remisión, que desarrollaron FN con (casos) o sin sepsis (controles) subsecuente. Además de registrar información clínica de interés, se registraron los valores de PCT al momento de sospecha de sepsis y se registró la mortalidad. Para determinar si la PCT predecía sepsis y mortalidad se realizaron curvas ROC estimando el mejor punto de corte, el área bajo la curva, la sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos positivos y negativos de tal punto de corte. Mediante análisis

multivariado se determinó si los valores de PCT predecían independientemente sepsis y mortalidad. Un valor de $p < 0.05$ se considerará significativo.

Resultados. Se incluyeron 145 pacientes de edad media 9.3 ± 5.2 años (55.9% masculinos y 44.1% femeninos). La mayoría de los casos de FN se desarrollaron entre los días 2 y 4 post-quimioterapia. La incidencia de sepsis fue de 23.4% sin diferencias entre tipo de leucemia o sexo. Los niveles de PCT1 en pacientes con sepsis fueron 12.3 ± 22.3 ng/mL y sin sepsis 0.6 ± 0.9 ng/mL ($p=0.012$). La mortalidad en pacientes con y sin sepsis fue 41.2% y 3.6%, respectivamente ($p < 0.001$). La PCT fue mayor en pacientes fallecidos que en sobrevivientes (23.6 ± 35.4 versus 4.4 ± 10.9 ng/mL, $p=0.006$). EL AUC de la primera medición de PCT para predecir sepsis fue de 0.778 ($p < 0.05$) y de la segunda medición de PCT fue de 0.722 ($p < 0.05$). El AUC para predecir mortalidad fue de 0.650 ($p < 0.05$) de la primera medición de PCT y de la segunda medición de PCT fue de 0.710 ($p < 0.05$). Un punto de corte de 0.45 ng/mL tuvo una sensibilidad de 81.3% y una especificidad de 72.3% para predecir sepsis; y un punto de corte de 2 ng/mL tuvo una sensibilidad y especificidad 50% y 100%, respectivamente para predecir sepsis. Para la predicción de mortalidad, un punto de corte de 0.45 ng/mL tuvo una sensibilidad de 100.0% y una especificidad de 44.0% y un punto de corte > 2 ng/mL tuvo una sensibilidad de 50.0% y especificidad de 60.0%. En el análisis multivariado la PCT fue un predictor independiente de sepsis pero no de mortalidad.

Conclusiones. La PCT es un predictor significativo para sepsis y mortalidad en pacientes pediátricos con leucemia en fase de inducción a la remisión con FN.

Palabras clave: Procalcitonina, neutropenia y fiebre, quimioterapia, sepsis, pediatría.

MARCO TEÓRICO

Definición y epidemiología de leucemia linfoblástica aguda (LLA)

La LLA es una neoplasia maligna de los linfoblastos B o T caracterizada por la proliferación incontrolada de linfocitos inmaduros anormales y sus progenitores que, en última instancia, conduce al reemplazo de elementos de la médula ósea y otros órganos linfoides, lo que da como resultado un patrón de enfermedad típico característico de linfocitos agudos. La LLA representa aproximadamente el 2% de las neoplasias linfoides diagnosticadas en los Estados Unidos. La LLA ocurre con un poco más de frecuencia en hombres que en mujeres y tres veces más en blancos que en negros. Los pacientes con LLA suelen presentar síntomas relacionados con anemia, trombocitopenia y neutropenia debido al reemplazo de la médula ósea por el tumor. Los síntomas pueden incluir fatiga, hematomas / sangrado fáciles o espontáneos e infecciones. Los síntomas B, como fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso involuntaria, a menudo están presentes, pero pueden ser leves. Se puede observar hepatomegalia, esplenomegalia y linfadenopatía en hasta la mitad de los adultos en el momento de la presentación. La afectación del sistema nervioso central (SNC) es frecuente y puede acompañarse de neuropatías o síntomas craneales, predominantemente meníngeos, relacionados con un aumento de la presión intracraneal¹⁻⁴.

La LLA, en Estados Unidos, se diagnostica en aproximadamente 4,000 personas cada año y la mayoría son menores de 18 años. Es la neoplasia maligna más común de la niñez. La edad máxima de diagnóstico es entre los dos y los diez años. La LLA es más común en niños con trisomía 21 (síndrome de Down), neurofibromatosis tipo 1, síndrome de Bloom y ataxia telangiectasia. Todos son comunes en niños de entre dos y tres años. El pronóstico disminuye en los niños cuando se diagnostica en bebés menores de un año y en adultos. Es más favorable en los niños. La asociación del gen MLL en niños en el cromosoma

11q23 se asocia con un pronóstico precario. La LLA es una enfermedad con baja incidencia en general en los estudios de población. La incidencia de LLA es de aproximadamente 3.3 casos por cada 100,000 niños. Las tasas de supervivencia de la LLA han mejorado drásticamente desde la década de 1980, con una tasa de supervivencia general actual a cinco años estimada en más del 85%¹.

Si bien el 80% de la LLA se presenta en niños, representa una enfermedad devastadora cuando se presenta en adultos⁵. La incidencia de LLA sigue una distribución bimodal, el primer pico ocurre en la infancia y el segundo pico ocurre alrededor de los 50 años⁶. Si bien las estrategias de intensificación de la dosis han llevado a una mejora significativa en los resultados de los pacientes pediátricos, el pronóstico para los ancianos sigue siendo muy precario⁵. A pesar de la alta tasa de respuesta a la quimioterapia de inducción, solo el 30-40% de los pacientes adultos con LLA lograrán una remisión a largo plazo⁷.

Etapas de tratamiento LLA

-Párrafo general sobre tratamiento

El tratamiento de la LLA varía según la edad, el estado general al momento del diagnóstico y los resultados de las pruebas citogenéticas. La terapia estándar para la LLA ha cambiado muy poco en los últimos años, ya que la estrategia actual ha sido muy eficaz para curar a los adultos. El tratamiento de la LLA generalmente se realiza en 3 etapas:

1. Inducción a la remisión

Esta es la primera fase del tratamiento. El objetivo es destruir las células leucémicas en la sangre y la médula ósea, restaurar el equilibrio de las células en la sangre y aliviar los síntomas⁸.

2. Consolidación

Es la segunda fase del tratamiento. Comienza una vez que la leucemia está en remisión. El objetivo de la terapia de consolidación / intensificación es matar cualquier célula leucémica que quede en el cuerpo y pueda causar una recaída⁸.

3. Mantenimiento

Comotercera etapa, su objetivo es matar las células leucémicas restantes que puedan volver a crecer y provocar una recaída. A menudo, los tratamientos contra el cáncer se administran en dosis más bajas que las utilizadas durante las fases de inducción de la remisión y consolidación / intensificación. No tomar los medicamentos indicados por el médico durante la terapia de mantenimiento aumenta la posibilidad de que el cáncer regrese. Esto también se denomina fase de terapia de continuación⁸.

Fiebre y neutropenia en el paciente con LLA

-Qué es fiebre y neutropenia

a) Fiebre

La fiebre es la elevación de la temperatura corporal central de un individuo por encima de un "punto de ajuste" que normalmente está regulado por el centro termorregulador del cuerpo en el hipotálamo. Este aumento en la temperatura del 'punto de ajuste' del cuerpo es a menudo secundario a un proceso patológico que involucra la liberación de mediadores inmunológicos para activar el centro termorregulador del hipotálamo para elevar la temperatura central del cuerpo. Se considera que la temperatura normal del cuerpo humano es de 37°C y varía alrededor de 0.5°C a lo largo del día. Esta pequeña variación de la temperatura central es el resultado de muchos procesos fisiológicos normales del cuerpo humano, incluidos los ciclos de sueño / vigilia, cambios metabólicos, variabilidad hormonal y niveles de actividad. Sin embargo, en la fiebre, el aumento de la temperatura corporal

central suele ser superior a 0.5°C y se atribuye a una sustancia que induce fiebre (pirógeno)⁹.

b) Neutropenia

La neutropenia se define como un recuento absoluto de neutrófilos <1500 células / mm³ y puede clasificarse como leve (1000 a 1500 células / mm³), moderada (500 a 1000 células / mm³) o grave (<500 células / mm³). El resultado clínico es un mayor riesgo de infección. Este riesgo es directamente proporcional a la gravedad y duración de la neutropenia. La neutropenia se clasifica según la etiología en congénita o adquirida, y esta última se define mejor según la etiología o patología. La neutropenia febril se asocia con una morbilidad sustancial e incluso con una mortalidad¹⁰.

-Por qué se produce (mecanismos y/o causas)

a) Fiebre

El componente más importante que inicia la fiebre en el cuerpo humano es la presencia de un pirógeno. Un pirógeno es una sustancia que induce fisiológicamente fiebre en el cuerpo¹¹. Los pirógenos pueden clasificarse como endógenos o exógenos dependiendo de si se originan en el interior del cuerpo o si son un componente desencadenante de fiebre desde fuera del cuerpo (por ejemplo, toxinas)¹².

Normalmente, muchos patógenos infecciosos desencadenan pirógenos exógenos como parte de su virulencia. Las citocinas, mediadores naturales de la respuesta inmunológica del cuerpo, operan como pirógenos endógenos para desencadenar la activación de la respuesta febril. Las citocinas comunes que se sabe que inducen la respuesta febril incluyen, entre otras, IL-1, IL-6 y TNF¹³.

Después de la liberación de citocinas o pirógenos exógenos en el sistema circulatorio, se unen a receptores específicos en el sistema vascular epitelial. Este proceso posteriormente provoca la producción y liberación de prostaglandina-E2 (PGE2), que es el mediador inflamatorio final asociado con muchos de los efectos y síntomas relacionados con la respuesta febril¹⁴. En el cerebro, la presencia de PGE2 estimula el aumento de la temperatura de referencia del hipotálamo y permite el aumento de la temperatura corporal central¹⁵.

b) Neutropenia

La neutropenia puede desarrollarse como resultado de ≥ 1 mecanismo patológico, que incluye disminución de la producción de médula ósea, secuestro de neutrófilos y aumento de la destrucción de neutrófilos en la sangre periférica¹⁰.

Así mismo, las causas de los defectos primarios de la función de los neutrófilos incluyen la falla de lo siguiente: adherirse a las células endoteliales, migrar a sitios de inflamación (quimiotaxis anormal), ingerir y matar bacterias, producir compuestos microbicidas para matar hongos y otros patógenos, formar fagolisosomas y producir altas concentraciones de especies tóxicas de oxígeno reactivo¹⁶⁻¹⁸.

Los niveles bajos de neutrófilos pueden deberse a médula ósea hipoplásica, una infección, exposición a la radiación, infiltración tumoral de la médula ósea, mielofibrosis, exposición prolongada a un fármaco o un trastorno hereditario. La neutropenia congénita o síndrome de Kostmann se adquiere de forma autosómica recesiva. Los medicamentos que se sabe que causan neutropenia incluyen: quinidina, aminopirina, cefalosporina, sulfonamidas, hidralazina, penicilinas, metales pesados y fenotiazina¹⁶.

Casi cualquier infección puede causar neutropenia. La afección también se observa con deficiencia de folato, vitamina B12 y cobre¹⁶.

-Incidencia-prevalencia de fiebre y neutropenia

a) Fiebre

La fiebre es uno de los signos médicos más comunes. Es parte de aproximadamente el 30% de las visitas de atención médica de los niños¹⁹ y ocurre hasta en el 75% de los adultos que están gravemente enfermos²⁰.

b) Neutropenia

Hsieh y cols.²¹ reportaron que en los Estados Unidos, la prevalencia de neutropenia fue de 0.38% entre los mexicoamericanos, 0.79% entre los blancos y 4.5% entre los participantes negros. Por su parte, Weycker y cols.²² informaron que el riesgo de neutropenia febril durante el curso del régimen de quimioterapia para el tratamiento de tumores sólidos fue de 16.8%. En otro estudio llevado a cabo en España Jolis y cols.²³ encontraron que la neutropenia grave estuvo presente en 1 de cada 2 pacientes con linfoma que recibieron quimioterapia con un riesgo más alto de neutropenia febril, y se encontró en aproximadamente 1 de cada 10 pacientes con cáncer de mama en España.

Sepsis en el paciente pediátrico con con fiebre y neutropenia en el paciente con LLA

-El paciente con leucemia con fiebre y neutropenia es mas susceptible infecciones

La característica principal de los pacientes con LLA, es la mayor predisposición a desarrollar infecciones por su estado de inmunodepresión, además de ser vulnerables al conocido efecto de la quimioterapia sobre el recuento leucocitario²⁴⁻²⁶ y la consecuente aparición de fiebre, fenómeno conocido comúnmente como neutropenia febril, el cual es un factor frecuentemente asociado a mal pronóstico y

al desarrollo de infección bacteriana invasora^{27,28}. La neutropenia febril, se define como el recuento absoluto de neutrófilos < 1500 células/ μ L pero, por razones de manejo en pacientes oncológicos se la define como < 500 células/ μ L, además de un pico febril mayor de 38.5 °C o dos mayores a 38 °C en un intervalo no menor a una hora, tomados en axilas²⁸.

Es importante resaltar que las infecciones en pacientes con neutropenia febril generan un impacto epidemiológico con una mayor morbimortalidad, aunado al aumento en costos debido a factores como internación, toma de exámenes diagnósticos, requerimiento de unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), uso de quirófanos para procedimientos invasivos y tratamiento antimicrobiano^{28,29}.

-Incidencia de sepsis (en pacientes con LLA con fiebre y neutropenia)

Aproximadamente el 50% de los pacientes con neutropenia febril desarrollarán una infección, de los cuales el 20% con neutropenia profunda observará bacteriemia³⁰.

Torres Flores y cols.³¹, encontraron que de entre 313 pacientes mestizos mexicanos con leucemia aguda y neutropenia febril, 84 murieron debido a complicaciones infecciosas y el choque séptico fue la causa de muerte en el 89% de estos casos. De estos 84 pacientes, 51 (60.71%) padecían LLA.

Por su parte, Rendón García y cols.³² revisaron 84 pacientes con LLA y neutropenia severa con fiebre. Reportaron sepsis en 4 (4.76%) pacientes y septicemia en 9 (10.71%) pacientes.

Procalcitonina

-Qué es, dónde se produce

La procalcitonina (PCT) es el precursor de 116 aminoácidos de la hormona calcitonina, producida por las células C de la tiroides. Su síntesis está regulada al alza en la infección bacteriana y regulada a la baja por la infección viral³³.

-Se eleva en pacientes con sepsis y en qué momento

En individuos sanos, la PCT sérica no es detectable, ya que la proteína no se libera a la sangre en ausencia de inflamación sistemática³⁴⁻³⁷. Sin embargo, en el caso de una sepsis causada por infecciones bacterianas, la síntesis de PCT se induce en prácticamente todos los tejidos y, por lo tanto, es detectable en la sangre. La síntesis de PCT es desencadenada por toxinas bacterianas, como endotoxinas y citocinas [por ejemplo, IL-1 β , IL-6 y factor de necrosis tumoral (TNF) - α ³⁸. Debido a las citocinas liberadas durante las infecciones virales que inhiben la producción de TNF- α , la síntesis de PCT no se induce en la mayoría de las infecciones virales³⁴⁻³⁷. Además, la PCT tiene un rango biológico amplio, un tiempo de inducción corto después de la estimulación bacteriana y una vida media prolongada³⁹. Por tanto, la PCT tiene buenas propiedades discriminatorias para la diferenciación entre inflamaciones bacterianas y virales con resultados rápidamente disponibles⁴⁰.

La PCT tiene una vida media establecida que proporciona a los médicos e investigadores un cronograma aproximado de cuándo los niveles deben comenzar a disminuir (aproximadamente un 50% de reducción en 24h) luego del control fisiológico de la infección sistémica. La práctica clínica actual utiliza una variedad de niveles de corte de PCT para determinar el inicio y la interrupción de la terapia con antibióticos. El escenario clínico y el entorno juegan un papel fundamental en cuanto a qué nivel de corte debe emplearse. Sin embargo, la mayoría de las investigaciones han demostrado que los niveles de PCT muestran importancia

clínica cuando se encuentran en el rango de 0.1 a 0.5 ng/mL. Además, la investigación ha demostrado que los niveles de PCT inferiores a 0.1 ng/mL han demostrado tener un valor predictivo negativo alto (96.3%) para excluir infecciones bacterianas⁴¹⁻⁴⁴.

El escenario clínico que ha sido utilizado para la identificación de infecciones bacterianas sistémicas en pacientes neutropénicos, se ha establecido un nivel de corte de PCT de 0.1 a 0.5 ng/mL^{42,44}.

Estudios previos sobre utilidad de la procalcitonina para diagnóstico de sepsis y para predecir pronóstico (el pronóstico se refiere a estancia hospitalaria, mortalidad)

Algunos estudios previos han evaluado la utilidad de la PCT para diagnóstico de sepsis y para predecir pronóstico, tal como se muestra a continuación.

Lissot y Hernández⁴⁵ establecieron la utilidad de PCT para determinar complicaciones infecciosas en adultos con malignidades hematológicas y neutropenia febril en Venezuela. El estudio prospectivo incluyó 30 pacientes neutropénicos febriles con una edad promedio de 49.4 ± 21 años. La asociación entre PCT y hallazgos clínicos de infección no fue estadísticamente significativa ($p = 0.1$); la asociación entre PCT y hemocultivos positivos fue estadísticamente significativa ($p = 0.006$) y también entre PCT y mortalidad ($p = 0.034$). El estudio concluyó que la PCT elevada se asocia a bacteriemia y mortalidad en adultos neutropénicos febriles, empeorando su pronóstico.

En 2021, Reyes Mondragón y cols.⁴⁶ realizaron un estudio prospectivo entre reclutando pacientes con neutropenia febril de nuevo diagnóstico y evaluaron los niveles de PCT durante las primeras 24 h. Posteriormente analizaron con supervivencia global a lo largo del seguimiento. Se incluyeron un total de 81 episodios de neutropenia febril en 72 pacientes. Se reportó una mortalidad del

27.2%. La PCT sérica media en estos pacientes fue de 4.01 ng/mL en comparación con 0.42 ng/mL en el grupo de supervivientes ($p < 0.01$). Usando curvas ROC, se determinó un punto de corte para predecir choque séptico / muerte a 0.46 ng/mL. Los pacientes con una procalcitonina > 0.46 ng / mL tenían un mayor riesgo de muerte, con un HR de 4.43, ($p = 0.048$). En conclusión, en este estudio, una sola PCT al ingreso con un valor de corte de 0.46 ng/mL fue capaz de predecir la aparición de shock séptico y muerte en pacientes con neutropenia febril.

Por su parte, en 2016 González Rangel y cols.⁴⁷ llevaron a cabo un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo en el que se incluyeron 274 muestras de procalcitonina y cultivos, correspondientes a 162 pacientes con edad promedio de 1.5 años. De los 274 cultivos, el 81% fueron hemocultivos, siendo positivos el 17%. La PCT con punto de corte > 0.5 ng/mL mostró sensibilidad de 76%, especificidad de 46%, valor predictivo positivo (VPP) de 23% y valor predictivo negativo (VPN) de 90% para sepsis, con AUC 0.6899 (IC 95%: 0.6059-0.774). Además, se encontró que a mayor valor de PCT mayor mortalidad ($p=0.003$). Los autores concluyeron que la PCT posee un buen rendimiento diagnóstico como marcador de sepsis en niños (con mayor utilidad cuando toma valores negativos) y buen valor pronóstico al relacionarse con mortalidad.

Mientras que en 2018, Tinoco y cols.⁴⁸ analizaron los valores de pánico de la PCT sérica y la tasa de mortalidad en 77 pacientes, de 17 a 90 años cuyos valores de PCT eran mayores a 2.0. La PCT de mayor frecuencia alcanzó ≥ 10 ng/mL, con un promedio de 57.4 ng/mL. La tasa de mortalidad fue del 39%. Los autores concluyeron que la PCT se asocia con altas tasas de mortalidad.

Finalmente, Giamarellou y cols.⁴⁹ evaluaron el valor diagnóstico de la PCT en 158 pacientes con neutropenia febril de centros de toda Europa. En general, la sensibilidad (especificidad) de la PCT para la bacteriemia fue del 44.2% (64.3%) a concentraciones de 1.0 a 5.0 ng/mL y del 83.3% para la sepsis grave a

concentraciones > 5.0 ng/mL. Se concluyó que la PCT es un marcador muy sugestivo de sepsis grave a concentraciones > 5.0 ng/mL.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La neutropenia febril es una complicación común y grave en pacientes con leucemia aguda que reciben quimioterapia. A pesar de los avances en la prevención y el tratamiento de la neutropenia febril, sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, utiliza importantes recursos sanitarios y puede comprometer la eficacia del tratamiento. Las tasas de mortalidad global son del 18% para gramnegativos y del 5% para bacteriemia por grampositivos ⁵⁰.

En los últimos años, se han dirigido muchos esfuerzos hacia la identificación de biomarcadores, como la procalcitonina, que pueden ayudar en el diagnóstico clínico temprano de bacteriemia para asegurar un manejo rápido y eficaz. Ha habido un interés creciente en la procalcitonina como uno de estos biomarcadores potenciales prometedores que pueden distinguir la fiebre infecciosa de la no infecciosa incluso en un estado inmunodeprimido ^{51,52}.

Varios mecanismos, que incluyen infecciones, reacciones a medicamentos, hemoderivados o eventos relacionados con tumores, pueden provocar fiebre en pacientes que tienen neutropenia después de la quimioterapia. La identificación temprana de una posible bacteriemia y sepsis neutropénica es crucial en estos pacientes para reducir la morbilidad y la mortalidad ⁵³.

La predicción temprana de una causa infecciosa de fiebre en estos pacientes sería de gran ayuda en el contexto México y en específico en nuestro hospital para optimizar el manejo y reducir la mortalidad, así como el costo del tratamiento de la morbilidad como resultado de la sepsis, por eso se pretende realizar el presente estudio, con la siguiente pregunta de investigación.

Pregunta de investigación

¿Qué valores de procalcitonina son diagnósticos y pronósticos de sepsis en pacientes pediátricos con leucemia en fase de inducción a la remisión con fiebre y neutropenia?

JUSTIFICACIÓN

Magnitud e Impacto: Este estudio podría beneficiar a los pacientes ya que si los resultados son de acuerdo a lo esperado ayudarán a validar en nuestra población hospitalaria la utilidad de la procalcitonina como un marcador pronóstico. También, ayudaría a los médicos de primer contacto, a oncólogos y a infectólogos a contar con una herramienta accesible y adecuada para el diagnóstico de sepsis y predicción de mortalidad en pacientes pediátricos con leucemia en fase de inducción a la remisión con fiebre y neutropenia.

Trascendencia: La realización de este estudio permitió establecer qué valores séricos de procalcitonina tienen valor clínico como predictor de sepsis y mortalidad en pacientes pediátricos con LLA que experimentan fiebre y neutropenia. Esto es importante para la toma oportuna de decisiones terapéuticas y mejorar el pronóstico de los pacientes. Además, en un país como México con escasez de recursos, donde el costo del tratamiento del cáncer, incluida la atención de apoyo, a menudo corre a cargo de los pacientes y sus familias, contar con un marcador con buen desempeño para diagnóstico de sepsis es muy valioso. Además, la diferenciación de una sepsis de otras causas de fiebre y neutropenia podría contribuir a racionalizar el uso de antibióticos, guiada en biomarcadores como la procalcitonina, con el beneficio que ello puede conllevar en términos de costos y de no contribuir a generar resistencia a los antibióticos.

Factibilidad: Fue factible llevar a cabo el presente proyecto porque, no se requirieron de recursos adicionales a los ya destinados a la atención de los pacientes, sólo se requirió material y acceso a expedientes electrónicos que

forman parte el IMSS. Además, se tuvo la capacidad técnica para realizarlo y volumen suficiente de pacientes.

Vulnerabilidad: El presente estudio fue fácil de realizar porque bastó con revisar los expedientes capturar información obtener información sobre los valores de PCT y las demás variables para responder a la pregunta de investigación y los objetivos del proyecto.

HIPÓTESIS

Hipótesis alterna (H1)

Una concentración sérica de PCT >2 ng/ml es diagnóstica de sepsis y predice mortalidad en pacientes pediátricos con leucemia en fase de inducción a la remisión con fiebre y neutropenia.

Hipótesis nula (H0)

Una concentración sérica de PCT >2 ng/ml no es diagnóstica de sepsis ni pronóstica de mortalidad en pacientes pediátricos con leucemia en fase de inducción a la remisión con fiebre y neutropenia.

OBJETIVOS

General

Determinar qué valores de PCT sérica son un marcador diagnóstico y pronóstico de sepsis en pacientes pediátricos con leucemia en fase de inducción a la remisión con FN.

Específicos

1. Describir las características demográficas y antropométricas de los pacientes y antecedente de trasplante de los pacientes.
2. Conocer los días transcurridos desde el inicio de la quimioterapia hasta la aparición de fiebre y neutropenia.
3. Conocer la temperatura y el conteo de linfocitos a la aparición de fiebre y neutropenia.
4. Estimar la tasa de ingreso a UCI, la frecuencia de sepsis, la estancia hospitalaria y la mortalidad.
5. Comparar las concentraciones séricas de procalcitonina entre pacientes con y sin sepsis, y entre los que ingresaron y no a UCI.
6. Comparar las concentraciones séricas de procalcitonina entre fallecidos y sobrevivientes.
7. Identificar el mejor punto de corte óptimo de la procalcitonina al diagnóstico de fiebre y neutropenia para predecir ingreso a UCI, sepsis y mortalidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio la investigación

Se realizó un estudio de casos y controles, es decir observacional, retrospectivo, transversal, retrolectivo, analítico, homodémico y unicéntrico.

Población de estudio

Expedientes de pacientes pediátricos menores de 15 años, de ambos sexos con leucemia en fase de inducción a la remisión posterior a la administración de quimioterapia que fueron atendidos en el Hospital del Niño Poblano en Puebla, Puebla.

Periodo del estudio

Enero de 2018 – Febrero 2020

Tamaño de la muestra

Se realizó un muestreo no probabilístico e intencional de pacientes que cumplieron los criterios de selección durante el periodo Enero de 2018 – Enero 2020.

Para el cálculo del tamaño de muestra se utilizó la fórmula de diferencia de medias, con un intervalo de confianza de 95%, un poder de 80%, una diferencia esperada de medias de 2.0 puntos en la PCT y una varianza de 4.

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 * 2 * \sigma^2}{d^2}$$

Donde,

$Z_{\alpha/2}$ es el valor crítico de una distribución normal a $\alpha/2$ (por ejemplo, para un intervalo de confianza de 95%, α es 0.05 y el valor crítico es 1.96). =1.96

Z_{β} es el valor crítico de una distribución normal a β (por ejemplo, para un poder de $d=$ es la diferencia esperada en el puntaje = 2.0

σ^2 = es la varianza del puntaje = 4.0

n=16 pacientes por grupo como mínimo; n=32 pacientes totales

Criterios de selección

Grupos de estudio.

Grupo C: Con sepsis

Grupo S: Sin sepsis

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Expedientes de pacientes menores de 16 años.
- De ambos sexos.
- Con leucemia en fase de inducción a la remisión que desarrollaron FN.
- Que fueron atendidos en el Hospital del Niño Poblano en Puebla, Puebla.

Criterios de no inclusión

- Expedientes de pacientes con información incompleta.

Criterios de eliminación

- No aplican por ser un estudio retrospectivo.

Definición y operacionalización de las variables de estudio

A continuación, se definen y operacionalizan las variables de estudio.

- ***Variable independiente:*** procalcitonina

- **Variables dependientes:** sepsis, ingreso a UCI, estancia hospitalaria, mortalidad.
- **Variables generales/intervinientes:** Edad, sexo, antecedente de trasplante, días desde inicio de la quimioterapia de inducción a la remisión, temperatura, conteo de neutrófilos.

Variable	D e f i n i c i ó n conceptual	D e f i n i c i ó n operacional	Unidades de medición	T i p o d e Variable
Edad	Tiempo en años que ha transcurrido desde el nacimiento hasta la inclusión en el estudio	Tiempo de vida del paciente al inicio del protocolo, consignado en el expediente	Años	Cuantitativa discreta
Sexo	Variable genética y biológica que divide a las personas en hombre y mujer	Sexo del paciente registrado en el expediente.	Femenino Masculino	Cualitativa nominal
Antecedentes de trasplante	Antecedentes de realización de procedimiento quirúrgico mediante el que se trasfiere médula ósea persona (el donante) a otra persona (el receptor)	Si al paciente se le realizó el procedimiento de trasplante de médula ósea registrado en el expediente.	Sí No	Cualitativa nominal

Días desde inicio de quimioterapia	Días transcurridos desde el tratamiento que tiene como objetivo reducir 100 a 1000 veces (2 a 3 log) la carga leucémica, eliminando en lo posible las células con resistencia primaria.	Días desde el inicio de la terapia de inducción a la remisión hasta el diagnóstico de fiebre y neutropenia, según lo registrado en el expediente.	No. de días	Cuantitativa discreta
Temperatura	Es el equilibrio entre la producción de calor por el cuerpo y su pérdida.	Temperatura del paciente registrada en el expediente	°C	Cuantitativa continua
Conteo de neutrófilos	Cálculo de número de neutrófilos en sangre de acuerdo al frotis de sangre	Recuento de neutrófilos del paciente reportados en el expediente	cel/mL	Cuantitativa discreta
Ingreso a UCI	sección de un centro hospitalario donde se ingresa a los enfermos de mayor gravedad que requieren una vigilancia y una atención continua y específica	Ingreso del paciente a Unidad de Cuidados Intensivos registrado en el expediente	Sí No	Cualitativa nominal

Procalcitonina	Prohormona presente en regulación metabólica cuyo nivel elevado podría indicar presencia de infección bacteriana grave	Valores de Procalcitonina del paciente registrados en el expediente	ng/mL	Cuantitativa discreta
Sepsis	Complicación que tiene lugar cuando el organismo produce una respuesta inmunitaria desbalanceada, anómala, frente a una infección.	Presencia de sepsis en el paciente registrada en el expediente	Sí No	Cualitativa nominal
Estancia hospitalaria	Número de días que, en promedio, permanecen los pacientes internados en el hospital	Días reportados en los cuales el paciente permaneció hospitalizado	Número de días	Cuantitativa discreta
Mortalidad	Número de defunciones ocurridas en un lugar y tiempo determinado	Muerte ocurrida por neutropenia febril reportada en el expediente	Sí No	Cualitativa nominal

Ubicación espacio temporal del estudio

Hospital para el Niño Poblano en el periodo Enero de 2019 – Enero 2020.

Técnicas y procedimientos

1. Este protocolo fue sometido a aprobación por el Comité de Investigación del Hospital para el Niño Poblano.
2. Se identificaron los expedientes de pacientes pediátricos <16 años con leucemia en fase de inducción a la remisión posterior a la administración de quimioterapia de inducción a la remisión, que desarrollaron FN y que fueron atendidos en el Hospital para el Niño Poblano; que además, cumplieron todos los criterios de selección durante el tiempo de estudio.
3. Una vez identificado los casos, se buscó la siguiente información de interés y se capturó en la hoja de recolección de datos: Edad, sexo, antecedente de trasplante, días desde inicio de la quimioterapia de inducción a la remisión, temperatura, conteo de neutrófilos, valores de PCT al momento de sospecha de sepsis y se registrará la mortalidad.
4. Finalmente, los datos fueron capturados en SPSS para realizar el análisis estadístico, obtener resultados del proyecto y realizar una tesis de especialidad.

Análisis de la información

Se utilizó el paquete estadístico SPSS para el procesamiento de los datos, en el cual se realizó un análisis estadístico descriptivo e inferencial.

El análisis descriptivo consistió en frecuencias y porcentajes para variables cualitativas nominales u ordinales. Para las variables cuantitativas se utilizó la media y la desviación estándar.

El análisis inferencial se realizó con t de Student para determinar si existían diferencias significativas en los valores de Procalcitonina entre pacientes que ingresaron y no a UCI, entre los que presentaron y no sepsis y entre los fallecidos y sobrevivientes.

Para determinar si la PCT predecía sepsis y mortalidad se realizaron curvas ROC estimando el mejor punto de corte, el área bajo la curva, la sensibilidad y la especificidad, de tal punto de corte.

Se consideró significativa una $p < 0.05$. Se utilizaron tablas y gráficos para presentar la información.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente proyecto de investigación se sometió a evaluación por el Comité Local de Investigación para su valoración y aceptación.

Se tomó en consideración el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la salud en su artículo 17, que lo clasifica como **sin riesgo** puesto que se obtuvo información de registros electrónicos y expedientes, y fue por tanto un estudio retrospectivo.

Este proyecto también se apegó a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Que establece los Principios Éticos para las investigaciones Médicas en Seres Humano, adaptada por la 8° Asamblea Médica Mundial, Helsinki Finlandia en junio de 1964. Así como a la última enmienda hecha por la última en la Asamblea General en octubre 2013, y a la Declaración de Taipei sobre las consideraciones éticas sobre las bases de datos de salud y los biobancos que complementa oficialmente a la Declaración de Helsinki desde el 2016; de acuerdo a lo reportado por la Asamblea Médica Mundial.

Se hizo uso correcto de los datos y se mantuvo absoluta confidencialidad de estos. Esto de acuerdo a la Ley Federal de Protección de Datos Personales, a la NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico (apartados 5.4, 5.5 y 5.7).

Se solicitó dispensa del consentimiento informado con base en el punto 10 de las pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la investigación en salud con seres humanos, elaboradas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas en colaboración con la Organización Mundial de la Salud.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Recursos materiales

- Se requirieron impresora, hojas, copias, lápices, borradores y carpetas.
- También, laptop con software y acceso a expedientes.

Recursos humanos

- Tesista: Dr. Miguel Eduardo De La Rosa López. Residente de Pediatría.
- Tutor/ Asesores de Tesis: Dra. Lucía Pérez Ricárdez Médico Infectóloga Pediatra adscrita al Hospital para el Niño Poblano / Dr. Froylán Eduardo Hernández Lara González Médico Nefrólogo Pediatra adscrito al Hospital para el Niño Poblano.

Recursos financieros

La papelería fue proporcionada por los investigadores y no se necesitó inversión financiera adicional por parte de la institución, ya que se emplearon los recursos con los que se contaba en el hospital.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

A continuación, se presenta el cronograma de actividades.

Cronograma de actividades															
	<i>Mayo 2021</i>			<i>Junio 2021</i>			<i>Julio 2021</i>			<i>Agosto 2021</i>			<i>Septiembre 2021</i>		
1.- Búsqueda bibliográfica	R	R	R												
2.- Diseño del protocolo				R	R	R									
3.- Aprobación del protocolo							R	R	R						
4.- Ejecución del protocolo y recolección de datos										R	R	R			
5.- Análisis de datos y elaboración de tesis													R	R	R

R=realizado; P=pendiente

RESULTADOS

Características demográficas y tiempo hasta la fiebre y neutropenia

En el presente estudio se incluyeron un total de 145 pacientes pediátricos con leucemia en fase de inducción a la remisión que recibieron quimioterapia y presentaron fiebre y neutropenia. De estos, el 20% presentaban leucemia mieloblástica aguda (LMA; n=29) y el 80% leucemia linfoblástica aguda (LLA; n=116). La edad media de los pacientes fue 9.3 ± 5.2 años; el 55.9% eran masculinos y el 44.1% eran femeninos [Tabla 1]. El tiempo medio desde la quimioterapia hasta el diagnóstico de fiebre y neutropenia (FN) fue de 9.3 ± 5.2 días. El 4.8% la desarrollaron en 0-1 días, el 77.2% en 2-4 días y el 17.9% en 5-7 días posteriores al inicio de la quimioterapia. El 1.4% habían tenido antecedente de trasplante [Tabla 1].

Tabla 1. Características sociodemográficas de los participantes (n=145)

Característica	n	%
Edad		9.3 ± 5.2
<6 años	49	33.8
6-11.9 años	46	31.7
>=12 años	50	34.5
Sexo		
Masculinos	81	55.9
Femeninos	64	44.1
Tipo de leucemia		
Leucemia mieloblástica aguda	29	20.0
Leucemia linfoblástica aguda	116	80.0
Días desde quimio hasta FN		3.2 ± 1.5
0-1 día	7	4.8
2-4 días	112	77.2
5-7 días	26	17.9

Incidencia de sepsis entre de los pacientes

La incidencia de sepsis entre los pacientes pediátricos con FN secundaria a quimioterapia fue de 23.4%; en pacientes con LMA de 13.8%, en pacientes con LLA de 25.9% (p=0.223, exacta de Fisher); en masculinos de 19.8% y en femeninos 28.1% (p=0.237, Chi-cuadrada) [Figura 1].

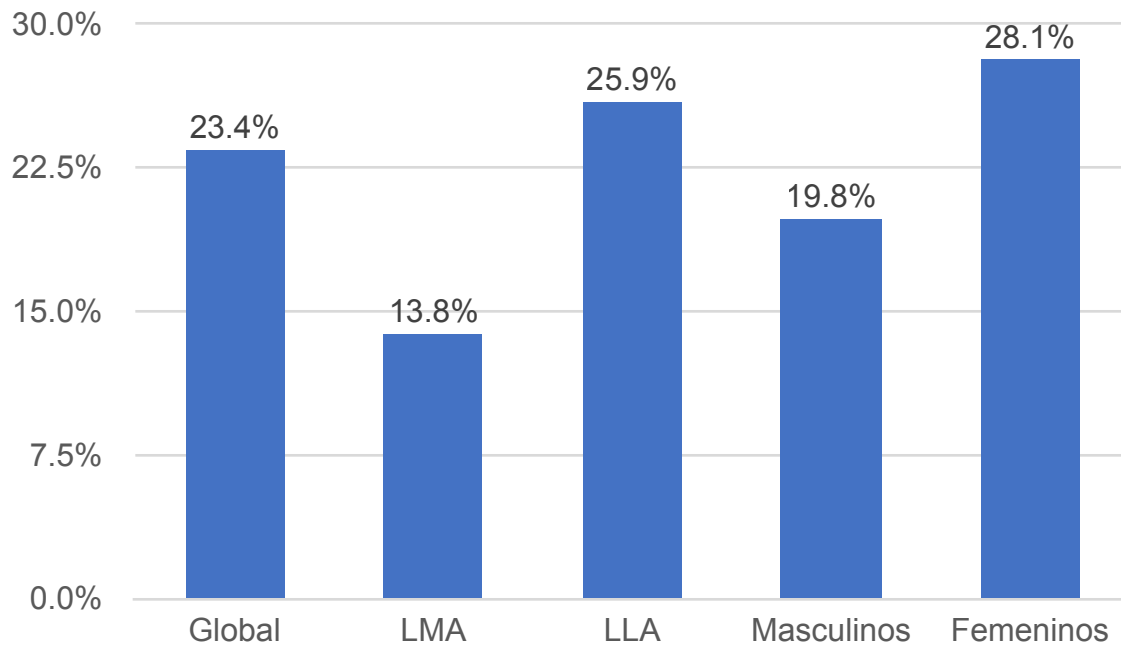


Figura 1. Incidencia de sepsis entre los pacientes pediátricos con FN secundaria a quimioterapia.

Comparación de características clínicas, paraclínicas, procalcitonina y desenlaces entre pacientes con sepsis y sin sepsis

Se compararon las características clínicas, paraclínicas, procalcitonina y desenlaces entre pacientes con sepsis y sin sepsis. En edad, sexo, tipo de leucemia y días desde la administración de quimioterapia hasta la aparición de FN no se encontraron diferencias significativas entre pacientes con y sin sepsis. Sin embargo, los pacientes que desarrollaron sepsis presentaron significativamente mayor temperatura al diagnóstico (38.4 ± 0.7 versus 38.1 ± 1.1 °C), mayores niveles séricos en la primera medición de procalcitonina (12.3 ± 22.3 versus 0.6 ± 0.9 ng/mL), mayor estancia en UCI (1.7 ± 4.4 versus 0.03 ± 0.3 días), mayor estancia hospitalaria (31.0 ± 28.6 versus 19.7 ± 7.5 días) y mortalidad (41.2% versus 3.6%, $p < 0.001$) [Tabla 2].

Además, tuvieron una tendencia a presentar menores niveles de neutrófilos (2947 ± 3779 versus 8715 ± 43629 cel/mL) y mayor procalcitonina en la segunda medición 19.4 ± 62.5 versus 0.2 ± 0.2 ng/mL][Tabla 2].

Tabla 2. Comparación de características clínicas, paraclínicas, procalcitonina y desenlaces entre pacientes con sepsis y sin sepsis			
Característica	Con sepsis (n=34)	Sin sepsis (n=111)	Valor de p
Edad (años)	8.5 ± 4.9	9.6 ± 5.3	0.746
Sexo, %(n)			
Masculino	47.1(16)	58.6(65)	0.237
Femenino	52.9(18)	41.4(46)	
Tipo de leucemia			
LMA	11.8(4)	22.5(25)	0.223
LLA	88.2(30)	77.5(86)	
Días desde el inicio de quimio	3.2 ± 1.4	3.3 ± 1.5	0.746
Temperatura al ingreso (oC)	38.4 ± 0.7	38.1 ± 1.1	<0.001
Neutrófilos (cel/mL)	2947 ± 3779	8715 ± 43629	0.175
Procalcitonina 1 (ng/mL)	12.3 ± 22.3	0.6 ± 0.9	0.012
Procalcitonina 2 (ng/mL)	19.4 ± 62.5	0.2 ± 0.2	0.372
Estancia en UCI (días)	1.7 ± 4.4	0.03±0.3	<0.001
Estancia hospitalaria (días)	31.0 ± 28.6	19.7 ± 7.5	<0.001
Mortalidad	41.2(14)	3.6(4)	<0.001

Capacidad de los niveles de procalcitonina para predecir sepsis

Enseguida, se realizaron curvas ROC para determinar si los niveles séricos de procalcitonina eran útiles para predecir sepsis [Figura 2]. El área bajo la curva de la primera medición de procalcitonina fue de 0.778 ($p < 0.05$) y de la segunda medición de procalcitonina fue de 0.722 ($p < 0.05$) [Figura 2].

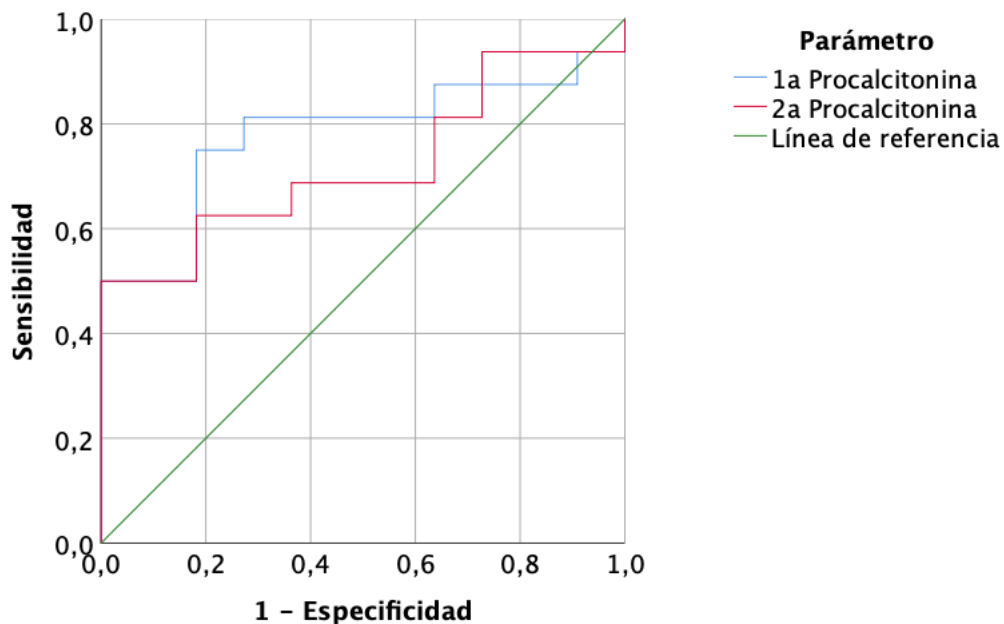


Figura 2. Curva ROC para determinar la capacidad de la procalcitonina para predecir sepsis en pacientes con FN inducida por quimioterapia.

Comparación de características clínicas, paraclínicas y procalcitonina entre pacientes fallecidos y sobrevivientes

Enseguida, para identificar factores asociados a muerte en los pacientes con FN secundaria a quimioterapia, comparamos las características clínicas de los pacientes fallecidos y sobrevivientes no encontrando diferencias significativas en edad, sexo, tipo de leucemia, días desde el inicio de la quimioterapia, niveles de procalcitonina en un segundo momento, estancia en UCI ni estancia hospitalaria.

Pero, los pacientes fallecidos tuvieron significativamente mayor temperatura al ingreso (38.1 ± 0.9 versus 37.2 ± 1.2 , $p= 0.003$, t de Student), mayores de procalcitonina al ingreso (23.6 ± 35.4 ng/mL versus 4.4 ± 10.9 , $p=0.006$, t de Student). La frecuencia de sepsis entre los fallecidos fue de 77.8% y entre los sobrevivientes 15.7% ($p<0.001$, Chi-cuadrada)[Tabla 2].

Tabla 2. Comparación de características clínicas, paraclínicas, procalcitonina y desenlaces entre pacientes con sepsis y sin sepsis			
Característica	Fallecidos (n=18)	Sobrevivientes (n=127)	Valor de p
Edad (años)	9.0 ± 5.5	9.4 ± 5.2	0.773
Sexo, %(n)			
Masculino	38.9(7)	58.3(74)	0.121
Femenino	61.1(11)	41.7(53)	
Tipo de leucemia			
LMA	11.1(2)	21.3(27)	0.372
LLA	88.9(16)	78.7(100)	
Días desde el inicio de quimio	2.8 ± 1.0	3.3 ± 1.5	0.147
Temperatura al ingreso (oC)	38.1 ± 0.9	37.2 ± 1.2	0.003
Neutrófilos (cel/mL)	1205.6 ± 2141	8227 ± 40765	0.059
Procalcitonina 1 (ng/mL)	23.6 ± 35.4	4.4 ± 10.9	0.006
Procalcitonina 2 (ng/mL)	1.4 ± 1.2	10.5 ± 45.2	0.781
Estancia en UCI (días)	0.4 ± 1.0	0.4±2.4	0.343
Estancia hospitalaria (días)	25.7 ± 37.9	21.8 ± 8.6	0.690
Sepsis	77.8(14)	15.7(20)	<0.001

Capacidad de los niveles de procalcitonina para predecir mortalidad

Enseguida, se realizaron curvas ROC para determinar si los niveles séricos de procalcitonina eran útiles para predecir mortalidad en pacientes con FN por quimioterapia [Figura 3]. El área bajo la curva de la primera medición de procalcitonina fue de 0.650 ($p < 0.05$) y de la segunda medición de procalcitonina fue de 0.710 ($p < 0.05$) para predecir mortalidad [Figura 3].

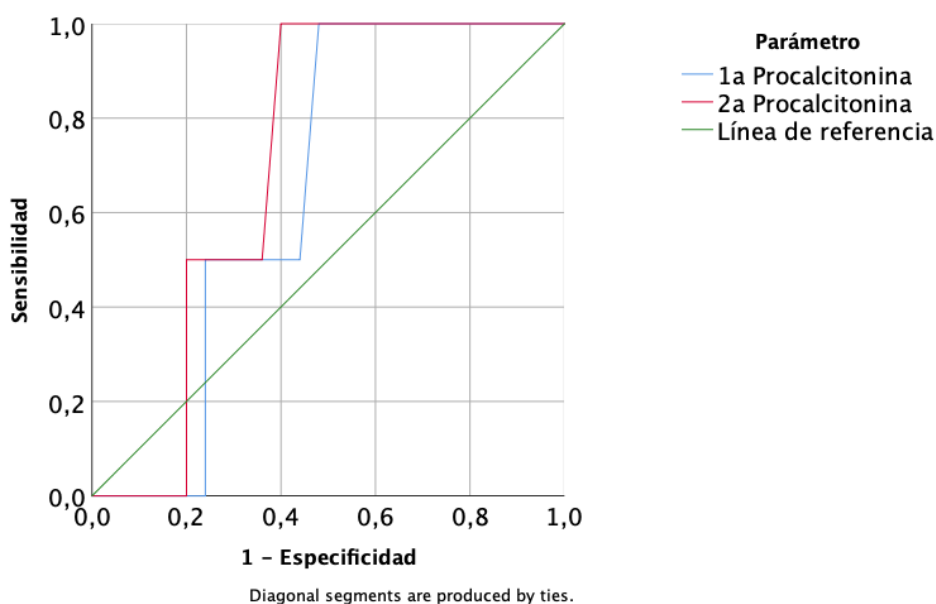


Figura 3. Curva ROC para determinar la capacidad de la procalcitonina para predecir mortalidad en pacientes con FN inducida por quimioterapia.

Sensibilidad y especificidad de los niveles de procalcitonina para predecir sepsis y mortalidad

Enseguida, se identificó el punto de corte óptimo para predecir sepsis encontrando que un punto de corte de 2 ng/mL fue el mejor, teniendo una sensibilidad y especificidad 50% y 100%, respectivamente. Mientras que, un punto de corte de 1 ng/mL tuvo una sensibilidad de 56.3% y especificidad de 81.8% [Tabla 3]. Un

punto de corte de 0.45 ng/mL tuvo una sensibilidad de 81.3% y una especificidad de 72.3% [Tabla 3].

Tabla 3. Sensibilidad y especificidad de los niveles de procalcitonina para predecir sepsis en pacientes con FN por quimioterapia

Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
0.45 ng/mL	81.3%	72.3%
1 ng/mL	56.3%	81.8%
2 ng/mL	50.0%	100.0%

También, se identificó el punto de corte óptimo para predecir mortalidad encontrando que un punto de corte de 1 ng/mL tuvo una sensibilidad de 50.0% y especificidad de 60.0%; un punto de corte de 2 ng/mL tuvo una sensibilidad de 50.0% y especificidad de 72% [Tabla 4]. Un punto de corte de 0.45 ng/mL tuvo una sensibilidad de 100.0% y una especificidad de 44.0% [Tabla 4].

Tabla 4. Sensibilidad y especificidad de los niveles de procalcitonina para predecir mortalidad en pacientes con FN por quimioterapia

Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
0.45 ng/mL	100.0%	44.0%
1 ng/mL	56.3%	81.8%
2 ng/mL	50.0%	100.0%

Análisis multivariado para determinar factores independientemente asociados a sepsis

Enseguida, se buscaron factores independientemente asociados a sepsis, introduciendo como parámetros la edad, procalcitonina, neutrófilos y temperatura

al ingreso. Esto fue realizado mediante regresión logística binaria, con prueba de Hosmer-Lemeshow. Encontramos que, la procalcitonina, el conteo de neutrófilos y la edad fueron predictores independientes de sepsis. La magnitud de asociación de la procalcitonina fue OR=3.139 (IC95% 1.208- 8.161, p=0.019), de los neutrófilos OR= 1.001, IC95% (1.000 -1.002, p=0.034) y de la edad OR=0.770 (IC95% 0.618- 0.960, p=0.020)[Tabla 5]. El R2 de Nagelkerke del modelo fue de 0.694 [Tabla 5].

Tabla 5. Resultados de la regresión logística binaria sobre factores asociados a sepsis

Variable	B	ORa	IC95%		Valor de p
			Límite inferior	Límite superior	
Procalcitonina ingreso	1.144	3.139	1.208	8.161	0.019
Neutrófilos	0.001	1.001	1.000	1.002	0.034
Temperatura al ingreso	0.376	1.456	0.329	6.447	0.614
Edad	-0261	0.770	0.618	0.960	0.020

Finalmente, se determinó qué factores se asociaron independientemente a mortalidad, introduciendo como parámetros la edad, procalcitonina, neutrófilos y temperatura al ingreso. Esto fue realizado también mediante regresión logística binaria, con prueba de Hosmer-Lemeshow. Sin embargo, ninguno de los factores se asociaron independientemente con mortalidad en los pacientes pediátricos con FN secundaria a quimioterapia.

Tabla 6. Resultados de la regresión logística binaria sobre factores asociados a mortalidad

Variable	B	ORa	IC95%		Valor de p
			Límite inferior	Límite superior	
Procalcitonina ingreso	0.042	1.043	0.995	1.094	0.079
Neutrófilos	0.000	1.000	1.000	1.000	0.769
Edad	0.154	1.167	0.948	1.437	0.146
Temperatura al ingreso	1.500	4.482	0.802	25.042	0.087

DISCUSIÓN

La LLA y LMA son las neoplasias hematológicas mas frecuentes en pacientes pediátricos y representan el 30% del total de neoplasias en la niñez⁵⁴. Durante la etapa de inducción a la remisión, los pacientes presentan fiebre y neutropenia (FN) que compromete la salud de los pacientes y los hace susceptibles a infecciones incluyendo sepsis²⁶. Sin embargo, dado que no todos los pacientes desarrollan sepsis, es necesario contar con pruebas paraclínicas que permitan identificar a aquellos que si presentan sepsis para iniciar antibiòticoterapia de manera oportuna, y por ello evaluamos en este estudio si la PCT sérica es un marcador diagnóstico y pronóstico de sepsis en pacientes pediátricos con leucemia en fase de inducción a la remisión con FN. Encontramos algunos hallazgos que a continuación se presentan.

Primero, la leucemia mas frecuente fue la linfoblástica y por ellos, ocho de cada diez pacientes con FN incluidos tenían LLA y el restante LMA; además, dos terceras partes de los pacientes tenían menos de 12 años y la afectación hombre:mujer fue 1.3:1, lo cual coincide en la literatura a nivel mundial, ya que es la edad escolar en la que se presentan con mayor frecuencia la LLA en niños y afecta con mayor frecuencia a masculinos que a femeninos^{55,56}.

Segundo, el tiempo medio hasta la presentación de FN en los pacientes con leucemia fue en promedio de 3 días, con tres cuartas de los pacientes que la desarrollaron entre el día 2 y 4 posterior al inicio de la quimioterapia; siendo el 100% de los pacientes quienes desarrollaron FN en los 7 días posteriores a la quimioterapia. Por tanto, es fundamental llevar a cabo un monitoreo adecuado en la semana posterior a la quimioterapia e implementar medidas terapéuticas apropiadas para ofrecer tratamiento profiláctico con medicamentos como el filgastrim para prevenir o hacer menos severa la neutropenia y prevenir complicaciones infecciosas en los pacientes⁵⁷.

Tercero, se presentó sepsis en la cuarta parte de los pacientes con FN tras la quimioterapia de inducción a la remisión. Esta cifra es similar a la reportada en la literatura, ya que se ha encontrado sepsis en 11-38% de los pacientes oncológicos con FN²⁶. Por ello, es importante en todo paciente con leucemia aguda pediátrica iniciar antibióticoterapia empírica al primer dato de fiebre y neutropenia⁵⁸.

Cuarto, encontramos concentraciones séricas significativamente mayores en los pacientes que presentaron sepsis versus los que no, sugiriendo que al igual que en pacientes sin neoplasia, la sepsis es un marcador significativo para predecir sepsis en pacientes con LLA y LMA con FN, lo cual difiere de lo reportado por Owen y cols. quienes encontraron que la procalcitonina no fue útil para el diagnóstico de infección al inicio de la fiebre neutropénica, pero si puede ayudar a distinguir una minoría de infecciones potencialmente graves en el día 2 después del inicio de la fiebre. Esto es distinto a lo encontrado en nuestro estudio, porque fueron las concentraciones de PCT al diagnóstico de FN las que fueron mayores en pacientes con sepsis que aquellos sin sepsis⁵⁹. De hecho, al estimar el AUC de la PCT para predicción de sepsis los valores al ingreso fueron de 0.788 y de la segunda medición fueron de 0.722, lo que indica que los valores de PCT son moderadamente buenos para predecir sepsis en los pacientes con leucemia aguda con FN. Ello coincide con otros reportes como el de Lissot y Hernández⁴⁵ quienes encontraron diferencias significativas en los valores de PCT entre pacientes con y sin bacteremia. De manera similar, Reyes Mondragón y cols.⁴⁶ también encontraron una AUC significativa de la PCT para predecir choque séptico en pacientes pediátricos con fiebre y neutropenia y neoplasias hematológicas. Así mismo, Giamarellou y cols. encontraron que en pacientes pediátricos con FN la PCT fue un predictor significativo de bacteremia⁴⁹.

Además, identificamos dos puntos de corte adecuados en nuestro estudio para predecir sepsis; uno de 0.45 ng/mL que tiene una buena sensibilidad y especificidad (81.3% y 72.3%, respectivamente) y otro a 2 ng/mL que mostró una

sensibilidad regular pero una especificidad perfecta (50% de sensibilidad y 100% de especificidad). Por lo que, para iniciar antibioterapia debería utilizarse un punto de corte bajo (0.45 ng/mL) y para descartar la sepsis uno más alto (2 ng/mL). Reyes Mondragón por su parte encontraron que un punto de corte de 0.45 fue el mejor para predecir choque séptico, aunque no pudimos acceder al texto completo de su estudio para compararlo con nuestros resultados⁴⁶. Aunque, en comparación con el estudio de Giamarellou y cols. la PCT mostró mejor desempeño en el nuestro, ya que ellos reportaron una sensibilidad y especificidad de 44.2% y 64.3%, respectivamente para bacteremia en concentraciones superiores a 1 ng/mL y de 83.3% y 100%, respectivamente para sepsis severa en pacientes con FN⁴⁹. En el estudio de Rangel en pacientes pediátricos (con y sin patología neoplásica) se encontró sensibilidad y especificidad de 76.9% y 46.2% para diagnóstico de sepsis a 0.5 ng/mL y sensibilidad y especificidad de 76.9% y 46.2% para diagnóstico de sepsis a concentraciones >2 ng/mL⁴⁷. Por lo que, los resultados encontrados en nuestro estudio apoyan a la utilidad de la PCT para predecir sepsis en pacientes pediátricos con FN por quimioterapia con un buen desempeño. Y además, los valores de PCT fueron predictores independientes de sepsis, aún tras ajustar para neutrófilos, temperatura al ingreso y edad en la regresión logística binaria.

Finalmente, el desempeño de la PCT para predecir mortalidad fue muy bueno a >0.45 ng/mL ya que mostró una sensibilidad de 44% aunque una especificidad de 44%. Mientras que, valores superiores a 2 ng/mL tuvieron una especificidad perfecta (100%) por lo que pueden ayudar a descartar mortalidad en los pacientes con FN. Sin embargo, fueron las concentraciones de PCT en la segunda medición las de mejor AUC para predicción de mortalidad. No obstante, al estimar si la PCT fue un predictor independiente de mortalidad, mediante la regresión logística binaria, no se encontró que fuera un predictor independiente. Por lo que, es evidente que existen diversos otros factores posiblemente asociados a mortalidad que deben tomarse en cuenta para estimar la probabilidad de muerte en los pacientes con FN inducida por quimioterapia. Nuestros hallazgos coinciden

parcialmente con lo reportado con Reyes Mondragón y cols. quienes reportaron que niveles >0.45 fueron capaces de predecir mortalidad⁴⁶. Aunque, en otros estudios como el de Giamarellou y cols. no reportaron si la PCT fue útil para predecir mortalidad⁴⁹. Por lo que, nuestros hallazgos sugieren alguna utilidad de la PCT para predecir mortalidad, pero con menos precisión que para predecir sepsis.

CONCLUSIONES

La PCT fue significativamente mayor en pacientes con sepsis que sin sepsis, y en pacientes fallecidos que sobrevivientes. Su capacidad para predecir sepsis es moderada, significativa e independiente. A puntos de corte bajos (0.45 ng/mL) tiene mejor sensibilidad pero especificidad no tan alta y a puntos de corte mayores (2.0 ng/mL) tiene menor sensibilidad pero una especificidad de 100% para descartar sepsis y mortalidad. En nuestro estudio la PCT fue predictor para sepsis y mortalidad en pacientes con leucemia en fase de IR con FN. La muestra fue pequeña y el estudio retrospectivo, se abre una línea de investigación.

En pacientes pediátricos con FN, asociada a quimioterapia para LMA y LLA, se recomienda utilizar la PCT para predecir sepsis y mortalidad con un punto de corte de 0.45 para decidir quién debe recibir antibióticoterapia y de 2.0 ng/mL para descartar sepsis y mortalidad.

REFERENCIAS

1. Puckett Y, Chan O. Acute Lymphocytic Leukemia. [Updated 2021 Apr 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459149/>.
2. Roberts KG. Genetics and prognosis of ALL in children vs adults. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2018;2018(1):137-145. doi:10.1182/asheducation-2018.1.137
3. Jain T, Litzow MR. No free rides: management of toxicities of novel immunotherapies in ALL, including financial. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2018;2018(1):25-34. doi:10.1182/asheducation-2018.1.25
4. Dinner S, Liedtke M. Antibody-based therapies in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2018;2018(1):9-15. doi:10.1182/asheducation-2018.1.9
5. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J*. 2017;7(6):e577-e577. doi:10.1038/bcj.2017.53
6. Paul S, Kantarjian H, Jabbour EJ. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(11):1645-1666. doi:<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.09.010>
7. Jabbour E, O'Brien S, Konopleva M, Kantarjian H. New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2015;121(15):2517-2528. doi:<https://doi.org/10.1002/cncr.29383>
8. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®): Patient Version. 2020 Dec 10. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65947/>.
9. Balli S, Sharan S. Physiology, Fever. [Updated 2020 Sep 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562334/>.
10. Schwartzberg LS. Neutropenia: Etiology and Pathogenesis. *Clin*

Cornerstone. 2006;8:S5-S11. doi:[https://doi.org/10.1016/S1098-3597\(06\)80053-0](https://doi.org/10.1016/S1098-3597(06)80053-0)

11. Prajitha N, Athira SS, Mohanan P V. Pyrogens, a polypeptide produces fever by metabolic changes in hypothalamus: Mechanisms and detections. *Immunol Lett*. 2018;204:38-46. doi:<https://doi.org/10.1016/j.imlet.2018.10.006>
12. Bernheim HA, Block LH, Atkins E. Fever: Pathogenesis, Pathophysiology, and Purpose. *Ann Intern Med*. 1979;91(2):261-270. doi:10.7326/0003-4819-91-2-261
13. Conti B, Tabarean I, Andrei C, Bartfai T. Cytokines and fever. *Front Biosci*. 2004;9(12):1433-1449.
14. Coceani F, Akarsu ES. Prostaglandin E2 in the Pathogenesis of Fever: An Update. *Ann N Y Acad Sci*. 1998;856(1):76-82. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb08315.x>
15. Aronoff DM, Neilson EG. Antipyretics: mechanisms of action and clinical use in fever suppression. *Am J Med*. 2001;111(4):304-315. doi:10.1016/S0002-9343(01)00834-8
16. Justiz Vaillant A, Zito P. Neutropenia. [Updated 2020 Dec 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507702/>.
17. Bohn G, Welte K, Klein C. Severe congenital neutropenia: new genes explain an old disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19(6).
18. Nargund AR, Madhumathi DS, Premalatha CS, Rao CR, Appaji L, Lakshmidevi V. Accelerated Phase of Chediak Higashi Syndrome Mimicking Lymphoma—A Case Report. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010;32(6).
19. Sullivan JE, Farrar HC. Fever and antipyretic use in children. Section on clinical pharmacology and therapeutics; committee on drugs. *Pediatrics*. 2011;127(3):580-587.
20. Mahadevan S V, Garmel GM. *An Introduction to Clinical Emergency Medicine*. Cambridge university press; 2012.
21. Hsieh MM, Everhart JE, Byrd-Holt DD, Tisdale JF, Rodgers GP. Prevalence

- of neutropenia in the US population: age, sex, smoking status, and ethnic differences. *Ann Intern Med.* 2007;146(7):486-492.
22. Weycker D, Barron R, Kartashov A, Legg J, Lyman GH. Incidence, treatment, and consequences of chemotherapy-induced febrile neutropenia in the inpatient and outpatient settings. *J Oncol Pharm Pract.* 2014;20(3):190-198.
 23. Jolis L, Carabantes F, Pernas S, et al. Incidence of chemotherapy-induced neutropenia and current practice of prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factors in cancer patients in Spain: a prospective, observational study. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2013;22(4):513-521.
 24. Bishop JF, Matthews JP, Young GA, et al. A Randomized Study of High-Dose Cytarabine in Induction in Acute Myeloid Leukemia. *Blood.* 1996;87(5):1710-1717. doi:<https://doi.org/10.1182/blood.V87.5.1710.1710>
 25. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, et al. A Five-Drug Remission Induction Regimen With Intensive Consolidation for Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 8811. *Blood.* 1995;85(8):2025-2037. doi:<https://doi.org/10.1182/blood.V85.8.2025.bloodjournal8582025>
 26. Hansen B-A, Wendelbo Ø, Bruserud Ø, Hemsing AL, Mosevoll KA, Reikvam H. Febrile Neutropenia in Acute Leukemia. Epidemiology, Etiology, Pathophysiology and Treatment. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2020;12(1):e2020009-e2020009. doi:10.4084/MJHID.2020.009
 27. Lehrnbecher T, Foster C, Vázquez N, Mackall CL, Chanock SJ. Therapy-induced alterations in host defense in children receiving therapy for cancer. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1997;19(5):399-417.
 28. Fuentes L, Flores M, Iglesias A, et al. Características de la leucemia linfoblástica aguda y neutropenia febril en niños y adolescentes atendidos en un hospital de Guayaquil, Ecuador. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2018;35:272-278.
 29. Ahmed N, El-Mahallawy HA, Ahmed IA, Nassif S, El-Beshlawy A, El-Haddad A. Early hospital discharge versus continued hospitalization in febrile pediatric cancer patients with prolonged neutropenia: A randomized,

- prospective study. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49(6):786-792.
30. Karimi F, Ashrafi F, Moghaddas A, Derakhshandeh A. Management of Febrile Neutropenia: A Description of Clinical and Microbiological Findings by Focusing on Risk Factors and Pitfalls. *J Res Pharm Pract*. 2018;7(3):147-156. doi:10.4103/jrpp.JRPP_18_16
 31. Torres-Flores J, Espinoza-Zamora R, Garcia-Mendez J, Cervera-Ceballos E, Sosa-Espinoza A, Zapata-Canto N. Treatment-Related Mortality From Infectious Complications in an Acute Leukemia Clinic. *J Hematol*. 2020;9(4):123.
 32. Rendón-García H, Covarrubias-Espinoza G, Noriega-Acuña B. Criterios de alto riesgo en neutropenia febril de niños con leucemia aguda linfoblástica. *Boletín Clínico Hosp Infant del Estado Son*. 2013;30(1):2-7.
 33. Davies J. Procalcitonin. *J Clin Pathol*. 2015;68(9):675 LP - 679. doi:10.1136/jclinpath-2014-202807
 34. Becker KL, Nylén ES, White JC, Muller B, Snider Jr RH. Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(4):1512-1525.
 35. Christ-Carin M. Procalcitonin in bacterial infections-hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly*. 2005;135(3132).
 36. Gilbert DN. Use of plasma procalcitonin levels as an adjunct to clinical microbiology. *J Clin Microbiol*. 2010;48(7):2325-2329. doi:10.1128/JCM.00655-10
 37. Maruna P, Nedelnikova K, Gurlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res*. 2000;49:S57-S62.
 38. Linscheid P, Seboek D, Schaer DJ, Zulewski H, Keller U, Müller B. Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes. *Crit Care Med*. 2004;32(8):1715-1721.
 39. Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(6):1605-1608.

40. Gregoriano C, Heilmann E, Molitor A, Schuetz P. Role of procalcitonin use in the management of sepsis. *J Thorac Dis.* 2020;12(Suppl 1):S5-S15. doi:10.21037/jtd.2019.11.63
41. Lippi G, Sanchis-Gomar F. Procalcitonin in inflammatory bowel disease: Drawbacks and opportunities. *World J Gastroenterol.* 2017;23(47):8283-8290. doi:10.3748/wjg.v23.i47.8283
42. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med.* 2011;9:107. doi:10.1186/1741-7015-9-107
43. Riedel S, Melendez JH, An AT, Rosenbaum JE, Zenilman JM. Procalcitonin as a Marker for the Detection of Bacteremia and Sepsis in the Emergency Department. *Am J Clin Pathol.* 2011;135(2):182-189. doi:10.1309/AJCP1MFYINQLECV2
44. Cleland D, Eranki A. Procalcitonin. [Updated 2020 Sep 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539794/>.
45. Lissot E, Hernández M. Procalcitonina en pacientes con neutropenia y fiebre secundarias a quimioterapia. *Med Interna (Bucur).* 2010;26(2).
46. Reyes Mondragón AL, Cantú-Rodríguez OG, Garza-Acosta AC, et al. Performance of serum procalcitonin as a biochemical predictor of death in hematology patients with febrile neutropenia. *Blood Cells, Mol Dis.* 2021;90:102586. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bcnd.2021.102586>
47. González-Rangel D, Camacho-Moreno G, Quintero-Guevara O. Procalcitonina como marcador de sepsis en niños. *Rev la Fac Med.* 2016;64(2):215-221.
48. Tinoco E, Suárez MD, Wasbrum W, Salazar S, Mite S. Procalcitonina como biomarcador predictor de mortalidad. *Int J Health Sci (Qassim).* 2018;6(3):16-21.
49. Giamarellou H, Giamarellos-Bourboulis EJ, Repoussis P, et al. Potential use of procalcitonin as a diagnostic criterion in febrile neutropenia: experience from a multicentre study. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10(7):628-633.

doi:<https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2004.00883.x>

50. Logan C, Koura D, Taplitz R. Updates in infection risk and management in acute leukemia. *Hematol (United States)*. 2020;20(1):135-139. doi:10.1182/HEMATOLOGY.2020000098
51. Kara SS, Tezer H, Polat M, et al. Risk factors for bacteremia in children with febrile neutropenia. *Turkish J Med Sci*. 2019;49(4):1198-1205. doi:10.3906/sag-1901-90
52. Halder R, Seth T, Chaturvedi PK, et al. Comparison of CRP and procalcitonin for etiological diagnosis of fever during febrile neutropenia in hematology patients- an experience from a tertiary care center in Northern India. *Blood Cells, Mol Dis*. 2020;84. doi:10.1016/j.bcmed.2020.102445
53. Ruggiero A, Pocino K, Catalano M, et al. Serum biomarkers for sepsis in children with febrile neutropenia and cancer. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2019;33(3):999-1004.
54. Kaplan JA. Leukemia in Children. *Pediatr Rev*. 2019;40(7):319 LP - 331. doi:10.1542/pir.2018-0192
55. Kiem Hao T, Van Ha C, Huu Son N, Nhu Hiep P. Long-term outcome of childhood acute myeloid leukemia: A 10-year retrospective cohort study. *Pediatr Rep*. 2020;12(1):8486. doi:10.4081/pr.2020.8486
56. Santoyo-Sánchez A, Ramos-Peñafiel CO, Saavedra-González A, et al. [The age and sex frequencies of patients with leukemia seen in two reference centers in the metropolitan area of Mexico City]. *Gac Med Mex*. 2017;153(1):44-48.
57. Dale DC, Crawford J, Klippel Z, et al. A systematic literature review of the efficacy, effectiveness, and safety of filgrastim. *Support care cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2018;26(1):7-20. doi:10.1007/s00520-017-3854-x
58. Kochanek M, Schalk E, von Bergwelt-Baildon M, et al. Management of sepsis in neutropenic cancer patients: 2018 guidelines from the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) and Intensive Care Working Party (iCHOP) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann*

Hematol. 2019;98(5):1051-1069. doi:10.1007/s00277-019-03622-0

59. Robinson JO, Lamoth F, Bally F, Knaup M, Calandra T, Marchetti O. Monitoring procalcitonin in febrile neutropenia: what is its utility for initial diagnosis of infection and reassessment in persistent fever? *PLoS One.* 2011;6(4):e18886-e18886. doi:10.1371/journal.pone.0018886

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO



“Valores de procalcitonina como marcador diagnóstico y pronóstico de sepsis en pacientes pediátricos con Leucemia en fase de inducción a la remisión con Fiebre y Neutropenia”

Iniciales: _____ **No. Expediente:** _____

Edad: _____ años **Sexo:** () Masculino () Femenino

Antecedentes de trasplante () Sí () No	Ingreso a UCI () Sí () No
Días desde inicio de quimioterapia _____ días	Sepsis () Sí () No
Temperatura _____ °C	Estancia hospitalaria _____ días
Conteo de neutrófilos _____ cel/mL	Mortalidad () Sí () No
Procalcitonina _____ ng/mL	