

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE MEDICINA



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR EDUARDO LICEAGA”

**VALORES DE PROCALCITONINA COMO INDICADOR DE SEPSIS
BACTERIANA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON NEUTROPENIA Y FIEBRE
POST QUIMIOTERAPIA**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

ANA ERIKA RIVERA ESCOBEDO

DIRECTOR DE TESIS:

M.C. MARÍA DEL CARMEN ESPINOSA SOTERO

MÉDICO ADSCRITO A PEDIATRÍA

DRA. ROSANA HUERTA ALBARRÁN

MÉDICO ADSCRITO A PEDIATRÍA



CIUDAD DE MÉXICO 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. CARLOS FERNANDO MOSQUEIRA MONDRAGÓN
JEFE DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”

DRA. MARÍA TERESA CHAVARRÍA JIMÉNEZ
COORDINADORA DE EDUCACIÓN MÉDICA, SERVICIO DE PEDIATRÍA,
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”

DRA. MARÍA DEL CARMEN ESPINOSA SOTERO
COORDINADORA DE TESIS, MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE
PEDIATRÍA, HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”

DRA. ROSANA HUERTA ALBARRÁN
COORDINADORA DE TESIS, MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE
PEDIATRÍA, HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”

AGRADECIMIENTOS

A mi manada, por enseñarme que no existe un camino, que se hace camino al andar. Por acompañarme a cada paso, sostenerme, levantarme e impulsarme; por formarme y fortalecerme.

Por creer en mí, incluso más allá de lo que yo pudiese creer.

Pá, gracias por enseñarme que el saber que dos más dos son cuatro no es lo importante, por ti aprendí a mantener la mente fría aunque el corazón este caliente.

Má, gracias por estar 24/7, ser mi confidente de vida, apoyarme en todo y contra todos cuando más lo necesito.

Flaca, gracias por ser mi hakuna matata, porque de ti aprendí a disfrutar las cosas simples, a ser perseverante y extrovertida, tú eres mi magadodo.

A mi hermosa familia muégano, a esos amigos que se volvieron hermanos y a ti peque por ser mi amigo “más mejor” y complemento desde hace ya tantas lunas.

Gracias a mi madre putativa infectológica, tutora y amiga por brindarme tanto, gracias por pulir este diamante en bruto,

Doctora Huerta muchas gracias por ser el abrazo cálido y las palabras de aliento que invitan a no rendirse y continuar.

A todos ustedes..... Gracias.

ÍNDICE

Resumen.....	5
Antecedentes.....	7
Planteamiento del problema.....	10
- Justificación.....	11
- Hipótesis.....	11
- Objetivos.....	11
Metodología.....	12
- Tipo y diseño de estudio.....	11
- Población y tamaño de muestra.....	12
- Cálculo de tamaño de muestra.....	13
- Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	13
- Variables.....	14
- Análisis estadístico.....	16
- Procedimiento.....	17
- Flujograma.....	18
Cronograma de actividades.....	19
Aspectos éticos y de bioseguridad.....	19
Relevancia y expectativas.....	20
Recursos disponibles (Humanos, materiales y financieros).....	20
Recursos necesarios.....	20
Resultados.....	21
Discusión	34
Conclusiones	35
Bibliografía.....	36
Anexos.....	39

VALORES DE PROCALCITONINA COMO INDICADOR DE SEPSIS BACTERIANA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON NEUTROPENIA Y FIEBRE POST QUIMIOTERAPIA.

RESUMEN

ANTECEDENTES: La neutropenia y fiebre o neutropenia febril (NF) es la complicación potencialmente mortal más frecuente de la quimioterapia en población pediátrica. Se estima que hasta la mitad de estos pacientes desarrollarán, al menos, un episodio de NF en el transcurso de su tratamiento. Pese a que la mortalidad por NF ha disminuido constantemente en los últimos años, esta permanece significativa, principalmente por el desarrollo de sepsis. No obstante, los cultivos y el examen clínico actuales fallan en detectar a los agentes patógenos o focos infecciosos entre un 30 y 60 % de los episodios de NF. La procalcitonina (PCT), la prohormona de la calcitonina, es producida excesivamente durante el curso de una infección sistémica en respuesta a toxinas microbianas circulantes o de mediadores inflamatorios del hospedero. A pesar de que esta ha demostrado ser un buen biomarcador de infecciones sistémicas tempranas, la definición de los valores de corte estándar como indicadores de sepsis, en pacientes pediátricos con NF posterior a la quimioterapia, continúan sin ser completamente definidos.

OBJETIVO: Determinar los valores séricos de PCT en el grupo de pacientes con sepsis bacteriana (casos) y sin sepsis (controles) en pacientes pediátricos con NF posterior a la aplicación de quimioterapia.

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

RESULTADOS: Se incluyeron en total 67 casos obtenidos de pacientes con fiebre y neutropenia post quimioterapia, 18 del sexo masculino y 7 del sexo femenino, entre los 2- 17 años de edad cumplidos, se encontró que 27 cumplían con criterios de sepsis reportando niveles de procalcitonina entre 0.07 – 100 ng/dl, de los 40 controles los niveles de procalcitonina se mantuvieron entre 0.05 – 2.3 ng/dl. Dentro de los casos 21 pacientes presentaron procalcitonina mayor a 2 ng/dl (77.7%) y 6 pacientes presentaron procalcitonina menor a 2 ng/dl (22.2%), lo cual es

consistente con lo encontrado con la literatura. Se realizó la curva ROC para determinar la magnitud del efecto, la *LR*, la sensibilidad y la especificidad del punto de corte establecido de PCT y dos desviaciones estándar, por medio de una curva característica operativa del receptor (ROC), que predice un riesgo temprano de sepsis bacteriana en pacientes pediátricos con NF posterior a la aplicación de quimioterapia, la cual no alcanza eficiencia estadísticamente significativa para sacar un punto de corte debido al número de casos.

CONCLUSIONES: La hipótesis es aceptada, ya que los valores de Procalcitonina son mayores en los pacientes con sepsis en comparación con nuestros controles. Debido al número de casos no se alcanza eficiencia estadísticamente significativa que permita realizar la curva roc, por lo que se tomó un punto de corte de la literatura. La fase con mayor riesgo de sepsis es la inducción a la remisión en pacientes con leucemia. Se determinó que el valor de procalcitonina mayor de 2 ng/dl es el punto de corte para descartar un proceso infeccioso activo en nuestros pacientes. Los valores mayores a 2ng/dl predicen el riesgo temprano de sepsis en pacientes con neutropenia y fiebre posterior a la aplicación de quimioterapia, por lo cual se sugiere al tener dichos valores y datos compatibles con sepsis iniciar tratamiento antibiótico temprano para disminuir la mortalidad por sepsis en este grupo de pacientes.

Palabras clave: procalcitonina, sepsis bacteriana, neutropenia y fiebre, quimioterapia, pediatría.

VALORES DE PROCALCITONINA COMO INDICADOR DE SEPSIS BACTERIANA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON NEUTROPENIA Y FIEBRE POST QUIMIOTERAPIA.

1. ANTECEDENTES

Neutropenia y fiebre

La neutropenia y fiebre o neutropenia febril (NF) es la complicación potencialmente mortal más frecuente de la quimioterapia en población pediátrica (1). Se estima que hasta la mitad de estos pacientes desarrollarán, al menos, un episodio de NF en el transcurso de su tratamiento (2). Asimismo, en el 20 % de los pacientes con NF se documentará el diagnóstico microbiológico de sepsis (3). De acuerdo con la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos (*Infectious Diseases Society of America*, IDSA), la neutropenia se define como un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) <500 células/mm³ o $<1,000$ células/mm³ cuando existe un descenso anticipado a <500 células/mm³ dentro de las próximas 48 horas (4). Otras guías y consensos, como los de la Sociedad Europea de Oncología Médica (*European Society for Medical Oncology*, ESMO) o de la *National Comprehensive Cancer Network*, definen el RAN de $<1,000$ células/mm³ o <500 células/mm³ como neutropenia moderada o grave, respectivamente, con implicaciones pronósticas (5,6). La IDSA describe la fiebre como una sola temperatura oral o timpánica ≥ 38.3 °C o ≥ 38 °C durante al menos una hora (4). La ESMO la define como una temperatura oral >38.5 °C o dos mediciones consecutivas >38 °C dentro de las siguientes dos horas (5). Aunque la medición rectal refleja con mayor precisión la temperatura corporal central, el riesgo teórico de translocación bacteriana durante el procedimiento de inserción del termómetro en el ano (especialmente en pacientes con mucositis) la vuelve una contraindicación (7,8). Para reducir el riesgo de desarrollar NF durante la quimioterapia se han desarrollado diferentes medidas profilácticas, v. gr. los antibióticos profilácticos y el uso del factor estimulante de colonias de granulocitos (2). La terapia estándar actual para la NF incluye estratificación de los pacientes, hospitalización de emergencia y administración empírica de antibióticos intravenosos de amplio espectro. Este enfoque ha reducido

la mortalidad por NF de alrededor del 30 % en la década de 1970, a alrededor del 1 – 5 % a partir de finales de la década de 1990 en países desarrollados (3,9).

Los neutrófilos proporcionan una protección central contra una multitud de patógenos bacterianos y fúngicos. Por lo tanto, la neutropenia, independientemente de su etiología, resulta en una mayor frecuencia y gravedad de las infecciones causadas por estos organismos (10). La neutropenia puede ser el resultado de una lesión en la médula ósea, como consecuencia del cáncer *per se*, de la quimioterapia, de otros procesos de enfermedades subyacentes o como la suma de los eventos anteriores. El daño a las barreras del hospedero por el cáncer o la quimioterapia puede conducir a una invasión microbiana, traducándose en sepsis (11).

No obstante, dada la respuesta inflamatoria sostenida con fiebre que resulta de la lesión de las barreras mucosas o de la médula ósea (12), no siempre está claro si una infección es la causa subyacente. Por lo tanto, la etiología infecciosa no se determinará en la mayoría de los casos y las infecciones documentadas clínicamente ocurren en solamente en un 30 % de los episodios, con una proporción aún menor de aquellos con documentación microbiológica (4).

El uso intensivo de diversos agentes antimicrobianos, con múltiples mecanismos de acción, espectros y efectos secundarios, tiene importantes implicaciones negativas: los costos por la prescripción de los antibióticos y la hospitalización, la promoción de la resistencia bacteriana, el riesgo de infecciones nosocomiales y, finalmente, la calidad de vida de los pacientes y sus familias durante la hospitalización (1,10). Por estas razones, se necesita un marcador específico y sensible confiable, independiente del RAN y la enfermedad subyacente, para el diagnóstico temprano de infecciones en la NF (13).

Procalcitonina

La procalcitonina (PCT), la molécula precursora de la calcitonina es un péptido de 116 aminoácidos sin una propiedad hormonal reconocida. Sus concentraciones séricas son bajas o imposibles de cuantificar en individuos sanos (<20 pg/mL) (14). El gen *CALC-I* se expresa principalmente en las células C de la tiroides, produciendo preprocalcitonina. Esta es escindida para producir PCT y finalmente calcitonina. No obstante, a las pocas horas de una infección bacteriana o fúngica,

se liberan citocinas proinflamatorias, como IL-1 β , IL-6 y TNF- α , las cuales estimulan la expresión de *CALC-I*, principalmente en sitios extratiroideos, como las glándulas suprarrenales, el bazo, la médula espinal, el cerebro, el hígado, el páncreas, el colon, el pulmón, el tejido adiposo, las gónadas y el estómago en individuos con sepsis, lo que explica el aumento exponencial en el suero de la PCT. Las concentraciones de PCT aumentan dramáticamente dentro de las 4 h posteriores del estímulo bacteriano o fúngico y pueden llegar a >100,000 veces en 24 h después de la infección. Tras la resolución de esta última, las concentraciones séricas de PCT disminuyen, pero pueden tardar 2 semanas en volver a sus parámetros de referencia. La vida media de PCT es de 24 h, pero su mecanismo de eliminación no está completamente determinado (15). Aunque la función precisa de la PCT continúa siendo desconocida, esta desempeña un papel hipotético en el metabolismo del calcio, en la red de citocinas y en la modulación de la síntesis del óxido nítrico (13).

Sepsis

La sepsis pediátrica, definida como la presencia de dos o más criterios del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (anexo 2) (SRIS) en presencia de una infección confirmada o sospechada (16). Las concentraciones séricas de PCT son mayores en pacientes con infecciones bacterianas y fúngicas en comparación con las infecciones virales, además de que estas no aumentan en otros procesos inflamatorios. En población pediátrica con diagnóstico de malignidad, la sensibilidad y especificidad de la PCT para predecir la NF es del 90 % y 80.4 %, respectivamente (17). En un estudio que incluyó 48 episodios de NF en 27 pacientes, Hemming *et al.* encontraron que un valor de corte alto para la PCT (>2 ng/dL) se asoció fuertemente con un mayor riesgo de sepsis grave (razón de verosimilitud [*LR*]: 26 [IC del 95%: 3.5 - 190]) (18). Comparado contra la IL-6 y la proteína C reactiva (PCR), Wu *et al.* reportaron que la PCT tuvo la mejor *LR* positiva y puede usarse para confirmar el diagnóstico de infecciones bacterianas en pacientes con NF pediátricos (5.49 [IC del 95%: 4.04–7.45] para la PCT, 1.82 [IC del 95%: 1.42–2.33] para la PCR y 3.68 [IC del 95%: 2.41–5.60]) para IL-6). No obstante, la *LR* negativa general fue de 0.40 (IC del 95%: 0.31-0.51) para PCT, de 0.40 (IC del 95%: 0,26-0,61) para PCR y de 0.33 (IC del 95%: 0,23-0,46) para IL-6.

Por lo tanto, los autores no recomiendan una decisión médica para suspender los antibióticos basados solamente en la PCT(18). A pesar de lo anterior, no existe un modelo de predicción de riesgo validado internacionalmente y de aplicación general disponible en el entorno pediátrico que utilice la PCT como marcador diagnóstico; asimismo, la mayoría de los modelos tienen una sensibilidad inadecuada o no logran identificar un número clínicamente significativo de pacientes de bajo riesgo de sepsis (9,20). Por lo tanto, la definición de los valores de corte estándar y el diseño de los protocolos de tratamiento guiados por PCT aún no se han definido (16,21).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La sepsis pediátrica, definida como la presencia de dos o más criterios del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) en presencia de una infección confirmada o sospechada, en pacientes con NF puede ser difícil de diagnosticar, debido a su estado de inmunosupresión, ya sea por los efectos producidos de su enfermedad de base o por el manejo instaurado para la misma. Asimismo, la infección inadecuadamente tratada en la NF puede conducir rápidamente a un desenlace fatal, por lo que el diagnóstico temprano es crucial. La PCT, la prohormona de la calcitonina, es producida excesivamente durante el curso de una infección sistémica en respuesta a toxinas microbianas circulantes o de mediadores inflamatorios del hospedero. La PCT aumenta dentro de las 4 horas posteriores al inicio de los síntomas hasta alcanzar una concentración clínicamente relevante. La concentración sérica de la PCT aumenta en infecciones tales como meningitis y sepsis bacteriana y fúngica, y este aumento también existe en pacientes inmunocomprometidos. A pesar de que la PCT ha demostrado ser un buen biomarcador de infecciones sistémicas tempranas, la definición de los valores de corte estándar indicadores de sepsis bacteriana o ausencia de la misma, en pacientes pediátricos con NF posterior a la quimioterapia, continúan sin ser completamente definidos.

3. JUSTIFICACIÓN

A pesar de la existencia de importantes avances en su prevención y tratamiento, la NF se mantiene como una de las complicaciones más frecuentes y graves de la quimioterapia. Su presencia se traduce en una mayor morbilidad, en un uso excesivo de recursos sanitarios y compromete la eficacia del tratamiento de los agentes quimioterápicos, reduciendo la calidad de vida de los pacientes. Pese a que la mortalidad por NF ha disminuido constantemente en los últimos años, esta permanece significativa, principalmente por el desarrollo de sepsis bacteriana. No obstante, los cultivos y el examen clínico actuales fallan en detectar a los agentes patógenos o focos infecciosos entre un 30 y 60 % de los episodios de NF. Como las etiologías infecciosas y no infecciosas de la NF no se pueden diferenciar, todos los pacientes reciben una terapia antibacteriana empírica innecesariamente prolongada, lo cual suele generar repercusiones negativas graves. Por lo tanto, la inclusión de biomarcadores más sensibles y específicos, como la PCT, como indicador de sepsis bacteriana o ausencia de la misma en pacientes con NF sería de utilidad incluso en los casos donde no se cuente con la documentación microbiológica y clínica que evalúen el diagnóstico de sepsis bacteriana.

4. HIPÓTESIS

Si la PCT es un indicador de sepsis bacteriana en pacientes pediátricos con NF posterior a la aplicación de la quimioterapia, entonces sus valores serán mayores en el grupo de pacientes con sepsis bacteriana (casos) en comparación con los que no tienen sepsis (controles).

5. OBJETIVO GENERAL

Determinar los valores séricos de PCT en el grupo de pacientes con sepsis bacteriana (casos) y sin sepsis (controles), en pacientes pediátricos con NF posterior a la aplicación de quimioterapia.

a. Objetivos específicos

- i. Describir las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes pediátricos con NF posterior a la aplicación de quimioterapia.

- ii. Contrastar la media de las concentraciones séricas de PCT entre el grupo de pacientes con sepsis bacteriana (casos) y sin sepsis (controles).
- iii. Por medio de una regresión lineal de variable categórica, calcular el valor sérico de PCT que traduce una diferencia en la presencia de sepsis bacteriana entre los pacientes pediátricos con NF posterior a la aplicación de quimioterapia.
- iv. Determinar la magnitud del efecto, la *LR*, la sensibilidad y la especificidad del punto de corte establecido de PCT y dos desviaciones estándar, por medio de una curva característica operativa del receptor (ROC), que predice un riesgo temprano de sepsis bacteriana en pacientes pediátricos con NF posterior a la aplicación de quimioterapia.

6. METODOLOGÍA

a. Tipo y diseño de estudio

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

La recolección de la información se realizó a través de las libretas de ingreso del servicio de hemato-oncología pediatría y la revisión de los expedientes clínicos correspondientes para los grupos propuestos.

b. Población y tamaño de la muestra

El universo de trabajo consistió en la totalidad de los expedientes de pacientes internados en hemato-oncología pediatría, con diagnóstico de NF post quimioterapia, en el periodo comprendido del 1º de enero del 2017 al 31 de diciembre del 2018. A cada expediente se le asignó un número progresivo con base en el orden cronológico de su registro y se asignó al grupo correspondiente a los que cumplan los criterios de selección (casos: NF y sepsis bacteriana, controles: NF sin sepsis) hasta que se alcanzó el tamaño de la muestra que se describe en la siguiente sección.

c. Cálculo de tamaño de muestra

Se utilizará el programa Epi Info para el cálculo de muestra. En un estudio que incluyó 48 episodios de NF en 27 pacientes, Hemming *et al.* encontraron que un valor de corte alto para la PCT (>2 ng/dL) se asoció fuertemente con un mayor riesgo de sepsis grave (razón de verosimilitud [LR]: 26 [IC del 95%: 3.5 - 190]) (18). De acuerdo con Meidani *et al.* la proporción de pacientes con NF y sepsis por arriba de la concentración media de procalcitonina (28.65 ng/ml) de este grupo fue de 66.6 %, mientras que ningún paciente en el grupo control alcanzó esta concentración. Sin embargo, dada la población de estudio buscaremos el punto de corte en los niveles de procalcitonina con mayor sensibilidad reportada por los autores, que es de 6.025 ng/ml, donde 10.81% del grupo control (sin sepsis) presentó valores de procalcitonina por arriba de este valor (22). Con base en lo anterior, con una significancia del 5 %, una potencia estadística del 99 % y una relación 1:1 entre casos y controles.

Con lo que se obtiene a través del programa Epi info para cálculo de muestra para casos y controles (Fórmula de Fleiss) un total de 27 pacientes para cada grupo (casos y controles). Al ser un estudio retrospectivo no se esperan pérdidas y por ello no se ajusta la muestra.

d. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Inclusión (casos):

- Expedientes de pacientes entre 1 y 17 años ingresados al servicio de hematología pediátrica del 1º de enero del 2017 al 31 de diciembre del 2018.
- Expedientes de pacientes con diagnóstico de NF, de acuerdo con los criterios de la IDSA (7), posterior a la aplicación de quimioterapia (tiempo esperado de desarrollo de NF de acuerdo al esquema de quimioterapia)
- Expedientes de pacientes con serología para PCT dentro de las primeras 6 horas del ingreso hospitalario.
- Expedientes de pacientes con sepsis bacteriana (infección probada o sospechada con SRIS), definida por el *Pediatric Sepsis Consensus Congress* (16).

Inclusión (controles):

- Expedientes de pacientes entre 1 y 17 años ingresados al servicio de hemato-oncología pediátrica del 1º de enero del 2017 al 31 de diciembre del 2018
- Expedientes de pacientes con diagnóstico de NF, de acuerdo con los criterios de la IDSA (7), posterior a la aplicación de quimioterapia (tiempo esperado de desarrollo de NF de acuerdo al esquema de quimioterapia)
- Expedientes de pacientes con serología para PCT dentro de las primeras 6 horas del ingreso hospitalario.
- Expedientes de pacientes sin sepsis (infección probada o sospechada con SRIS), definida por el *Pediatric Sepsis Consensus Congress* (16).

Exclusión:

- Expedientes incompletos.
- Expedientes de pacientes con diagnósticos hemato-oncológicos en pediatría diferentes a cáncer.
- Expedientes de pacientes que recibieron terapia antimicrobiana empírica antes de la evaluación para sepsis bacteriana.
- Expedientes de pacientes que recibieron antimicótico.
- Expedientes de pacientes finados.
- Expedientes de pacientes que recibieron trasplante de médula ósea.

Eliminación:

- No requiere de criterios de eliminación ya que la información se obtendrá de expedientes.

e. Variables

Variable Independiente: Sepsis Bacteriana.

Variable Dependiente: Concentración sérica de PCT

Tabla de operacionalización de las variables

Variable	Definición conceptual	Unidad de Medición	Tipo de variable	Codificación
EDAD	Edad cronológica a partir del momento de la concepción hasta el momento de su diagnóstico de sepsis bacteriana.	Años	Cuantitativa discreta	No aplica
SEXO	Fenotipo masculino o femenino de la persona	Femenino Masculino	Cualitativa nominal dicotómica	Femenino: 0. Masculino: 1.
LUGAR DE ORIGEN	Sitio de nacimiento	Estados	Cualitativa nominal	No aplica
SEPSIS BACTERIANA	Presencia de datos de SRIS ante una infección sospechada o documentada.	Presente, ausente	Cualitativa nominal dicotómica	Ausente: 0. Presente: 1.

NEUTROPENIA	Recuento total de neutrófilos séricos	células/mm ³	Cuantitativa discreta	No aplica
ENFERMEDAD DE BASE	Tipo de cáncer que presenta el paciente.	Linfoma, leucemia, tumor sólido	Cualitativa nominal	Linfoma:0 leucemia: 1 tumor sólido: 2
PCT	Concentración sérica de PCT	Ng/dL	Cuantitativa discreta	No aplica
FASE DE LA QUIMIOTERAPIA	Intensidad del tratamiento, según el periodo del tratamiento.	Inducción, consolidación, mantenimiento.	Cualitativa nominal	Inducción: 0 consolidación: 1 mantenimiento: 2

f. Análisis estadístico

Se utilizará estadística descriptiva para los datos generales de los grupos de estudio y las características clínicas y sociodemográficas recabadas. Se empleará el porcentaje como medida de proporción para las variables categóricas

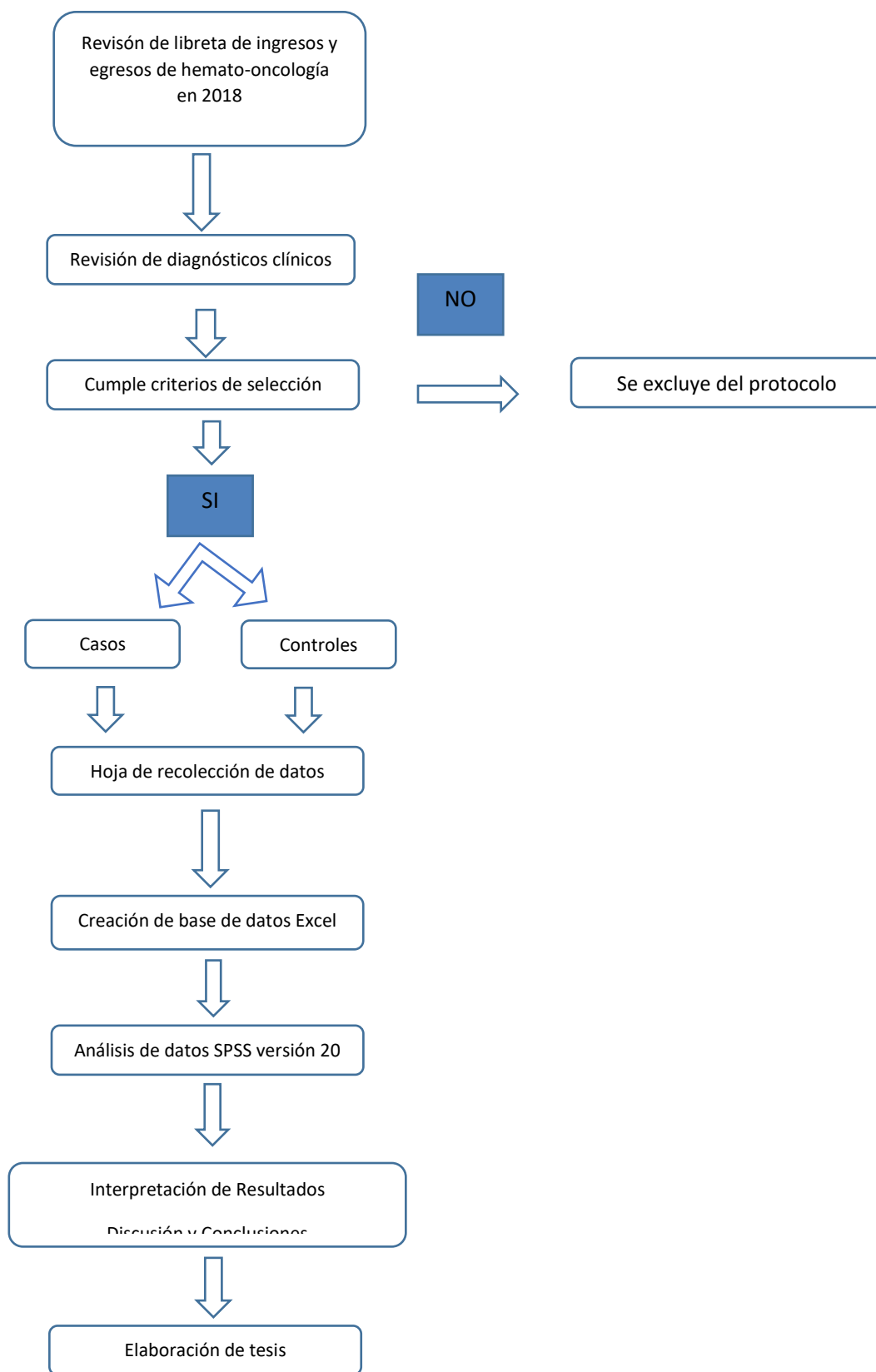
(cualitativas) y la media como la medida de tendencia central y la desviación estándar como medida de dispersión en las variables cuantitativas. El intervalo de confianza de 95 % será empleado como medida de variabilidad de la media. Se buscará la relación entre la presencia de sepsis bacteriana y la concentración sérica de PCT a través de un análisis de regresión lineal, se realizarán en las curvas ROC y mediante el cálculo de la sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos positivos y negativos y las tasas de probabilidad y eficiencia. El mejor corte de PCT se definirá sobre la base de la eficiencia calculada más alta. Las diferencias serán consideradas estadísticamente significativas para valores p menores a 0.05.

6.7 Procedimiento

Se revisarán las libretas de ingreso y egresos de la unidad de hemato-oncología pediátrica del 1^a de enero del 2017 al 31 de diciembre del 2018 y se contemplarán los expedientes de aquellos pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión para agruparlos en casos y controles.

Se recolectará la información en una hoja de recolección de datos para posterior elaboración de la hoja de cálculo de Microsoft® Excel® y se realizará el análisis estadístico descrito en la sección anterior con el programa IBM® SPSS® versión 20 para Windows® y con ello el análisis de datos, discusión y conclusiones.

Flujograma:



7. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	2018		2019						
	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul
Elaboración del marco teórico									
Redacción del resto del protocolo									
Solicitud de Registro a Comité de Protocolos Retrospectivos									
Aprobación del protocolo									
Recolección de datos*									
Análisis estadístico*									
Redacción de tesis*									

***Una vez aceptado el protocolo por Comité de protocolos Retrospectivos.**

8. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

De acuerdo con:

Código de Núremberg (1947), el código protege la integridad del sujeto de investigación, estableció condiciones para la conducta ética de la investigación en seres humanos, destacó su consentimiento voluntario para la investigación y prohíbe la investigación en seres humanos en aquellos casos en donde se supone a priori que ocurrirán daños irreversibles o la muerte del sujeto de experimentación.

Declaración Universal de los Derechos Humanos, donde dicta que nadie será sometido a tortura ni penas o tratos crueles, inhumanos degradantes, en particular, nadie será sometido sin su libre consentimiento a experimentos médicos o científicos.

Código de Helsinki (1964), formulado por la Asociación Médica Mundial, es el documento internacional fundamental en el campo de la ética de la investigación biomédica y ha influido en la legislación y códigos de conducta internacionales, regionales y nacionales, la cual, con su revisión del año 2000, establece pautas

éticas para los médicos involucrados en investigación biomédica, tanto clínica como no clínica.

Este estudio no representa un riesgo para la salud, al tratarse de un estudio retrolectivo. Por esto, la necesidad de obtención del consentimiento informado podría dispensarse, como establece la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, Capítulo I, Artículo 17, Categoría II. Los autores declaran no tener conflictos de intereses en la realización de este estudio y se comprometen a respetar la confidencialidad de los datos.

9. RELEVANCIA Y ESPECTATIVAS

El objetivo del presente trabajo en primer lugar es obtener el título de posgrado de la especialidad en Pediatría de la médico residente, dependiendo de los resultados, se podrían proponer la inclusión del valor sérico de PCT para la evaluación del riesgo de sepsis bacteriana. La magnitud de este efecto deberá ser evaluado en estudios longitudinales y prospectivos en poblaciones con características específicas y controladas.

10. RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)

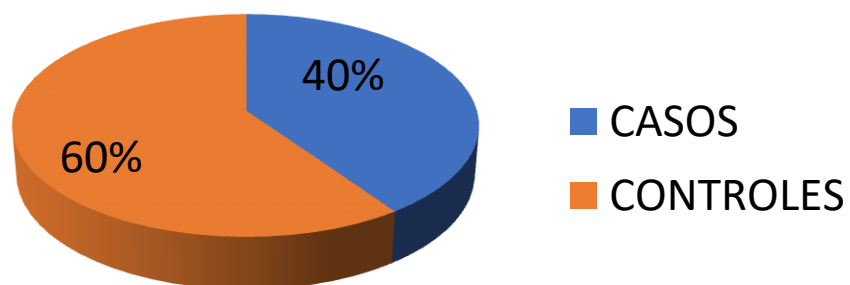
- Humanos: Investigador responsable, tutor de tesis y personal de archivo clínico del HGM.
- Materiales: Expedientes clínicos, material bibliográfico recopilado, hojas de recolección de datos, base de datos, papelería, computadora, impresora, paquetes para el análisis estadístico y material de oficina (varios)
- Financieros: Propios de la tesista.

11. RECURSOS NECESARIOS

Se requiere de autorización para la revisión de la libreta de ingresos y egresos, así como de los expedientes.

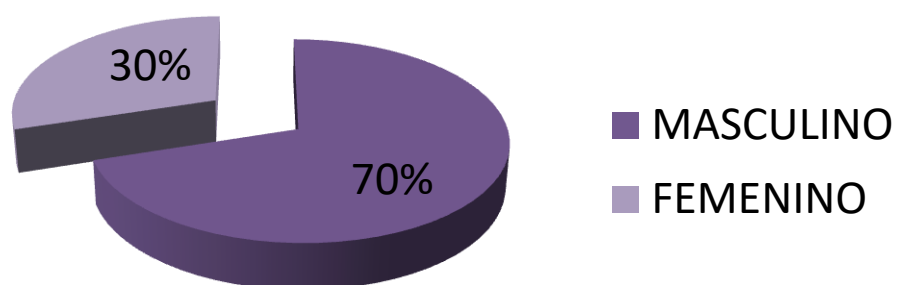
RESULTADOS

POBLACIÓN



Se recaban 27 casos (40%) y 40 controles (60%) dando un total de 67.

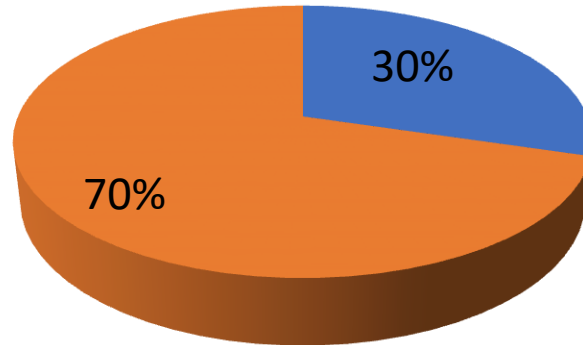
SEXO



Del total de casos 47 pacientes fueron del sexo masculino (70%) y 20 pacientes corresponden al sexo femenino (30%).

CASOS: SEXO

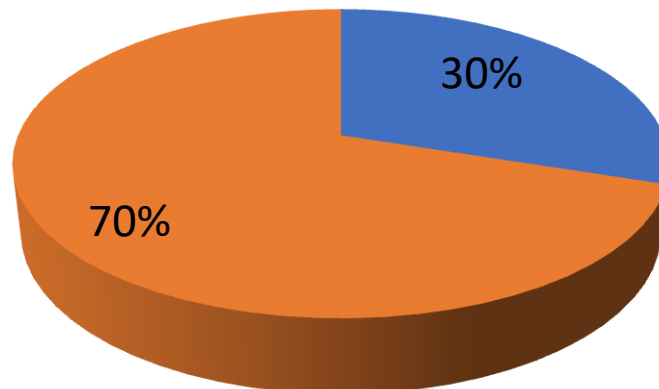
■ FEMENINO ■ MASCULINO



En los pacientes con fiebre y neutropenia que desarrollaron sepsis 8 casos corresponden al sexo femenino (30%) y 19 al sexo masculino (70%).

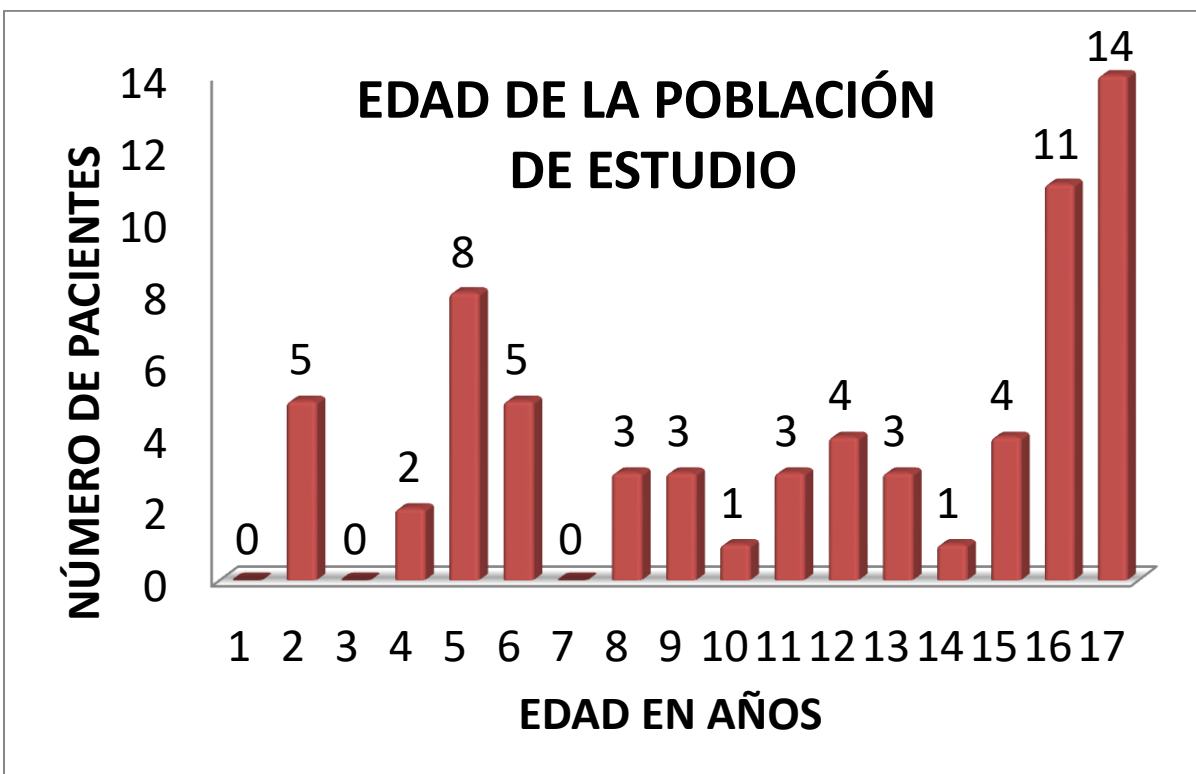
CONTROLES: SEXO

■ FEMENINO ■ MASCULINO

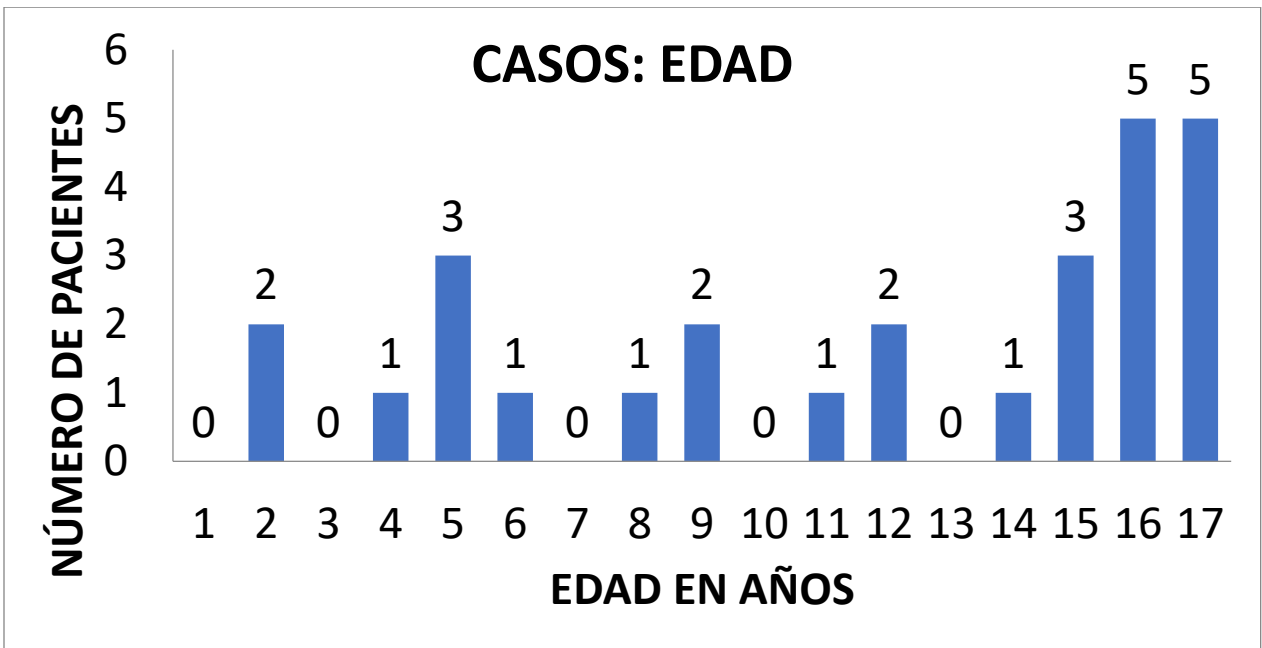


En los pacientes con fiebre y neutropenia que no presentaron datos de sepsis 12 casos corresponden al sexo femenino (30%) y 28 al sexo masculino (70%).

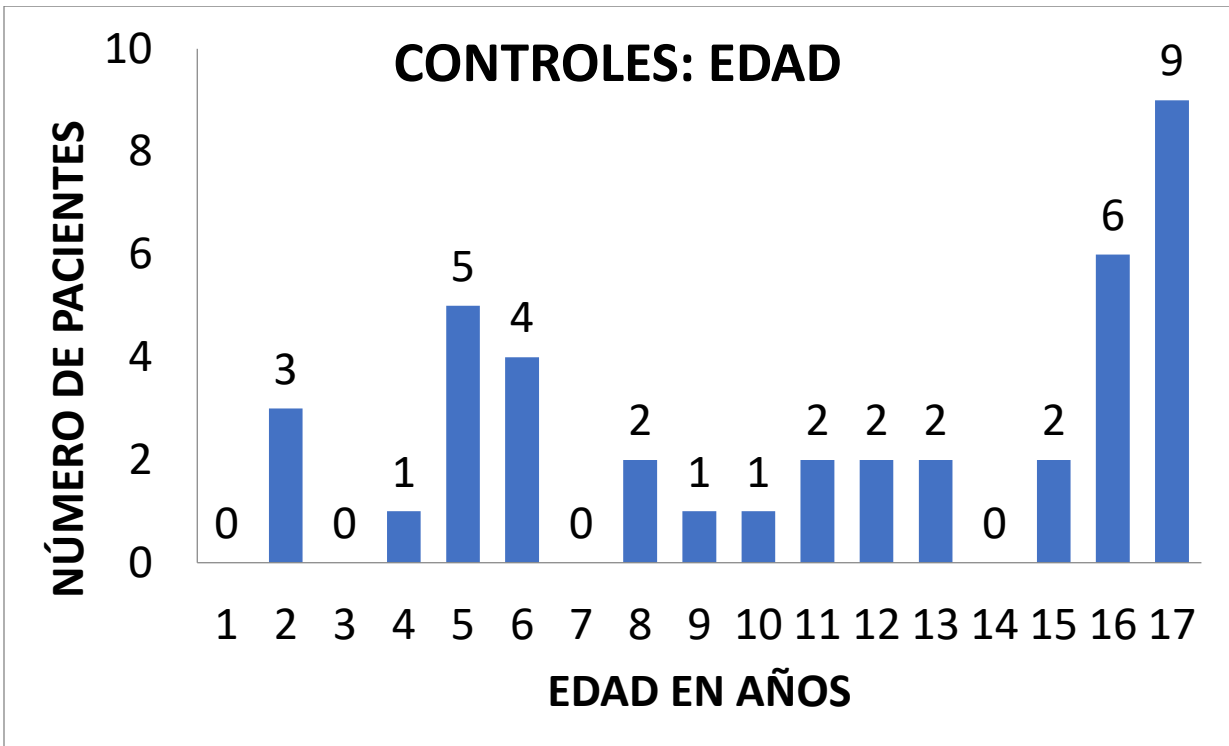
PACIENTES	MEDIA DE EDAD
POBLACIÓN TOTAL	11.2 AÑOS
CASOS	11.6 AÑOS
CONTROLES	11.1 AÑOS



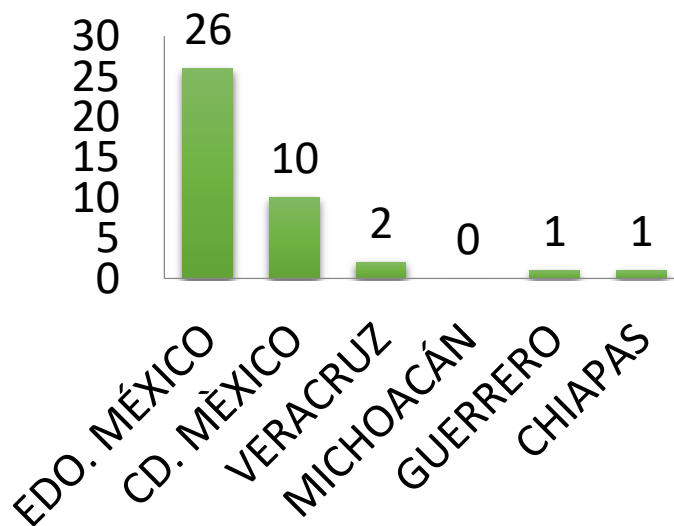
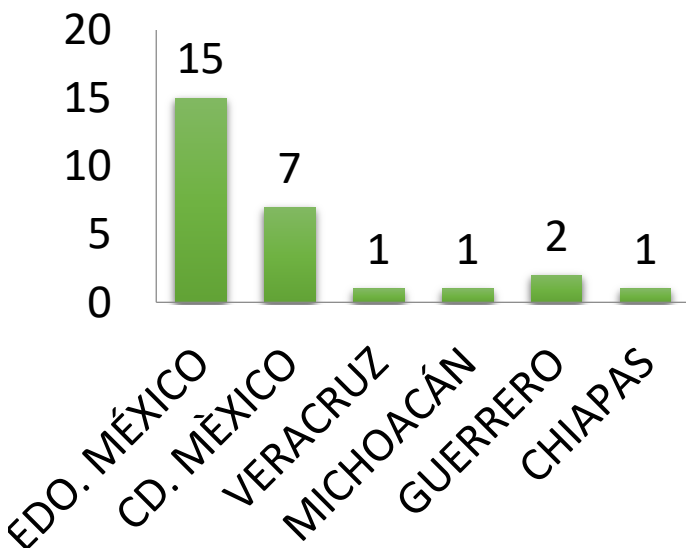
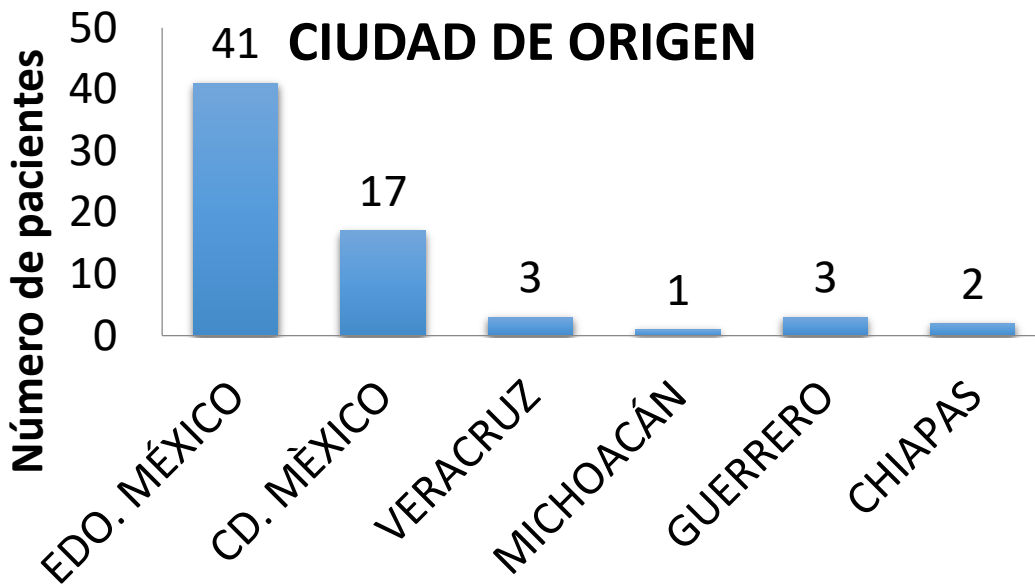
Las edades de los pacientes oscilan entre los 2 y los 17 años de edad, con mayor prevalencia de pacientes con 5 y 17 años; con una media de 11.2 años.



Dentro de los casos prevalecieron los pacientes con 16 y 17 años de edad, con una media de edad de 11.6 años.



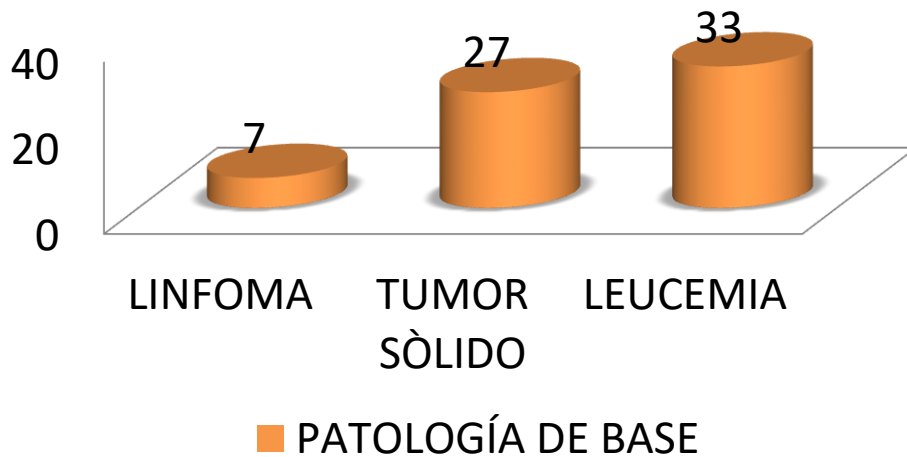
En los controles, la prevalencia de edad fue de 17 años, con una media de edad de 11.1 años.



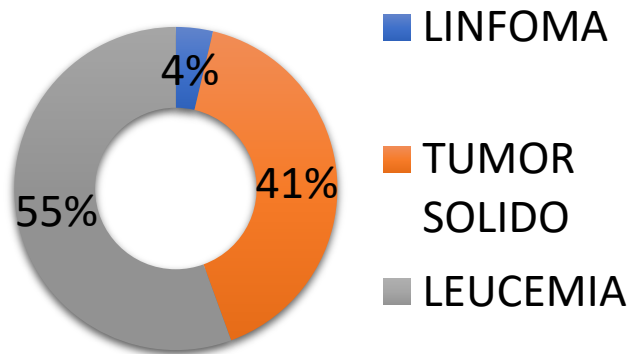
■ CASOS: CIUDAD DE ORIGEN
 ■ CONTROLES: CIUDAD DE ORIGEN

Los pacientes provenían de 6 entidades federativas de la República Mexicana: Estado de México (61.1%), Ciudad de México (25.3%), Veracruz (4.4%), Michoacán (1.4%), Guerrero (4.4%) y Chiapas (2.9%). La mayoría 61.19% eran originarios del Estado de México.

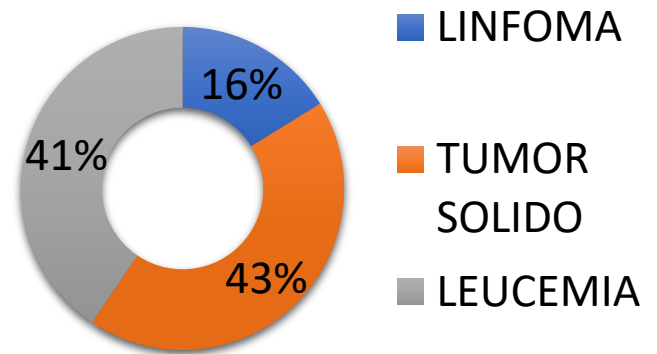
Tanto en los casos como en los controles la mayor prevalencia fue de pacientes provenientes del Estado de México, en los controles ningún paciente provenía de Michoacán.



CASOS: PATOLOGÍA DE BASE

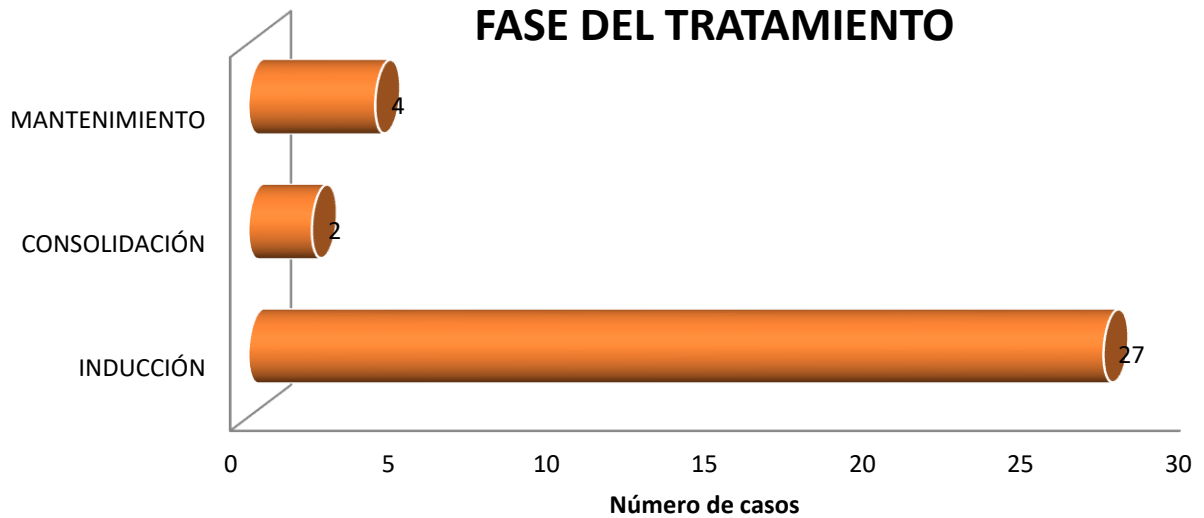


CONTROLES: PATOLOGÍA DE BASE

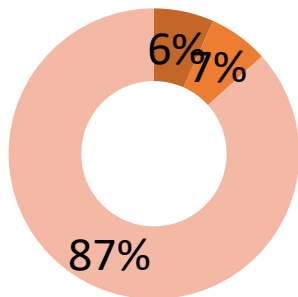


Dentro de los 67 casos, 33 contaban con diagnóstico de base leucemia (49.2%), 27 tumor sólido (40.2%) y 7 linfoma (10.4%).

Tanto en los casos como en los controles la patología de base más frecuente fue la leucemia en un 55% y 41% respectivamente.

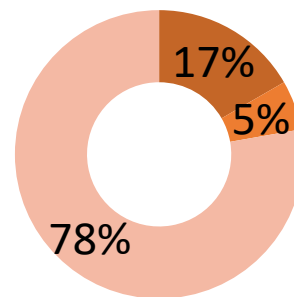


CASOS: FASE DEL TRATAMIENTO



- MANTENIMIENTO
- CONSOLIDACIÓN
- INDUCCIÓN

CASOS: FASE DEL TRATAMIENTO



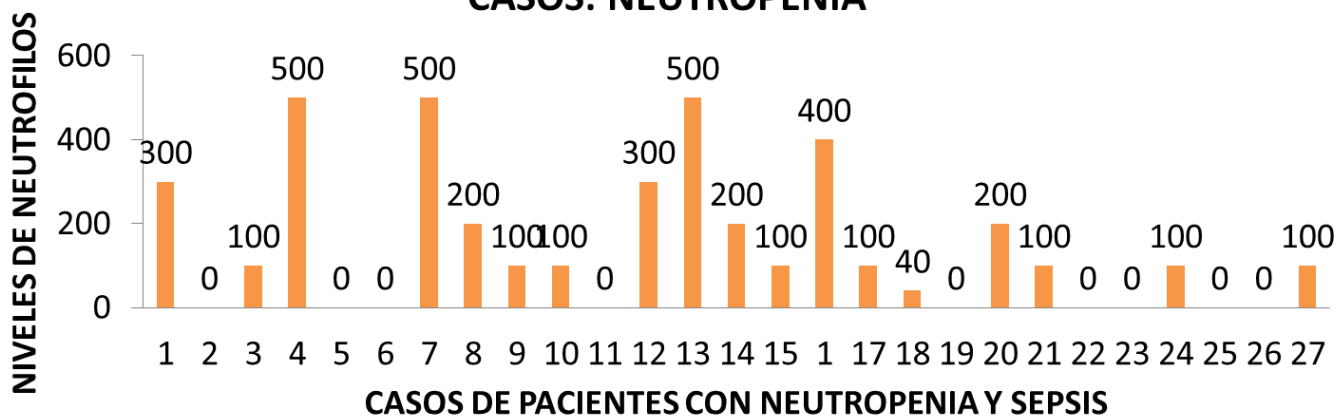
- MANTENIMIENTO
- CONSOLIDACIÓN
- INDUCCIÓN

En cuanto a la fase de tratamiento con quimioterapia de los pacientes con leucemia como diagnóstico de base, se encontraron 27 casos en inducción (81.8%), 2 casos en consolidación (6%) y 4 casos en mantenimiento (12.1%). En ambos grupos, casos y controles, la mayoría de la población con leucemia como patología de base se encontraba en inducción como fase del tratamiento.

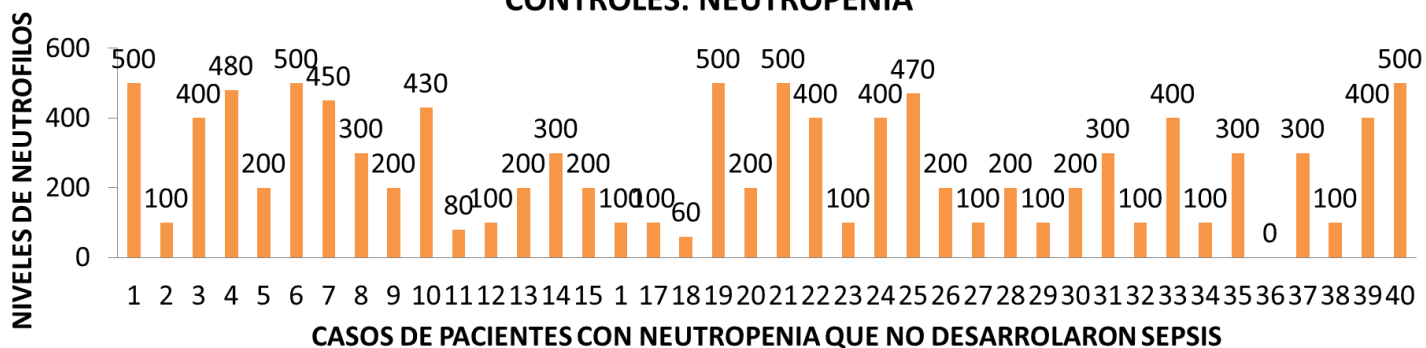
En los 67 casos los niveles de neutropenia se encontraron entre 0-500 neutrófilos; la media en el recuento de neutrófilos de la población es de 216.5 células/mm³.

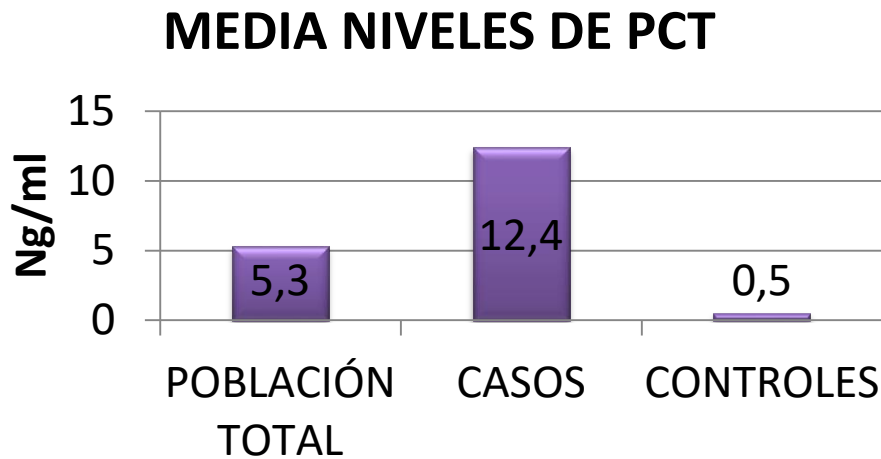
PACIENTES	MEDIA EN EL RECuento DE NEUTROFILOS
POBLACIÓN TOTAL	216 células/mm ³
CASOS	145.9 células/mm ³
CONTROLES	264.2 células/mm ³

CASOS: NEUTROPENIA



CONTROLES: NEUTROPENIA



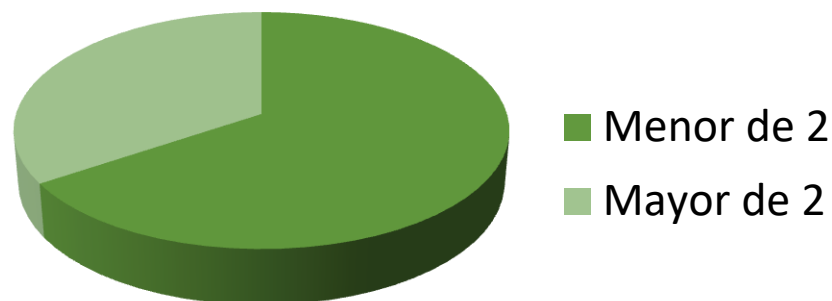


PACIENTES	MEDIA DE NIVELES DE PCT
POBLACIÓN TOTAL	5.35 ng/ml
CASOS	12.45 ng/ml
CONTROLES	0.55 ng/ml

De los pacientes con fiebre y neutropenia post quimioterapia que contaban con criterios de sepsis (casos) los valores de procalcitonina se mantuvieron entre 0.07- 100 ng/ml, con una media de 12.45 ng/ml.

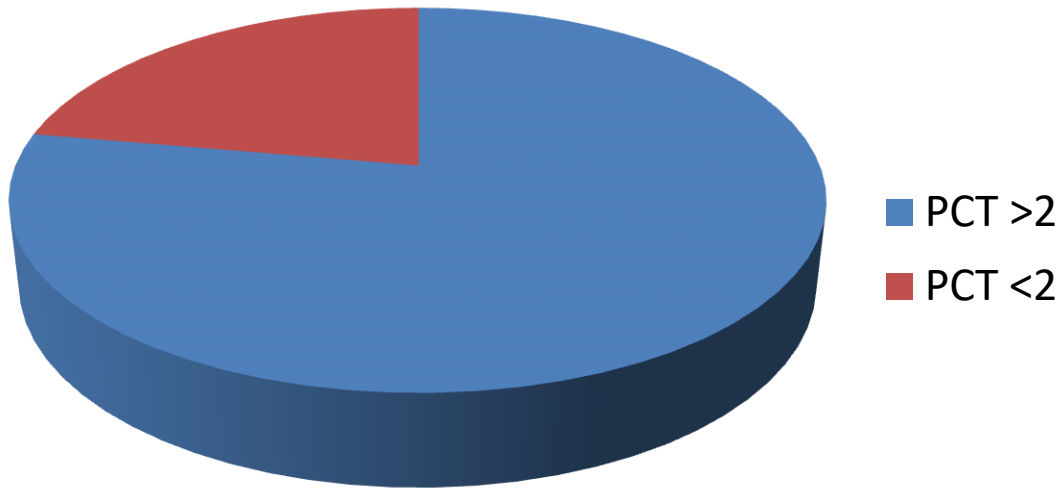
En el grupo de pacientes correspondiente a los controles, los valores de procalcitonina se encontraron entre 0.05 y 2.3 ng/ml, con una media de 0.55 ng/ml.

PROCALCITONINA



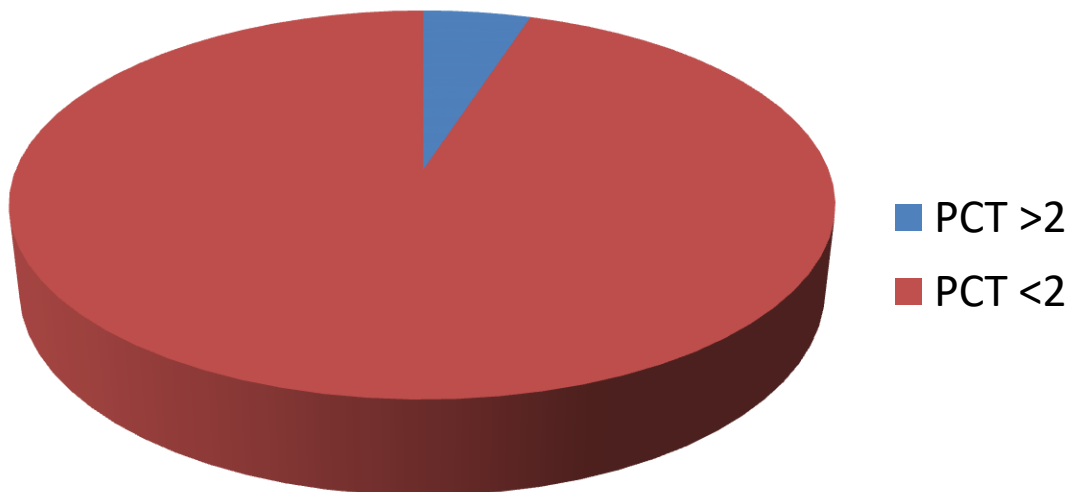
Dentro del total de la población se encontraron 44 casos (65.6%) con pacientes que presentaron niveles procalcitonina menores a 2 ng/ml y 23 casos (34.3%) de pacientes con niveles de procalcitonina mayor a 2 ng/ml.

CASOS



Del grupo de pacientes previamente mencionado, 21 presentaron procalcitonina mayor a 2 ng/ml (77.7%) y 6 procalcitonina menor a 2 ng/ml (22.2%).

CONTROLES



Del grupo de pacientes previamente mencionado, 2 presentaron procalcitonina mayor a 2 ng/ml (5%) y 38 procalcitonina menor a 2 ng/ml (95%).

REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA SEPSIS Y PROCALCITONINA

Se realizó regresión logística binaria mediante el programa SPSS versión 21 de los valores obtenidos de procalcitonina y la correlación con el desarrollo de sepsis, encontrando los siguientes resultados.

Estadísticos descriptivos

	Media	Desviación típica	N
Sepsis	.40	.494	67
Procalcitonina	5.3521	13.92502	67

Encontramos una correlación de Pearson de .422, con un resultado estadísticamente significativo de 0.000.

Correlaciones

		Sepsis	Procalcitonina
Correlación de Pearson	Sepsis	1.000	.422
	Procalcitonina	.422	1.000
Sig. (unilateral)	Sepsis	.	.000
	Procalcitonina	.000	.
N	Sepsis	67	67
	Procalcitonina	67	67

Resumen del modelo^b

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación	Estadísticos de cambio				
					Cambio en R cuadrado	Cambio en F	gl1	gl2	Sig. Cambio en F
1	.422 ^a	.178	.166	.451	.178	14.095	1	65	.000

a. Variables predictoras: (Constante), Procalcitonina

b. Variable dependiente: Sepsis

Se realizó la comparación de ambos grupos mediante Anova encontrando un resultado estadísticamente significativo de 0.000.

ANOVA^a

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	2.873	1	2.873	14.095	.000 ^b
	Residual	13.247	65	.204		
	Total	16.119	66			

a. Variable dependiente: Sepsis

b. Variables predictoras: (Constante), Procalcitonina

Coeficientes^a

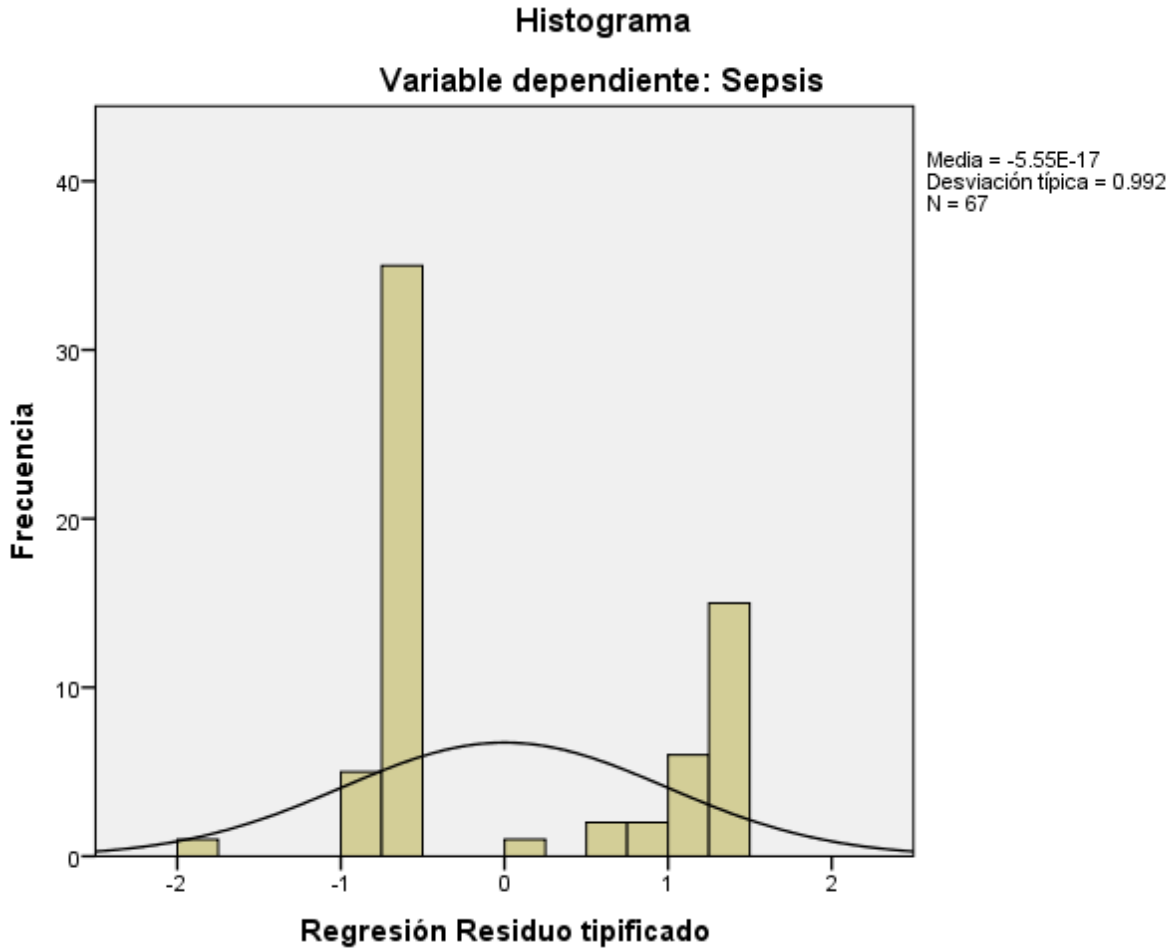
Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	.323	.059		5.458	.000
	Procalcitonina	.015	.004	.422	3.754	.000

a. Variable dependiente: Sepsis

Estadísticos sobre los residuos^a

	Mínimo	Máximo	Media	Desviación típica	N
Valor pronosticado	.32	1.82	.40	.209	67
Residual	-.821	.676	.000	.448	67
Valor pronosticado tip.	-.383	6.797	.000	1.000	67
Residuo típ.	-1.819	1.498	.000	.992	67

a. Variable dependiente: Sepsis



Se realizó la curva ROC para determinar la magnitud del efecto, la *LR*, la sensibilidad y la especificidad del punto de corte establecido de PCT y dos desviaciones estándar, por medio de una curva característica operativa del receptor (ROC), que predice un riesgo temprano de sepsis bacteriana en pacientes pediátricos con NF posterior a la aplicación de quimioterapia, la cual no alcanza eficiencia estadísticamente significativa para sacar un punto de corte debido al número de casos, por lo que el punto de corte del valor de la procalcitonina se tomó de la literatura.

DISCUSION

La neutropenia y fiebre es la complicación potencialmente mortal más frecuente de la quimioterapia en la población pediátrica. En nuestra población con fiebre y neutropenia el recuento absoluto de neutrófilos se encontró entre 0-500 células/mm³, con criterios de sepsis según la IDSA; la neutropenia es el resultado de una lesión de la médula ósea como consecuencia de la enfermedad de base, de la quimioterapia, de procesos infecciosos, enfermedades subyacentes, o bien de la suma de los eventos anteriores. El daño generado en las barreras protectoras de los pacientes con neutropenia y fiebre por el cáncer y/o la quimioterapia puede conducir a invasión microbiana que posteriormente puede evolucionar a sepsis; sin embargo, al encontrarse sostenida la respuesta inflamatoria y manifestarse con fiebre, la mayoría de las veces, no es claro que un proceso infeccioso sea la causa de la misma.

La procalcitonina, es un péptido de 116 aminoácidos cuyas concentraciones séricas son bajas e incluso, imposibles de cuantificar en individuos sanos; no obstante a las pocas horas de iniciado un proceso infeccioso se liberan citocinas proinflamatorias que estimulan la expresión del gen *CALC-I* (productor de procalcitonina) lo que genera un aumento exponencial en el suero de procalcitonina dentro de las primeras 4 horas, teniendo una vida media de 24 horas. Las concentraciones séricas de procalcitonina son mayores en pacientes con infecciones bacterianas y fúngicas en comparación con las infecciones virales, además de que no se incrementa en otros procesos inflamatorios. Se cuenta con reporte de estudios en los que un valor de corte alto para procalcitonina mayor a 2 ng/dl se asoció con mayor riesgo de sepsis grave; en nuestro estudio, de 67 casos obtenidos de pacientes con fiebre y neutropenia post quimioterapia, 18 del sexo masculino y 7 del sexo femenino, entre los 2- 17 años de edad cumplidos, se encontró que 27 cumplían con criterios de sepsis reportando niveles de procalcitonina entre 0.07 – 100 ng/dl, de los 40 controles los niveles de procalcitonina se mantuvieron entre 0.05 – 2.3 ng/dl. Dentro de los casos 21 pacientes presentaron procalcitonina mayor a 2 ng/dl (77.7%) y 6 pacientes presentaron procalcitonina menor a 2 ng/dl (22.2%), lo cual es consistente con lo encontrado con la literatura. Puesto que debido al número de casos no se

alcanza eficiencia estadísticamente significativa que permita realizar la curva roc, se tomó un punto de corte de la literatura.

Al realizar la regresión logística binaria encontramos que los pacientes con valores de procalcitonina mayores de 2 ng/dl (77.7%) se encuentran con un proceso séptico, por lo que esta prueba es de utilidad para determinar la especificidad del padecimiento, más no la sensibilidad, por lo que podemos decir que los pacientes con valores mayores a 2ng/dl si tienen sepsis, sin embargo pueden existir pacientes con valores menores sin descartar dicho padecimiento. Estos resultados nos ayudan a categorizar adecuadamente a nuestros pacientes para recibir un tratamiento temprano con antibióticos lo cual mejorará su supervivencia.

CONCLUSIONES

- La hipótesis es aceptada, ya que los valores de Procalcitonina son mayores en los pacientes con sepsis en comparación con nuestros controles.
- Debido al número de casos no se alcanza eficiencia estadísticamente significativa que permita realizar la curva ROC, por lo que se tomó un punto de corte de la literatura.
- La fase con mayor riesgo de sepsis es la inducción a la remisión en pacientes con leucemia.
- Se determinó que el valor de procalcitonina mayor de 2 ng/dl es el punto de corte para descartar un proceso infeccioso activo en nuestros pacientes.
- Los valores mayores a 2ng/dl predicen el riesgo temprano de sepsis en pacientes con neutropenia y fiebre posterior a la aplicación de quimioterapia, por lo cual se sugiere al tener dichos valores y datos compatibles con sepsis iniciar tratamiento antibiótico temprano para disminuir la mortalidad por sepsis en este grupo de pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Zermatte1n MG, Koenig C, von Allmen A, Agyeman P, Ammann RA. Episodes of fever in neutropenia in pediatric patients with cancer in Bern, Switzerland, 1993–2012. *Sci Data*. el 15 de enero de 2019;6:180304.
2. von Allmen AN, Zermatten MG, Leibundgut K, Agyeman P, Ammann RA. Pediatric patients at risk for fever in chemotherapy-induced neutropenia in Bern, Switzerland, 1993-2012. *Sci Data*. el 13 de marzo de 2018;5:180038.
3. 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.
4. Lucas AJ, Olin JL, Coleman MD. Management and Preventive Measures for Febrile Neutropenia. *P T*. abril de 2018;43(4):228–32.
5. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Ann Oncol*. septiembre de 2016;27(suppl_5):v111–8.
6. Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, Blouin G, Camins BC, Casper C, et al. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14(7):882–913.
7. Ku BC, Bailey C, Balamuth F. Neutropenia in the Febrile Child. *Pediatr Emerg Care*. mayo de 2016;32(5):329–34.
8. Kebudi R, Kizilocak H. Febrile Neutropenia in Children with Cancer: Approach to Diagnosis and Treatment. *Curr Pediatr Rev*. el 7 de noviembre de 2018;14(3):204–9.
9. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. *J Clin Oncol*. el 20 de junio de 2017;35(18):2082–94.
10. Rolston KVI. Neutropenic Fever and Sepsis: Evaluation and Management. En 2014. p. 181–202.
11. Wennerås C, Hagberg L, Andersson R, Hynsjö L, Lindahl A, Okroj M, et al.

- Distinct inflammatory mediator patterns characterize infectious and sterile systemic inflammation in febrile neutropenic hematology patients. *PLoS One*. 2014;9(3):e92319.
12. van der Velden WJFM, Herbers AHE, Netea MG, Blijlevens NMA. Mucosal barrier injury, fever and infection in neutropenic patients with cancer: introducing the paradigm febrile mucositis. *Br J Haematol*. noviembre de 2014;167(4):441–52.
 13. Memar MY, Varshochi M, Shokouhi B, Asgharzadeh M, Kafil HS. Procalcitonin: The marker of pediatric bacterial infection. *Biomed Pharmacother*. diciembre de 2017;96:936–43.
 14. Pierce R, Bigham MT, Giuliano JS. Use of procalcitonin for the prediction and treatment of acute bacterial infection in children. *Curr Opin Pediatr*. junio de 2014;26(3):292–8.
 15. Samsudin I, Vasikaran SD. Clinical Utility and Measurement of Procalcitonin. *Clin Biochem Rev*. abril de 2017;38(2):59–68.
 16. Mathias B, Mira JC, Larson SD. Pediatric sepsis. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(3):380–7.
 17. Bruno B, Busca A, Vallero S, Raviolo S, Mordini N, Nassi L, et al. Current use and potential role of procalcitonin in the diagnostic work up and follow up of febrile neutropenia in hematological patients. *Expert Rev Hematol*. el 3 de junio de 2017;10(6):543–50.
 18. Hemming V, Jakes AD, Shenton G, Phillips B. Prospective cohort study of procalcitonin levels in children with cancer presenting with febrile neutropenia. *BMC Pediatr*. 2017;17(1):2.
 19. Wu C-W, Wu J-Y, Chen C-K, Huang S-L, Hsu S-C, Lee MG, et al. Does procalcitonin, C-reactive protein, or interleukin-6 test have a role in the diagnosis of severe infection in patients with febrile neutropenia? A systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. el 21 de octubre de 2015;23(10):2863–72.
 20. Haeusler GM, Sung L, Ammann RA, Phillips B. Management of fever and neutropenia in paediatric cancer patients. *Curr Opin Infect Dis*. diciembre de 2015;28(6):532–8.

21. Bobillo-Perez S, Rodríguez-Fanjul J, Jordan Garcia I. Is Procalcitonin Useful in Pediatric Critical Care Patients? *Biomark Insights*. 2018;13:1177271918792244.
22. Meidani M, Khorvash F, Abolghasemi H, Jamali B. Procalcitonin and quantitative C-reactive protein role in the early diagnosis of sepsis in patients with febrile neutropenia. *South Asian J cancer*. octubre de 2013;2(4):216–9.
23. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference:Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. 2005; 6 (1):2-8

ANEXO 1.

VALORES DE PROCALCITONINA COMO INDICADOR DE SEPSIS BACTERIANA EN PACIENTES PEDIATRICOS CON NEUTROPENIA Y FIEBRE POST QUIMIOTERAPIA.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

INICIALES DEL PACIENTE:				
EDAD:	SEXO: FEMENINO	<input type="checkbox"/>	MASCULINO	<input type="checkbox"/>
LUGAR DE ORIGEN:				
SEPSIS BACTERIANA:	AUSENTE	<input type="checkbox"/>	PRESENTE	<input type="checkbox"/>

CONCENTRACIÓN SÉRICA PCT:		
NEUTROPENIA (NIVELES SÉRICOS DE NEUTROFILOS):		

ENFERMEDAD DE BASE:					
LINFOMA	<input type="checkbox"/>	LEUCEMIA	<input type="checkbox"/>	TUMOR SÓLIDO	<input type="checkbox"/>
FASE DE QUIMIOTERAPIA:					
INDUCCIÓN	<input type="checkbox"/>	CONSOLIDACIÓN	<input type="checkbox"/>	MANTENIMIENTO	<input type="checkbox"/>

ANEXO 2 (24)

Table 2. Definitions of systemic inflammatory response syndrome (SIRS), infection, sepsis, severe sepsis, and septic shock

SIRS^a

The presence of at least two of the following four criteria, one of which must be abnormal temperature or leukocyte count:

- Core^b temperature of $>38.5^{\circ}\text{C}$ or $<36^{\circ}\text{C}$.
- Tachycardia, defined as a mean heart rate >2 SD above normal for age in the absence of external stimulus, chronic drugs, or painful stimuli; or otherwise unexplained persistent elevation over a 0.5- to 4-hr time period OR for children <1 yr old: bradycardia, defined as a mean heart rate <10 th percentile for age in the absence of external vagal stimulus, β -blocker drugs, or congenital heart disease; or otherwise unexplained persistent depression over a 0.5-hr time period.
- Mean respiratory rate >2 SD above normal for age or mechanical ventilation for an acute process not related to underlying neuromuscular disease or the receipt of general anesthesia.
- Leukocyte count elevated or depressed for age (not secondary to chemotherapy-induced leukopenia) or $>10\%$ immature neutrophils.

Infection

A suspected or proven (by positive culture, tissue stain, or polymerase chain reaction test) infection caused by any pathogen OR a clinical syndrome associated with a high probability of infection. Evidence of infection includes positive findings on clinical exam, imaging, or laboratory tests (e.g., white blood cells in a normally sterile body fluid, perforated viscus, chest radiograph consistent with pneumonia, petechial or purpuric rash, or purpura fulminans)

Sepsis

SIRS in the presence of or as a result of suspected or proven infection.

Severe sepsis

Sepsis plus one of the following: cardiovascular organ dysfunction OR acute respiratory distress syndrome OR two or more other organ dysfunctions. Organ dysfunctions are defined in Table 4.

Septic shock

Sepsis and cardiovascular organ dysfunction as defined in Table 4.

Modifications from the adult definitions are highlighted in boldface.

^aSee Table 3 for age-specific ranges for physiologic and laboratory variables; ^bcore temperature must be measured by rectal, bladder, oral, or central catheter probe.

Table 3. Age-specific vital signs and laboratory variables (lower values for heart rate, leukocyte count, and systolic blood pressure are for the 5th and upper values for heart rate, respiration rate, or leukocyte count for the 95th percentile)

Age Group ^a	Heart Rate, Beats/Min ^{b,c}		Respiratory Rate, Breaths/Min ^d	Leukocyte Count, Leukocytes $\times 10^3/\text{mm}^3$ ^{b,c}	Systolic Blood Pressure, mm Hg ^{b,c,e,f}
	Tachycardia	Bradycardia			
0 days to 1 wk	>180	<100	>50	>34	<65
1 wk to 1 mo	>180	<100	>40	>19.5 or <5	<75
1 mo to 1 yr	>180	<90	>34	>17.5 or <5	<100
2–5 yrs	>140	NA	>22	>15.5 or <6	<94
6–12 yrs	>130	NA	>18	>13.5 or <4.5	<105
13 to <18 yrs	>110	NA	>14	>11 or <4.5	<117

NA, not applicable.

^aModified from Ref. 24; ^bmodified from Ref. 25; ^cmodified from Ref. 22; ^dmodified from Ref. 55; ^eRef. 26; ^fRef. 56.