



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL
ESTADO

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

**"DETERMINACION DE PROCALCITONINA Y
PROTEINA C REACTIVA EN EL DIAGNOSTICO
TEMPRANO DEL SINDROME DE RESPUESTA
INFLAMATORIA SECUNDARIA A SEPSIS EN NIÑOS
CON LEUCEMIA AGUDA Y NEUTROPENIA
SECUNDARIA A QUIMIOTERAPIA INTENSIVA "**

**Protocolo de investigación que para obtener
el título de Subespecialidad en
Hematología Pediátrica presenta la
Dra. Nydia Carol Bailón Franco**

TUTOR DE TESIS: DR. MAURICIO GONZALEZ AVANTE



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

INTRODUCCION

Hacer el diagnóstico de sepsis en pacientes pediátricos es difícil debido a que los síntomas iniciales suelen ser inespecíficos, mismos que se ven modificados por el estado inmunológico de los pacientes. Se ha visto que los enfermos hemato-oncológicos tienen un alto riesgo de presentar un proceso infeccioso severo debido tanto a su enfermedad de base como al tratamiento con quimioterapias aplasiantes ^(1,2).

En la pasada década, la presencia de fiebre en un niño con cáncer se consideraba un emergencia, ameritando su hospitalización con el fin de iniciar un tratamiento antibiótico de amplio espectro empírico y evitar complicaciones tales como la sepsis y el choque séptico, ya que aproximadamente el 60% de los pacientes con neutropenia y fiebre presentaban una infección subclínica que al no ser identificada evolucionaba a complicaciones graves incrementando la morbimortalidad en estos enfermos ^(2,3). Se han realizado estudios en los que se demuestra que la sepsis no es clínicamente evidente durante las primeras 24 horas de estancia hospitalaria en la mayoría de los pacientes pediátricos con neutropenia y fiebre, debido a lo cual pasan desapercibidos problemas infecciosos subyacentes que tienen un impacto importante en la morbimortalidad ⁽⁴⁾. Estudios epidemiológicos han reportado un alta prevalencia de sepsis en pacientes oncológicos reportándose un 12.8 % en niños de 1 a 9 años, además de observarse un incremento en la letalidad de 16% en comparación con el resto de la población que presenta 10%. También se ha observado un incremento en la incidencia de sepsis en pacientes con leucemias en comparación a la que se presenta en pacientes con tumores sólidos, lo cual se debe probablemente al uso de medicamentos más agresivos.

En los últimos 5 años, en el Servicio de Hematología del CMN 20 de Noviembre se ha reportado un total de 29 defunciones en pacientes pediátricos con leucemia aguda siendo la sepsis y el choque séptico la principal causa de muerte en 58.6% de las defunciones ⁽⁵⁾. Independientemente del tipo de padecimiento oncológico, el estadio de tratamiento del mismo influye en la predisposición del paciente para presentar sepsis; de modo que, en los niños que se encuentran en tratamiento con protocolos de quimioterapia intensiva se tiene mayor riesgo de presentar complicaciones por infección; definiendo la quimioterapia como intensiva o no intensiva de acuerdo a la aplasia medular esperada considerando intensivas todas las inducciones y consolidaciones en pacientes con leucemia aguda linfoblástica y no linfoblástica ^(3,4).

En pacientes con leucemia y neutropenia las manifestaciones clínicas del proceso inflamatorio secundario a la infección no se expresan con la misma intensidad que en pacientes inmunocompetentes lo cual dificulta la toma de decisiones para instaurar el mejor tratamiento en forma precoz. En pacientes oncológicos que cursan con fiebre y neutropenia se ha demostrado un alta incidencia de infecciones, síndrome de respuesta inflamatoria, sepsis o choque séptico, mismas que son la principal causa de ingreso a las unidades de cuidados intensivos de estos pacientes. La presencia de choque séptico es definitivamente el factor de más pobre pronóstico en estos pacientes. Es por esto, que se hace necesario contar con información no solo clínica sino de laboratorio que permita

realizar el diagnóstico temprano del proceso infeccioso ⁽⁶⁾; dentro de éstas herramientas se cuenta con marcadores bioquímicos que sirven para diagnosticar tempranamente procesos infecciosos de otras causas de Respuesta Inflamatoria Sistémica (RIS)⁽³⁾. Tanto en niños como en adultos la mortalidad aumenta progresivamente desde el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica al choque séptico, variando según los estudios entre un 5 y un 55% ⁽⁷⁾. La tendencia actual es realizar la búsqueda de las herramientas útiles con las cuales se pueda identificar a aquellos sujetos con mayor o menor riesgo de presentar un proceso séptico y modificar su curso hacia una evolución favorable con un manejo oportuno ⁽⁷⁻⁸⁾. En 1991 se intentó llegar a un consenso en las definiciones de infección, bacteremia, sepsis y choque séptico, modificado para la edad pediátrica, que posteriormente fueron revisadas en el año 2005. Se han descrito varios marcadores que presentan alguna variación durante los procesos infecciosos: la intensidad y la duración de la neutropenia se considera de valor predictivo en relación a la presencia de sepsis y sus complicaciones ⁽⁸⁾.

En un estudio realizado por Santaolaya se demostró que la Procalcitonina (PCT) es de utilidad para discriminar la RIS de origen bacteriano de la no bacteriana ⁽³⁾. Las cuentas de leucocitos y la Proteína C Reactiva (PCR) incrementan durante los procesos inflamatorios a pesar de que no exista proceso infeccioso subyacente. La PCR es una proteína plasmática de fase aguda producida por los hepatocitos y se ha observado un incremento en sus niveles séricos en todos los procesos inflamatorios debido a un incremento en la concentración plasmática de IL-6 producida por macrófagos, células endoteliales y linfocitos T considerándose un reactante de fase aguda de alta sensibilidad. En 1991, un grupo de médicos franceses, estudiando marcadores de daño pulmonar grave en pacientes quemados que inhalaban gases tóxicos, asoció la elevación de PCT a la situación de sepsis. Dos años después, Assicot publicó el primer estudio en 1993, y se comprobó la asociación entre infección bacteriana grave en niños y la elevación de la PCT.

La PCT es una proteína de 116 aminoácidos, con una secuencia idéntica a la prohormona de la calcitonina de 32 aminoácidos. En condiciones normales se produce en las células C de la glándula tiroides; en infecciones bacterianas graves o fúngicas presenta elevaciones importantes en sangre, hasta de 1 000 ng/mL; sin embargo, hay evidencias que en condiciones de infecciones bacterianas graves la PCT proviene de macrófagos y monocitos, especialmente de origen hepático, células neurocrinas del pulmón e intestino, y al parecer la producción de este biomarcador está inducida por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina 2 (IL-2)⁽¹⁾.

A diferencia de la PCR, la PCT no varía en los pacientes de acuerdo a la edad y tiene mayor utilidad como factor pronóstico en pacientes críticamente enfermos admitidos a las unidades de cuidados intensivos, donde se ha visto un valor alto a su ingreso que no se modifica a menos que presenten un cuadro infeccioso asociado, presentando niveles más altos en pacientes con sepsis severa y en pacientes con choque séptico, elevación proporcional a la severidad del proceso infeccioso ⁽⁹⁾. En un estudio prospectivo comparativo de 175 niños críticamente enfermos Hatherill demostró que los niveles

séricos de procalcitonina resultaron un mejor marcador diagnóstico de infección que la PCR o la cuenta leucocitaria además de que es útil para diferenciar la etiología bacteriana ⁽⁴⁾.

JUSTIFICACION

En México, como en el resto del mundo, la sepsis y la muerte por choque séptico siguen siendo las principales complicaciones en pacientes pediátricos con padecimientos oncológicos como las leucemias agudas; es por lo tanto, un reto para el médico hematólogo el diagnóstico temprano de éstas, de forma que se pueda instaurar el manejo oportuno para disminuir la mortalidad. Siendo la sepsis y choque séptico, la principal causa de muerte en pacientes pediátricos con leucemia en este hospital; en este proyecto se pretende conocer, de acuerdo a los niveles séricos de estos marcadores la evolución clínica de los pacientes neutropénicos con un proceso infeccioso de modo que puedan utilizarse en nuestro servicio para predecir el desarrollos de sepsis y/o choque séptico disminuyendo la morbimortalidad al iniciar en forma temprana el tratamiento antibiótico adecuado, ya que hasta este momento no se ha realizado un estudio de estas características en la población pediátrica de nuestro hospital, esto contribuiría a mejorar el pronóstico del paciente con leucemia aguda y neutropenia posterior al uso de quimioterapia intensiva.

DEFINICION DEL PROBLEMA

Los pacientes pediátricos con leucemia aguda que presentan neutropenia secundaria a quimioterapia intensiva son susceptibles a múltiples procesos infecciosos que los pueden llevar a complicaciones como sepsis e incluso a la muerte por choque séptico; estos procesos desencadenan una serie de reacciones y respuestas inflamatorias que pueden ser determinadas por la actividad o elevación de ciertas sustancias en forma temprana de modo que su diagnóstico se realice antes de que las manifestaciones clínicas sean evidentes; por lo anterior, es necesario tratar de encontrar los marcadores biológicos que sean de utilidad para el diagnóstico temprano de sepsis, para así, implementar las medidas profilácticas y terapéuticas que impidan la evolución de un proceso infeccioso a la muerte por choque séptico en los pacientes inmunodeprimidos, surgiendo de este modo la siguiente pregunta:

¿La proteína C reactiva y la procalcitonina son marcadores biológicos que nos permitan predecir el desarrollo y evolución de la sepsis en niños con neutropenia secundaria a quimioterapia?

HIPOTESIS

Los niveles sanguíneos de PCR y de PCT se elevan en pacientes pediátricos con leucemia aguda y neutropenia antes del inicio de las manifestaciones clínicas de respuesta inflamatoria sistémica por sepsis.

OBJETIVOS.

Objetivo principal:

Determinar el valor de los niveles sanguíneos de PCR y PCT como indicadores para el diagnóstico temprano de respuesta inflamatoria sistémica por sepsis en niños con leucemia aguda y neutropenia secundaria a quimioterapia intensiva.

Objetivos secundarios:

Conocer los niveles sanguíneos de PCR y PCT en estos pacientes y establecer su comportamiento en relación a la presencia clínica de datos de respuesta inflamatoria sistémica por infección y de esta forma establecer la utilidad de la medición de PCR y PCT como marcadores bioquímicos para predecir la presencia de respuesta inflamatoria sistémica por sepsis.

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Material y métodos

Pacientes.

Debido a que el servicio de Hematología Pediátrica es un servicio de nueva creación no contamos con los datos estadísticos necesarios para determinar un tamaño de muestra representativo, considerándose éste un estudio piloto. Se estudiaron todos los pacientes hospitalizados en el Servicio De Hematología Pediátrica que cumplieron los criterios de inclusión. La muestra fue no aleatorizada, ingresándose en forma consecutiva los pacientes que reunieron los siguientes criterios de inclusión: todos los niños con diagnóstico de leucemia aguda con neutropenia (neutrófilos $<1000/\mu\text{l}$) secundaria a quimioterapia intensiva con o sin foco infeccioso evidente y que ingresaron al protocolo de fiebre y neutropenia vigente en el servicio. Los pacientes que aceptaron participar en el proyecto firmaron hoja de asentimiento y consentimiento informado por parte de su padre o tutor (Anexo 1 y 2).

Se excluyeron los pacientes con leucemia aguda y neutropenia que no fuese secundaria a quimioterapia intensiva y los pacientes con datos respuesta inflamatoria sistémica, sepsis o choque séptico al inicio del estudio. Y se eliminaron los pacientes que murieron durante el estudio por causas diferentes a sepsis o choque séptico, los que abandonaron el estudio en forma voluntaria y los que no contaron con registros completos.

Descripción general del estudio:

Inicialmente se detecto a los pacientes que ingresaron y que durante su estancia en el servicio desarrollaron neutropenia secundaria a la aplicación de quimioterapia intensiva, sin datos clínicos iniciales o diagnóstico de infección o sepsis. Se tomo la información necesaria para la hoja de recolección de datos (Anexo 3). En cuanto el paciente presento fiebre y neutropenia se tomo la muestra basal de PCT y PCR, la muestra de seguimiento se tomó a las 48 a 72 hrs. de la primera.

Se inició antibiótico a todos los pacientes de acuerdo al protocolo de fiebre y neutropenia vigente en el Servicio y se dio seguimiento clínico a todos los pacientes hasta la recuperación de la neutropenia. Las muestras fueron procesadas y analizadas en los laboratorios centrales del CMN 20 de Noviembre; la determinación de PCT se procesó y analizó en el área de virología, en equipo VIDAS- BIOMERIEUX mediante una técnica de ELISA acoplado a fluorescencia (ELFA), para lo cual se utilizaron 3 ml de suero del paciente. La determinación de PCR se realizó por inmunofelometría (medición de agregación por turbidez) en el laboratorio de hormonas con el Kit usado rutinariamente para equipo marca DADE- BEHRING, la determinación se realizó en suero, requiriéndose al menos 0.5 ml.

RESULTADOS

De 134 hospitalizaciones, se capturaron un total de 28 pacientes que cumplieron los requisitos de ingreso al estudio, hospitalizados en el servicio de Hematología pediátrica en el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de junio al 31 de octubre de 2009, de éstos se eliminaron 11 pacientes, la causa principal fue no contar con registros completos. La edad de la población estudiada fue de 2 a 14 años, con un predominio de población masculina con 88.2% de la población total. El padecimiento hematológico más frecuente fue Leucemia Aguda Linfoblástica (76.4%) y la mayoría de los eventos se presentaron durante la primera fase de quimioterapia (Inducción a la Remisión) 59% (tabla 1 y 2).

Todos los pacientes se ingresaron a protocolo de fiebre y neutropenia. De los 17 pacientes, se localizó foco infeccioso en 7 (41%), en 2 de ellos se confirmó hemocultivo positivo para *Pseudomonas aeruginosa*, 2 cursaron con colitis neutropénica y 3 con infecciones de vías respiratorias altas, uno de ellos con otitis media aguda (Tabla 1). Los 11 pacientes restantes reportaron niveles incluso más altos de PCT que los pacientes en quienes se confirmó la infección encontrándose hasta 107.1 ng/ml en un paciente con fiebre persistente en quien no se logró identificar un foco infeccioso (Tabla 1).

En todos los pacientes estudiados se realizó determinación de PCT encontrándose por arriba del límite normal ($>0.5\text{ng/ml}$) en 11 pacientes (64.7%) los valores reportados variaron de 0.15 hasta 107.1 ng/ml; de éstos solo 5 (29.4 %) correspondieron al grupo de pacientes en que se confirmó el foco infeccioso; los 2 pacientes restantes de este grupo no presentaron elevación de los niveles de procalcitonina durante el periodo de infección (Tabla 1 y 3). Los 2 pacientes en quienes se aisló *P. aeruginosa* presentaron elevación de la PCT y de PCR, solo uno de estos pacientes evolucionó a sepsis y choque séptico, y uno solo presentó datos de respuesta inflamatoria sistémica. De los 17 pacientes, solo uno (5.8%) no elevó las cifras de PCR, los 16 restantes (Tabla 1 y 4) presentaron cifras por arriba de lo normal de este reactante independientemente de la confirmación de un foco infeccioso.

El comportamiento bioquímico de la PCR fue de elevación de su nivel normal en el 16 pacientes (94%) en la primera toma correspondiente al ingreso del paciente al estudio por fiebre y neutropenia, incrementándose en la toma de seguimiento en 10 pacientes (62.5%) de éstos y disminuyendo en 6 (37.5%) de los mismos. Un paciente no presentó cifras elevadas de PCR ni en la primera ni en la segunda toma (tabla 1). La PCT se encontró elevada en la primera toma en 10 pacientes (58.8%), el 100% de éstos incrementaron los niveles en la segunda toma. De los 7 restantes con niveles normales de PCT en la primera toma, se demostró elevación por arriba de la cifra normal en 5 y 2 se mantuvieron en parámetros normales ($<0.2\text{ng/ml}$). La incidencia de sepsis tanto con germen aislado como no aislado en total fue de 23.5%

Tabla 1. Características de la población.

Pac	Sexo	Edad	Dx	QT	Foco infeccioso	PCTi ng/ml	PCTs ng/ml	PCRi mg/L	PCRs mg/L	EVOLUCIÓN
1	Fem	4	LAL ¹	IR ^a	Colitis neutropénica	2.3	11	168	202	recuperación
2	Masc	5	LAL	IR	Colitis neutropénica	0.12	0.26	3.7	2.1	recuperación
3	Masc	7	LAL	IR	IVRA	0.4	1.79	90	264	recuperación
4	Masc	8	LAM ²	O ^c	IVRA	1.4	2.33	168	157	recuperación
5	Masc	8	LAM	IR	Sepsis por pseudomonas	0.47	2.3	82.1.	287	recuperación
6	Masc	12	LAL	INT ^b	OMA	0.27	0.44	46	93	recuperación
7	Masc	7	LL ³	O ^c	Sepsis por pseudomonas	0.31	5.38	4.9	300	recuperación
8	Masc	11	LAL	IR	NO	0.06	0.44	61.7	4.3	recuperación
9	Masc	5	LAL	IR	NO	0.06	0.25	10.6	8	recuperación
10	Masc	14	LAL	Int	no	0.15	0.16	80.3	78.1	recuperación
11	Masc	14	LAL	IR	NO	0.07	0.15	38.7	33.3	recuperación
12	Masc	7	LAL	IR	NO	0.15	14.1	0.7	16.6	recuperación
13	Masc	11	LAL	IR	No	0.34	3.02	14.5	26.9	recuperación
14	Masc	11	LAL	Int	No	7.8	107.1	171	134	RIS [*] , Choque séptico recuperación
15	Masc	5	LBF ⁴	O	No	0.6	0.10	39	39.6	recuperación
16	Fem.	11	LAL	IR	NO	0.31	49.05	62.4	227	Sepsis, choque séptico y muerte
17	Masc	2	LAL	IR	NO	0.18	0.84	10.1	7.3	recuperación

*LAL= Leucemia Aguda Linfoblástica.
LAM=Leucemia Aguda Mieloblástica.
LL=Linfoma Linfoblástico.
LBF=Leucemia bifebnotípica.
IR=Inducción a la Remisión.
Int = Intensificación.
O= otra.
RIS= respuesta inflamatoria sistémica.

Tabla 2. Características demográficas de la población

Característica	No.	%
Sexo y edad:		
Hombres (2-14 años)	15	88.2
Mujeres (4-11 años)	2	11.8
Diagnósticos:		
LAL	13	76.4
LAM	2	11.8
Linfoma linfoblástico	1	5.9
Leucemia bifenotípica	1	5.9
Fase de quimioterapia:		
Inducción a la Remisión	10	59
Intensificación	4	23.3
Consolidación	1	5.9
Otra	2	11.8

Tabla 3. Comparación de la elevación de PCT en pacientes con y sin foco infeccioso localizado

Pacientes	Total	Elevación de PCT	SIN Elevación de PCT
Foco infeccioso localizado	7	5	2
Foco infeccioso No localizado	10	6	4
Total	n =17	11	6

P=0.62
0.97 (corrección de Yates)

Tabla 4. Paciente con elevación de PCR durante el estudio

Pacientes		Elevación de PCR	SIN elevación de PCR	
Foco infeccioso localizado	7	6	1	
Foco infeccioso No localizado	10	10	0	
Total	n =17	16	1	P=0.21 / 0.87 (con correccion de Yates)

Tabla 5. Pacientes con elevación de reactantes en la primera toma

Pacientes	num.	Elevación de PCT	Elevación de PCR	P=
Foco infeccioso localizado	7	5	6	0.5
Foco infeccioso No localizado	10	6	10	0.02
Total	n =17	11	16	

Tabla 6. Comparación entre las elevaciones iniciales de PCT y PCR

<i>Pacientes</i>	<i>Elevación de PCT</i>		<i>SIN Elevación de PCT</i>	<i>Elevación de PCR</i>		<i>SIN elevación de PCR</i>	P=
Foco infeccioso localizado	7	5	2	6	1		0.5
Foco infeccioso No localizado	10	6	4	10	0		0.02
Total	n =17	11	6	16	1		0.03

DISCUSION

Detectar tempranamente la sepsis en un paciente con neutropenia y fiebre representa actualmente un gran reto; ya se han realizado diversos estudios para encontrar marcadores biológicos que permitan predecir el desarrollo de complicaciones infecciosas en pacientes que han recibido quimioterapias mielosupresoras; la PCT y la PCR, son dos de éstas. En la actualidad se sabe que los niveles tanto de procalcitonina como de proteína C reactiva se incrementan en presencia de infecciones bacterianas, fúngicas y víricas ^(3,4,11).

Con el objetivo de identificar si de estos marcadores es de mayor utilidad para predecir e desarrollo de sepsis en pacientes con neutropenia secundaria a quimioterapia, en este estudio determinamos los niveles de éstos en nuestra población. En nuestros resultados pudimos dividir a los pacientes en 2 grupos: en los que se localizo un foco infeccioso y en los que no pudimos corroborar el mismo, si bien esta reportado en la literatura que es muy difícil aislar germen en la mayoría de los casos (<30%) ^(7,8,11), en nuestro estudio se localizo en el 41.1% de los pacientes estudiados. Tratándose de pacientes con alto riesgo de evolucionar a procesos sépticos debido a la neutropenia severa, es imperativo el inicio de esquema antimicrobianos en los 17 pacientes, considerando a estos pacientes como infectados a pesar de no localizar un foco ni de aislar un germen específico ^(3,11). Tal como se ha descrito en otros estudios, nuestros pacientes presentaron elevación de PCT concomitantemente con la presencia de fiebre; a diferencia de la elevación de procalcitonina la cual se elevo en el 64.7% de la población inicialmente pero en la segunda toma se demostró un incremento en 88.5% de la población total estudiada dependientemente de la presencia de foco infeccioso localizado, durante ambas tomas los pacientes se encontraban neutropénicos y en tratamiento con esquemas antibióticos de amplio espectro.

Los datos obtenidos sugieren que la PCR es un marcador muy sensible para la detección temprana de procesos infecciosos en nuestra población, sin embargo su comportamiento varía en respuesta otros factores independientes de la infección como se ha demostrado en otros estudios ^(8,9,11). La PCT, en cambio, muestra un comportamiento uniforme a la alza en las segundas tomas demostrándose una correlación entre los niveles de PCT y la evolución de los pacientes. Mismo comportamiento que se ha observado en otros estudios en los que se demuestra el incremento en las cifras de PCT en las 48hrs siguientes al inicio de la fiebre en pacientes hospitalizados. ^(4,9,11). Si bien no se encontró significancia estadística con la evolución de todos los pacientes si encontramos que los pacientes con más mala evolución clínica y que requirieron manejo en terapia intensiva son los dos pacientes con las cifras más elevada de PCT y en ninguno de ellos se aisló germen causal del proceso infeccioso. La evolución de los pacientes en nuestro estudio fue de recuperación de la neutropenia a excepción de una paciente que falleció por choque séptico durante el evento de neutropenia.

Ya se conocen los factores de riesgo para pacientes con neutropenia secundaria a quimioterapia incluyendo la duración de la neutropenia,, su intensidad y el aislamiento

de algún germen, en este estudio todos los pacientes se encontraban con cifras de neutrófilos menores 500/ μ l lo cual no constituye un factor que modifique los resultados obtenidos de los reactantes estudiados, si bien hubo significancia estadística en la relación entre varones y mujeres esto tampoco constituyó un factor independiente de mayor o menor riesgo para la evolución de los pacientes. La mortalidad demostrada en este estudio en los pacientes fue baja, de 5.8% si bien se han reportado rangos muy amplio en este aspecto desde 5 hasta 55% en pacientes con neutropenia secundaria a quimioterapia intensiva ^(7,11). La incidencia de sepsis en total fue similar a la reportada en otros estudios publicados en poblaciones con las mismas características ^(5, 7, 11).

CONCLUSIONES.

Por los resultados obtenidos podemos considerar a la PCR como un marcador importante de alta sensibilidad para detectar respuesta inflamatoria secundaria a procesos infecciosos en pacientes neutropénicos, sin embargo no se puede constatar la infección en caso de no aislarse un germen específico, así mismo tampoco se puede demostrar una correlación directa con la evolución clínica de los pacientes hacia la mejoría o como predictor de desarrollo de sepsis. También se puede concluir que la PCT resulta un marcador poco sensible pero más específico en comparación con la PCR para predecir la evolución inicial de un paciente con fiebre correlacionando cifras elevadas con la presencia de sepsis, sin embargo por el número de población estudiada no se logró una cifra estadísticamente significativa.

Pudimos concluir que ambos marcadores son útiles en el seguimiento de los pacientes con neutropenia y fiebre y que la elevación de los mismos clasifican a nuestros pacientes con alto riesgo de desarrollo de complicaciones infecciosas y por tanto se deben tomar medidas terapéuticas como el inicio de antibióticos en forma temprana para disminuir la mortalidad asociada a infección en los mismos, independientemente de si se aísla un germen o se localiza un proceso infeccioso. Se observa la necesidad de realizar un estudio más grande en el que se tomen muestras seriadas de ambos marcadores previo a al inicio de la fiebre y posterior a la recuperación de la neutropenia para confirmar el valor predictiva de la PCT como marcador de progresión a sepsis en estos pacientes ya que como se ha publicado existe aun controversia en su utilidad como marcador único de sepsis.

BIBLIOGRAFIA.

1. Gómez–Rivera N, Molina–Moreno F. et al. Procalcitonina semicuantitativa (PCT–Q) como prueba diagnóstica y marcador pronóstico en niños con sepsis bacteriana. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. v.63 n.1 México ene./feb. 2006
2. Santaolaya ME, Alvarez AM, Aviles CL, Becker A, King A, Mosso C, O’Ryan M, Paya E, Salgado C, Silva P, Topelberg S, Tordecilla J, Varas M, Villarroel M, Viviani T, Zubieta M Predictors of severe sepsis not clinically apparent during the first twenty-four hours of hospitalization in children with cancer, neutropenia, and fever: a prospective, multicenter trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2008 Jun;27(6):538-43.
3. Santolaya M.E., Alvarez MA, Becker A, Cofre J. Enríquez, M. O’Ryan, M, Payá E. J. Pilorget J,SalgadoJ, Tordecilla J. Varas M. Villarroel M , Viviani T, Zubieta M Prospective, Multicenter Evaluation of Risk Factors Associated With Invasive Bacterial Infection in Children With Cancer, Neutropenia, and Fever. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 19, No 14 (July 15), 2001: pp 3415-3421
4. R Arkader, E J Troster, M R Lopes, R R Júnior, J A Carcillo, C Leone and T S Okay. Procalcitonin does discriminate between sepsis and systemic inflammatory response syndrome *Arch. Dis. Child.* 2006;91;117-120;
5. Informe de productividad, Servicio de Hematología. Centro Medico Nacional 20 de Noviembre. 2003-2007.
6. Mark Hatherill, Shane M Tibby, Kim Sykes, Charles Turner and Ian A Murdoch Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count 1999;81;417-421 *Arch. Dis. Child*
7. Bueno C.M. , Echevarria O.F Sepsis en el Manual de Cuidados Intensivos pediátricos 2ª Ed. López Herce J. Publimed 2004; 30: 273-279.
8. Almeida M. Salponik R. Mendoça N. New guidelines for the clinical management of febrile neutropenia and sepsis in pediatric oncology patients. *J pediatr (Rio J)* 2007;83(2S): S54-63
9. Casado-Flores J, Blanco-Quirós A, Asensio J, Arranz E, Garrote JA, Nieto M. Serum procalcitonin in children with suspected sepsis: a comparison with C-reactive protein and neutrophil count. *Pediatr Crit Care Med.* 2003;4(2):190-5
10. Trevor Duke. Dysoxia and lactate. *Arch Dis Child* 1999;81:343–350
11. Martinez-Albarran, M., Perez-Molina J, Gallegos-Castorena S., Sanchez-Zubieta F., Del Toro-Arreola S., Troyo-Sanroman R., Gonzalez-Ramella O: P:rocalcitonin and C-Reactive Protein serum levels as markers of infection in a pediatric population with febrile neutropenia and cancer. *Pediatric Hematology and Oncology*,26:6,414 — 425

Anexo 1

CARTA DE ASENTIMIENTO DEL MENOR PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO.

Protocolo: **“Determinación de procalcitonina y proteína C reactiva en el diagnóstico temprano de respuesta inflamatoria sistémica debida a sepsis en niños con leucemia aguda y neutropenia secundaria a quimioterapia intensiva”.**

Hola, lee esta carta junto con tus papás. Por tu enfermedad que ya conoces llamada leucemia y por los medicamentos que estamos dándote para tratar de curarte sabemos que las células de tu cuerpo que te defienden del ataque de unos bichos a los que llamaremos bacterias pueden bajar mucho y permitir que estas bacterias entren en tu sangre. Por eso, queremos invitarte a que participes con nosotros en un estudio que estamos realizando y con el que podremos analizar a dos sustancias de tu sangre que pueden avisarnos de manera temprana si estas bacterias han entrado a tu cuerpo.

Como entendemos que no te es agradable que piquemos tus venas para obtener un poco de tu sangre, lo que queremos hacer es aprovechar que cuando se tengan que tomar muestras de tu sangre para los estudios que necesitamos hacer en tu tratamiento, de ahí mismo tener la muestra que necesitamos para analizar esas dos sustancias. Eso quiere decir que no vamos a estar picando más veces tus venas, por lo que esperamos que eso te de tranquilidad y nos ayudes aceptando participar en el estudio. Esto lo haremos el primer día del estudio, a los 3 días y una vez más solo si pensamos que es muy probable que tengas esas bacterias en la sangre.

Si aceptas participar con nosotros nos ayudas a tratar de encontrar nuevas formas de reconocer más temprano otras enfermedades que tienen los niños con leucemia y así tratarlos mejor para controlar esas otras enfermedades producidas por las bacterias. Pero si no quisieras participar, de todas formas nosotros seguiremos dándote las medicinas que necesitas y vigilándote para tratar que te recuperes lo más pronto posible.

Creemos que es importante que lo platicues con tus papás y que te ayuden a decidir si tu así lo quieres y nosotros aceptaremos lo que decidas. También queremos que sepas que si tienes dudas al terminar de leer esta hoja o después en cualquier otro momento puede preguntarnos todo lo que quieras saber y nosotros con mucho gusto estaremos explicándote las cosas hasta que te queden muy claras.

Si has aceptado participar en el estudio, solo tienes que escribir tu nombre en la línea de abajo y tachar el cuadro que está al lado donde dice “si acepto”. Si no sabes escribir pide que pongan tu huella digital y tacha el cuadro.

Muchas gracias por dedicarle un tiempo a leer esta hoja y muchas gracias hayas o no decidido participar.

Si acepto

Nombre del paciente

Dr. José de Diego Flores Chapa
Dr. Mauricio González Avante
Dra. Nydia Carol Bailón Franco
Servicio de Hematología pediátrica

Fecha: ____/____/____

Anexo 2

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

PROTOCOLO: "DETERMINACION DE PROCALCITONINA Y PROTEINA C REACTIVA EN EL DIAGNOSTICO TEMPRANO DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTEMICA DEBIDA A SEPSIS EN NIÑOS CON LEUCEMIA AGUDA Y NEUTROPENIA SECUNDARIA A QUIMIOTERAPIA INTENSIVA"

Por medio de la presente, Yo _____ como representante legal del paciente: _____ con expediente _____ reconozco haber sido informado(a) por el Dr (a). _____ y acepto participar en el presente protocolo de estudio, el cual tiene como objetivo determinar las concentraciones de 2 sustancias llamadas: procalcitonina y Proteína C reactiva, en el paciente con leucemia que ha recibido su quimioterapia correspondiente para evaluar su utilidad en la detección temprana de complicaciones infecciosas, y para lo cual se realizará toma de muestras sanguíneas en tres ocasiones a partir del ingreso del paciente al estudio, con el fin de establecer cual de estos es de mayor utilidad.

Se me ha informado que la toma de las muestras se realizara en el momento de los exámenes incluidos en el protocolo de manejo rutinario establecido en este servicio con motivo de la enfermedad de base, de los cuales he sido previamente informado. En el entendido de que este protocolo no modificará el manejo terapéutico y diagnóstico que se me otorgue. Y que si bien, el paciente se encuentra expuesto a las complicaciones que se enumeran a continuación. El servicio tratante se compromete a resolverlo y dar el tratamiento que sea necesario.

Complicaciones: sangrado en el sitio de punción, hematomas, dolor.

La información obtenida será estrictamente confidencial y solo será utilizada para los fines establecidos en la presente. Si decido por alguna razón, retirarme de este estudio podré hacerlo en cualquier momento.

Habiendo sido enterado (a) de todo lo anterior, acepto el ingreso de mi hijo(a) al estudio.

Representante legal: _____

Nombre y firma del padre o tutor

Testigo por parte del hospital

Testigo por parte del paciente

Mexico D.F: a _____ de _____ de 2009

*En caso de dudas o aclaraciones podrá comunicarse con los investigadores, Dr José de Diego Flores Chapa, Dr. Mauricio Gonzalez Avante y /o Dra Nydia Carol Bailón Franco, ubicados en el 5º piso de hospitalización del servicio de hematología Pediátrica del CMN 20 de Noviembre o a las extensiones 14319 u 88654 y/o con el Dr. Abel Archundia García (Presidente del Comité de Ética) a la ext. 14629.

Anexo 3

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

PROTOCOLO:“DETERMINACION DE PROCALCITONINA Y PROTEINA C REACTIVA EN EL DIAGNOSTICO TEMPRANO DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTEMICA DEBIDA A SEPSIS EN NIÑOS CON LEUCEMIA AGUDA Y NEUTROPENIA SECUNDARIA A QUIMIOTERAPIA INTENSIVA”

FICHA DE IDENTIFICACION:

NOMBRE:_____ EXP:_____

SEXO:_____ EDAD:_____

FECHA INGRESO: _____

DIAGNOSTICO _____

QUIMIOTERAPIA RECIBIDA:_____

PARAMETRO	INGRESO Fecha:	72 HRS	3ª Muestra	
Hemoglobina/ hto				
Leucocitos/ plaquetas				
Neutrofilos totales				
Proteína C reactiva				
Procalcitonina				
Fiebre				
Cultivos (Sitio y fecha de la toma)				

OBSERVACIONES ADICIONALES: