



BUAP

Facultad de Medicina

Hospital para el niño Poblano.

“Punto de corte de procalcitonina como biomarcador de sepsis en pacientes con diagnóstico oncológico y neutropenia febril”

Tesis para obtener el Diploma de Especialidad en Pediatría.

Presenta:

Dra. Luz Beatriz Hernández Rodríguez.

Director

Dra. Genoveva Rodríguez Coello.

Asesor

Dra. Maricruz Gutiérrez Brito.

H. Puebla de Z. Noviembre 2019.





ÍNDICE



Contenido

1. RESUMEN.....	6
2. ANTECEDENTES.....	8
2.1 ANTECEDENTES GENERALES	8
2.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	10
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
4. JUSTIFICACIÓN	12
5. HIPÓTESIS.....	13
6. OBJETIVOS	14
6.1 OBJETIVO GENERAL.....	14
6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
7. MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
8. ASPECTOS ÉTICOS.....	17
9. RESULTADOS.....	18
10. DISCUSIÓN.....	32
11. CONCLUSIONES	34
12. LOGÍSTICA	35
12.1 RECURSOS HUMANOS:.....	35
12.2 RECURSOS MATERIALES:	35
12.3 FINANCIAMIENTO:	35
13. ANEXOS.....	36
13.1 CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	36
13.2 VARIABLES.....	37
13.3 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.	39
14. BIBLIOGRAFÍA	40

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA N0. 1.- Tipo de cultivo utilizado para la identificación de microorganismos causantes de infección en pacientes oncohematológicos con fiebre y neutropenia febril en el Hospital para el Niño Poblano de Enero 2014 a Diciembre 2018.

TABLA N0. 2.- Sitios de infección más frecuentes en pacientes Oncohematológicos con fiebre y neutropenia febril en el Hospital para el Niño Poblano de Enero 2014 a Diciembre 2018.

TABLA N0. 3: Distribución por edad de los pacientes Oncohematológicos con fiebre y neutropenia febril en el Hospital para el Niño Poblano de Enero 2014 a Diciembre 2018.

TABLA N0. 4.- Distribución por tipo de neutropenia en pacientes Oncohematológicos con fiebre y neutropenia febril en el Hospital para el Niño Poblano de Enero 2014 a Diciembre 2018.

ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICA N0. 1.- Nivel de procalcitonina como resultado positivo en pacientes Oncohematológicos con fiebre y neutropenia febril en el Hospital para el Niño Poblano de Enero 2014 a Diciembre 2018.

GRÁFICA N0. 2.- Concentración de procalcitonina sérica en función de la presencia de fiebre y neutropenia, sepsis o choque séptico en el Hospital para el Niño Poblano de Enero 2014 a Diciembre 2018.

GRÁFICA N0. 3.- Curva ROC. AUC, área bajo la curva. J, índice de Youden.

GRÁFICA N0. 4.- Microorganismos aislados en cultivos en pacientes oncohematológicos con fiebre y neutropenia febril en el Hospital para el Niño Poblano de Enero 2014 a Diciembre 2018.

GRÁFICA N0. 5.- Distribución por sexo de los pacientes oncohematológicos con fiebre y neutropenia febril en el Hospital para el Niño Poblano de Enero 2014 a Diciembre 2018.

GRÁFICA N0. 6.- Distribución por tipo de neoplasia de los pacientes oncohematológicos con fiebre y neutropenia febril en el Hospital para el Niño Poblano de Enero 2014 a Diciembre 2018.

GRÁFICA N0. 7.- Respuesta a la inducción a la remisión en pacientes oncohematológicos con fiebre y neutropenia febril en el Hospital para el Niño Poblano de Enero 2014 a Diciembre 2018.

GRÁFICA N0. 8.- Etapa del tratamiento en pacientes oncohematológicos con fiebre y neutropenia febril en el Hospital para el Niño Poblano de Enero 2014 a Diciembre 2018.

GRÁFICA N0. 9.- Pacientes oncohematológicos con recaída, con fiebre y neutropenia febril en el Hospital para el Niño Poblano de Enero 2014 a Diciembre 2018.

1. RESUMEN.

“Punto de corte de procalcitonina como biomarcador de sepsis en pacientes con diagnóstico oncológico y neutropenia febril”.

INTRODUCCIÓN: La sepsis y choque séptico son las principales causas de muerte en el niño con neutropenia y fiebre, población en la que se producen infecciones graves debido a bacteriemia invasiva endógena o fungemia en quienes el retardo del inicio de un tratamiento apropiado (antimicrobianos o antifúngicos) puede ser mortal. Por lo tanto, la fiebre en el niño con neutropenia debe tratarse de manera primaria como si la causa fuera una infección.

OBJETIVO: Evaluar el punto de corte de procalcitonina como biomarcador de sepsis en pacientes con diagnóstico oncológico y neutropenia febril en el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2018 en el HNP.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio observacional, transversal y descriptivo. La información de las variables se obtuvo de la recolección de datos del expediente clínico de pacientes hospitalizados cuyo diagnóstico sea de neoplasia hematológica o de órgano sólido que se encuentren en tratamiento con quimioterapia y que hayan ingresado con diagnóstico de evento de fiebre y neutropenia, sepsis o choque séptico.

RESULTADOS: Se tomaron 73 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión con neutropenia febril en los que se utilizó la cuantificación de procalcitonina como biomarcador de sepsis, la mediana de la concentración de procalcitonina fue de 0.68 (RIC 0.19 – 1.49) ng/mL en los pacientes con diagnóstico de fiebre y neutropenia, de 13.9 (RIC 0.9 – 25.4) ng/mL para aquellos que desarrollaron sepsis y 63.0 (23.7 – 200) ng/mL para los pacientes que presentaron choque séptico.

CONCLUSIONES: En este estudio se concluyó que los pacientes oncohematológicos que presentan evento de neutropenia febril determinación sérica de procalcitonina >5.3 ng/mL, aumentó el riesgo de desarrollar sepsis y choque séptico 123 veces más, lo cual consideramos como punto de corte de utilidad para inicio de antibioticoterapia oportuna. Así mismo observamos que las concentraciones de procalcitonina sérica en los pacientes con sepsis y choque séptico fueron significativamente mayores a las presentadas por los pacientes con fiebre y neutropenia. No obstante, la diferencia entre la mediana de la concentración de la procalcitonina sérica, entre los pacientes con sepsis y choque séptico, no fue estadísticamente significativa.

2. ANTECEDENTES.

2.1 ANTECEDENTES GENERALES

Un paciente con cáncer con sospecha de sepsis al hospitalizarse genera un costo incrementado debido al uso de antibióticos y los métodos diagnósticos que se requieren.

En la última década se ha empleado el uso de biomarcadores que son parámetros de origen biológico ya que se asocian con la respuesta del hospedero ante la invasión de algún microorganismo como una posible opción de diagnóstico y pronóstico de paciente con sepsis cuyo objetivo es complementar el análisis clínico [3,4].

Para cada uno de ellos hay ventajas y limitaciones, por ejemplo: la proteína C reactiva y la VSG son baratas, disponibles pero poco sensibles y no específicas para sepsis

La PCR se eleva en todos los estados inflamatorios y sus niveles no se correlacionan con los estados de gravedad, se modifica en falla hepática y por el uso de esteroides [4]. Mientras que la VSG se modifica en deshidratación o anemia y no correlaciona en estados de gravedad por lo que se considera en desuso [5].

La procalcitonina es la prohormona de la calcitonina, una proteína que induce vasodilatación principalmente en las arterias coronarias, en las arterias cerebrales y en la vasculatura sistémica en general, que, además, participa en la regulación del metabolismo del calcio. La procalcitonina es producida principalmente por las células C tiroideas y, en menor cantidad, por las células neuroendócrinas pulmonares y del intestino delgado del sujeto no séptico. Una vez que se produce la estimulación de estas células, se inicia la transcripción del gen de procalcitonina (calcitonin-1 gene o CALC-1), con la traducción posterior de los 116 aminoácidos que componen la procalcitonina, la cual es cortada a nivel de los aminoácidos

60 a 91 y se produce la calcitonina, cuya actividad biológica más importante es disminuir la concentración sérica de calcio por inhibición de la reabsorción ósea. La procalcitonina también es producida en la inflamación que resulta en respuesta a las endotoxinas o a los mediadores inducidos principalmente por las infecciones bacterianas. Los picos máximos se presentan a las 12 horas posteriores al inóculo bacteriano, con una vida media de 36 horas si el estímulo desaparece [6,9].

La procalcitonina es, ante todo, un indicador para el diagnóstico de reacciones inflamatorias sistémicas desencadenadas por infecciones bacterianas ya que correlaciona la gravedad de la enfermedad y su progresión en el tiempo [8].

En los últimos años la procalcitonina ha sido considerada como el biomarcador con mayor utilidad para discriminar la sepsis de origen bacteriano, sin embargo, en la literatura científica los argumentos que permiten establecer ventajas y desventajas en los pacientes con sepsis en niños con diagnóstico de cáncer y neutropenia febril son limitados [1,2,4].

2.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

La mayoría de los estudios sugieren que, con un punto de corte de 0,5 ng/ml a 1 ng/ml, la procalcitonina presenta una sensibilidad de 59-78%, especificidad de 76%, valor predictivo positivo de 93% y valor predictivo negativo de 45% para el diagnóstico de sepsis [18,19].

Entre la sepsis y las neoplasias existe desregulación de eventos, como la hipoxia, el daño tisular, la apoptosis y la inflamación, que hacen menor la posibilidad de detectar precozmente un proceso infeccioso por lo que las variaciones en los rangos se comportan de manera diferente dependiendo de factores relacionados con el huésped, con la neoplasia y con el tratamiento empleado [10].

En el Hospital para el niño poblano no se cuenta con estudios que avalen la respuesta al tratamiento empleando niveles séricos de procalcitonina en pacientes oncológicos al momento de la presencia de neutropenia, fiebre, sepsis o choque séptico.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con neoplasias hematológicas son más susceptibles a presentar infecciones agresivas por compromiso del sistema inmune. En más del 90% de los casos, la fiebre es el único síntoma que puede sugerir un proceso infeccioso grave en curso. Con los biomarcadores como la procalcitonina, la epidemiología molecular puede monitorizar los eventos infecciosos bacterianos desde el inicio de la infección hasta la resolución de la misma. Se requiere de una evaluación y manejo individualizado para ofrecer un diagnóstico precoz, disminuir el tiempo intrahospitalario, elegir adecuadamente el tratamiento y con ello evitar asignar pacientes a grupos de bajo riesgo que conlleva a resistencia bacteriana a antimicrobianos usados y que a la postre presentan complicaciones graves o la muerte.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- ¿Cuál es el punto de corte de procalcitonina como biomarcador de sepsis en pacientes con diagnóstico oncohematológico y neutropenia febril?

4. JUSTIFICACIÓN

La sepsis es una enfermedad común en pacientes oncológicos debido al compromiso del sistema inmune por la enfermedad de base y el tratamiento recibido. Los pacientes pediátricos que ingresan a hospitalización o por el servicio de urgencias son el grupo más vulnerable ya que tienen altas probabilidades de contraer infección la cual puede agravarse y terminar como sepsis grave o choque séptico [1, 10, 13, 15].

En el Hospital para el niño poblano no se han realizado estudios específicos sobre biomarcadores que ayuden a detectar tempranamente un proceso infeccioso en pacientes oncológicos que pueda desencadenar sepsis. Desde el 2014 se realiza la prueba de procalcitonina en pacientes con sepsis y desconocemos su desempeño diagnóstico.

Se realizará un estudio aplicando los criterios de inclusión y exclusión definidos para tal fin, midiendo los niveles de procalcitonina al momento de documentar fiebre neutropénica dentro de las 72 horas de iniciado el diagnóstico y tratamiento.

5. **HIPÓTESIS**

Por el tipo de estudio no requiere hipótesis.

6. OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar el punto de corte de procalcitonina como biomarcador de sepsis en pacientes con diagnóstico oncológico y neutropenia febril.

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Documentar los niveles de procalcitonina en pacientes pediátricos con neoplasias oncohematológicas al momento del diagnóstico de neutropenia febril y dentro de las primeras 72 horas de inicio del tratamiento.
2. Determinar los niveles de procalcitonina en donde los pacientes desarrollan neutropenia febril, sepsis y choque séptico
3. Disminuir la tasa de mortalidad utilizando puntos de cohorte en pacientes inmunodeprimidos secundario a neoplasia.
4. Evitar tratamientos innecesarios o no ofrecer intervenciones a tiempo.
5. Con los resultados de este estudio se espera determinar si es útil en la práctica clínica solicitar niveles de procalcitonina en los pacientes con neoplasias oncohematológicas y neutropenia febril.
6. Establecer en qué porcentaje se puede aislar mediante cultivo el microorganismo causante del cuadro de neutropenia febril.
7. Determinar la mortalidad y la relación con los niveles de procalcitonina en pacientes que desarrollaron sepsis y choque séptico.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

La presente investigación se realizó en el Hospital Para el niño Poblano en pacientes oncohematológicos de 0 a 16 años que reciben tratamiento con quimioterapia cursando con diagnóstico de neutropenia febril en el servicio de urgencias y oncohematología en el periodo comprendido del 1 de enero del 2014 al 31 de diciembre del 2018. Se revisó la base de datos del expediente clínico electrónico donde se incluyeron 73 pacientes en el estudio los cuales contaron con medición de niveles de procalcitonina durante las primeras 72 horas de inicio del cuadro.

Contaron con los siguientes criterios de inclusión: Pacientes hombres y mujeres con edad comprendida entre 0 y 16 años con neoplasias hematológicas y de órgano sólido que desarrollaron neutropenia febril, sepsis o choque séptico, contando con expediente completo donde se registraron los niveles de procalcitonina.

Se excluyeron pacientes con infección por VIH/SIDA, portadores de lupus, artritis reumatoide, en cuidados paliativos, con tumores neuroendócrinos, cáncer de tiroides así como pacientes que no contaron con niveles de procalcitonina durante las primeras 72 hrs de inicio del cuadro de neutropenia febril.

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, transversal, unicéntrico, retrolectivo y de revisión.

Se midieron las siguientes variables: edad, sexo, tipo de neoplasia, respuesta a la inducción a la remisión, etapa del tratamiento oncológico, número de recaídas, recuento absoluto de neutrófilos, foco de infección, nivel de procalcitonina, tipo de cultivo realizado, microorganismo aislado.

Se analizaron las variables con estadística descriptiva para variables cuantitativas. Para variables cualitativas se presentan mediante gráficas y cuadros.

Se tomó la base de datos de Excel para tabular los datos, de esta manera se pudo pasar la información al programa de estadística SPSS versión 22, ya tabulado, para realizar el análisis descriptivo, por frecuencia y por proporciones. Se aplicaron las medidas de tendencia central (media, moda, mediana) así como la de dispersión (rango, varianza y desviación estándar).

Se presentó el protocolo al Comité de Investigación del Hospital para el Niño Poblano para su autorización y registro.

La información se obtuvo a través de la revisión de los expedientes clínicos electrónico del Hospital del Niño Poblano.

Se realizó el análisis de los datos obtenidos.

8. ASPECTOS ÉTICOS.

Se guardó la debida confidencialidad y se veló porque los principios de respeto, beneficencia y justicia no se vieran comprometidos, así mismo, los datos obtenidos son confidenciales.

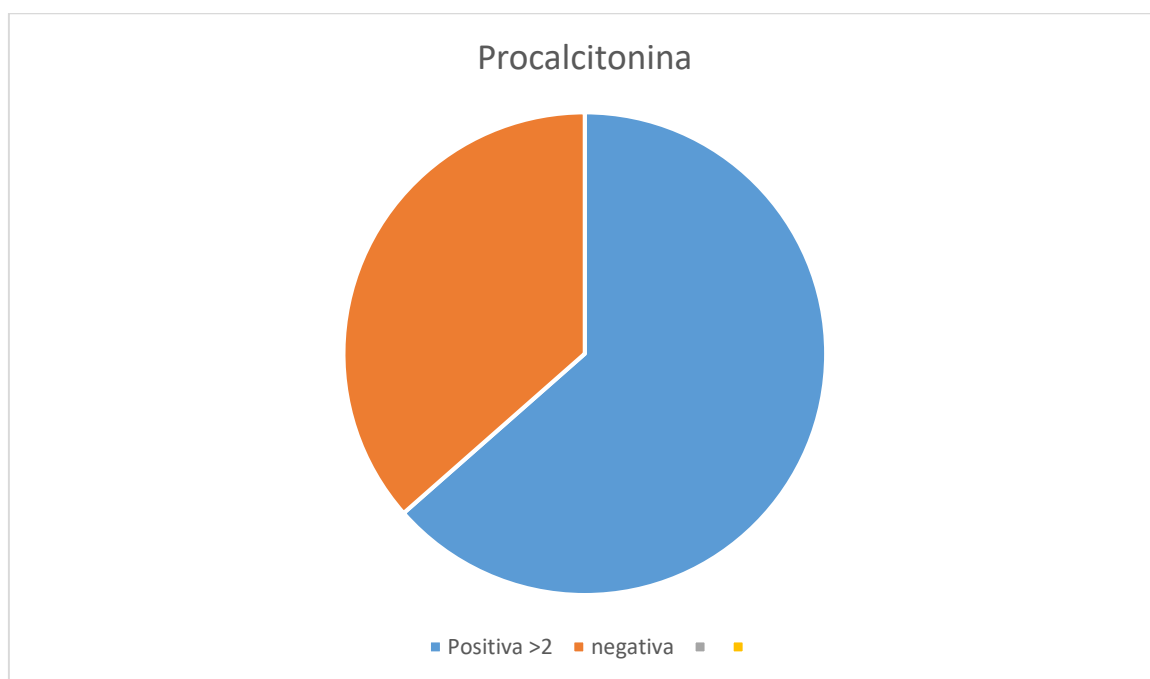
Se basó en las siguientes normativas:

- Normas de Buenas Prácticas Clínicas (BPC).
- NOM 12 Para el desarrollo de protocolos de investigación.
- Ley general de salud en materia de investigación para la salud.
- Decreto de la comisión nacional de bioética (CNB).
- Guía nacional para la integración y funcionamiento de los comités de ética en investigación.

De acuerdo al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud en su título segundo de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, este estudio se consideró como investigación sin riesgo para los pacientes por lo que se dispensó al investigador la obtención del consentimiento informado.

9. RESULTADOS.

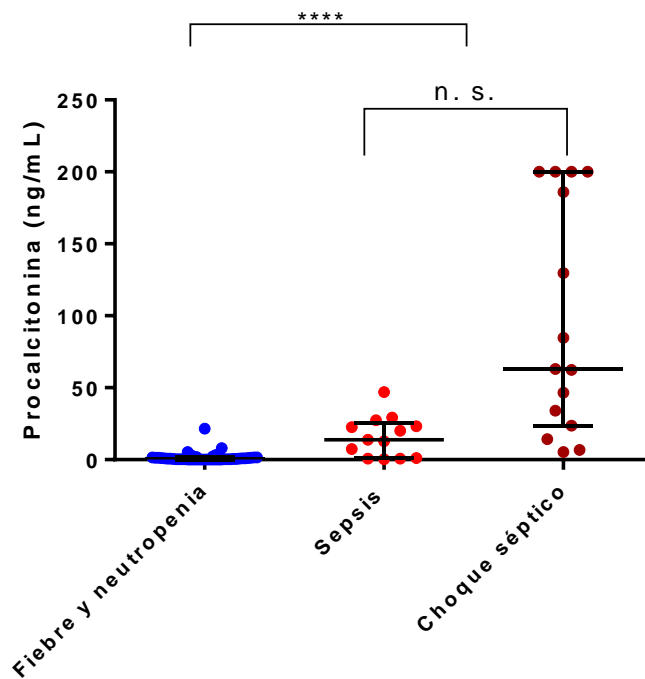
En el grupo de pacientes se recabaron los niveles de procalcitonina, muestra sérica tomada dentro de las primeras 72 hrs del evento de neutropenia febril. A continuación, se muestran los resultados obtenidos en la gráfica N0.1.



Gráfica N0. 1.- Nivel de procalcitonina como resultado positivo en pacientes Oncohematológicos con fiebre y neutropenia febril en el Hospital para el Niño Poblano de Enero 2014 a Diciembre 2018.

Al analizar los valores de procalcitonina, tomando como positiva mayor de 0.5, se encontró que un 63.5% presenta positiva la prueba al momento de la determinación y un 36.4% negativa.

Se observó que la concentración de procalcitonina en el límite inferior de detección de la técnica (<0.05 ng/mL) se analizó como 0.05 ng/mL y, para aquellos en el límite superior (>200 ng/mL), se procesaron como 200 ng/mL. La mediana de la concentración de procalcitonina fue de 0.68 (RIC 0.19 – 1.49) ng/mL en los pacientes con diagnóstico de fiebre y neutropenia, de 13.9 (RIC 0.9 – 25.4) ng/mL para aquellos que desarrollaron sepsis y 63.0 (23.7 – 200) ng/mL para los pacientes que presentaron choque séptico. A continuación, se muestran los resultados obtenidos en la gráfica N0 2.

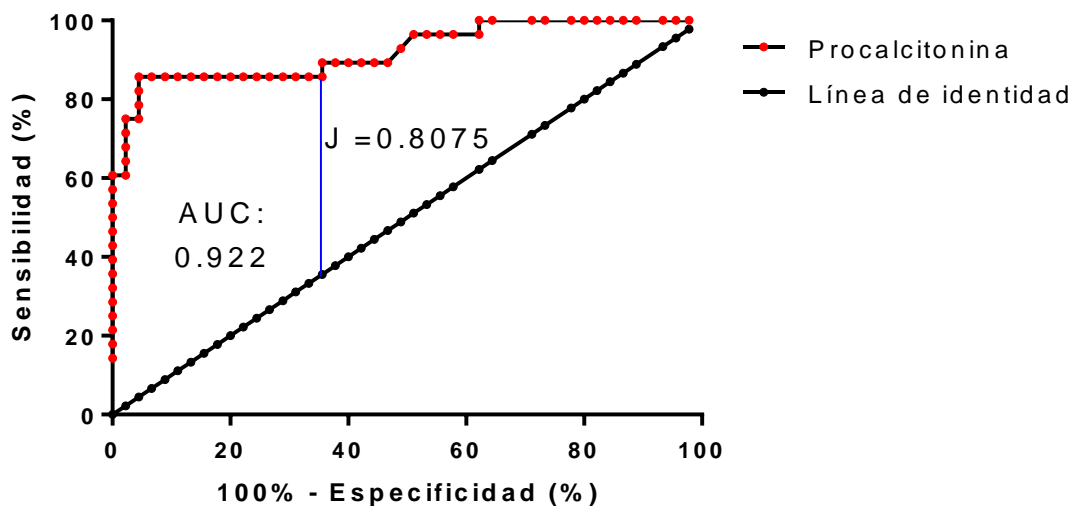


Gráfica N0. 2.- Concentración de procalcitonina sérica en función de la presencia de fiebre y neutropenia, sepsis o choque séptico en el Hospital para el Niño Poblano de Enero 2014 a Diciembre 2018.

Las barras muestran la mediana y el rango intercuartílico. Prueba de Kruskal Wallis. ****, $p < 0.0001$. n. s., sin significancia estadística.

Las concentraciones de procalcitonina sérica en los pacientes con sepsis y choque séptico fueron significativamente mayores a las presentadas por los pacientes con fiebre y neutropenia (prueba de Kruskal Wallis $p < 0.0001$). No obstante, la diferencia entre la mediana de la concentración de la procalcitonina sérica, entre los pacientes con sepsis y choque séptico, no fue estadísticamente significativa.

Para obtener el valor de la concentración de la procalcitonina que mejor prediga el desarrollo de sepsis y choque séptico, se realizó una curva Receiver Operating Characteristic (ROC) para obtener el área bajo la curva, la cual tuvo un valor de 0.922 (IC del 95 % 0.853 – 0.991, $p < 0.0001$). A continuación, se muestran los resultados obtenidos en la gráfica N0.3

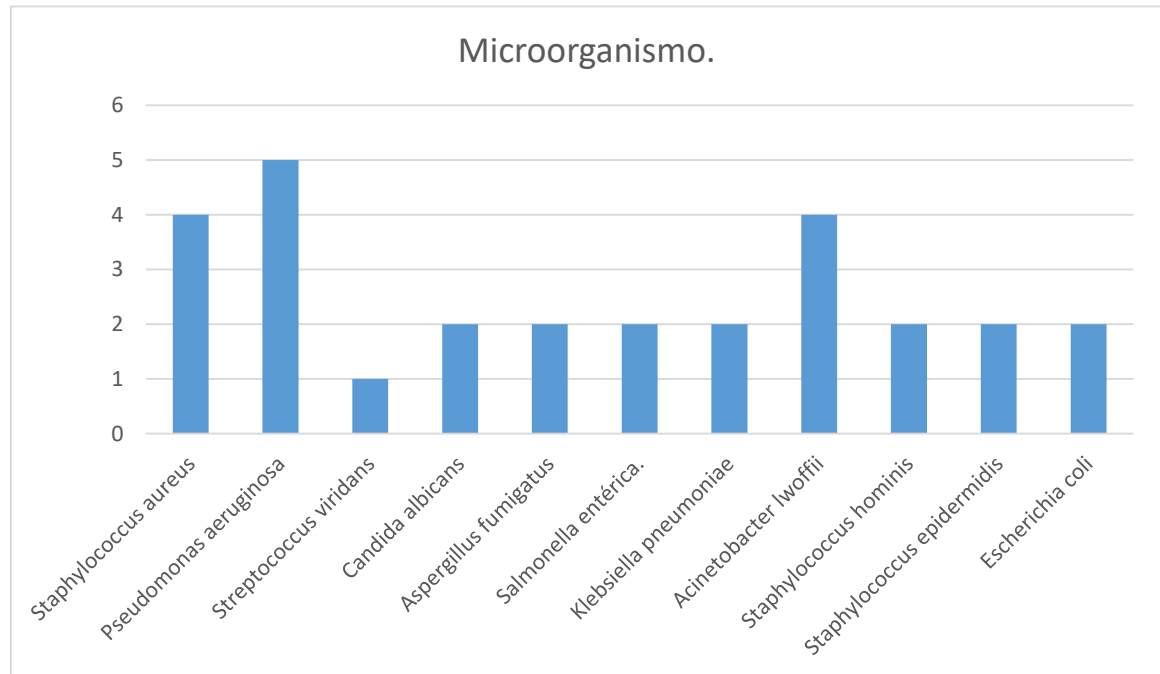


Gráfica N0. 3.- Curva ROC. AUC, área bajo la curva. J, índice de Youden.

Posteriormente, al obtener el índice de Youden más cercano a 1 (0.8075) se obtuvo que, una concentración sérica de procalcitonina > 5.3 ng/mL, aumentó el riesgo de desarrollar sepsis y choque séptico 123 veces (IC del 95 % 22 – 757, prueba exacta de Fisher $p < 0.0001$). Asimismo, este valor tiene una sensibilidad del 85.7 (IC del 95 % 67.3 – 96.0) %, una especificidad del 95.6 (IC del 95 % 84.9 – 99.5) % y una razón de verosimilitud positiva de 19.3 para predecir sepsis y choque séptico en función de las escalas de referencia empleadas.

De los 73 pacientes, 4 obtuvieron valores >200 ng/ml, todos ellos presentaron choque séptico, la mitad fue origen respiratorio y la otra mitad no fue posible identificar el origen de la infección. Solo uno de ellos falleció.

Microorganismos aislados en cultivos tomados en pacientes con neutropenia febril dentro de las primeras 72 horas de haber presentado el episodio.



Gráfica NO. 4.- Microorganismos aislados en cultivos en pacientes Oncohematológicos con fiebre y neutropenia febril en el Hospital para el Niño Poblano de Enero 2014 a Diciembre 2018.

Con relación a los microorganismos aislados en cultivos con lecturas positivas, se observó predominancia en bacterias Gram-negativas, siendo la de mayor aislamiento *Pseudomonas aeruginosa* en un 17.2% (n=5), dos de estos cinco pacientes resultaron con defunción por choque séptico.

En el grupo de pacientes se recabó el tipo de cultivo utilizado para la identificación del microorganismo causal de la infección. A continuación, se muestran los resultados obtenidos en la tabla N0.1.

Sitio de muestra cultivada	N	%
Hemocultivo	18	67.8
Urocultivo	2	7.14
Aspirado bronquial	7	25

Tabla N0. 3.- Tipo de cultivo utilizado para la identificación de microorganismos causantes de infección en pacientes oncohematológicos con fiebre y neutropenia febril en el Hospital para el Niño Poblano de Enero 2014 a Diciembre 2018.

Se realizó el análisis en el cual se observó que de los 73 pacientes estudiados, solo el 37.8% (n=28) presentaron cultivos positivos, dentro de los cuales se presentan con mayor predominancia microorganismos en el torrente sanguíneo 67.8% (n=18), seguido por cultivo de aspirado bronquial 35% (n=7) y finalmente en urocultivo 7.14% (n=2).

Se buscó el foco de infección para su análisis. A continuación, se muestran los resultados obtenidos en la tabla N0. 2.

Foco de infección	N	%
Origen desconocido	32	43.2
Piel y tejidos blandos	1	1.35
Respiratorio	23	32.4
Urinario	4	5.4
Mucositis oral	6	8.1
Línea vascular	3	4.05
Hepático	1	1.35
Gastrointestinal	2	2.7
Esplénico	1	1.35

Tabla N0. 2.- Sitios de infección más frecuentes en pacientes Oncohematológicos con fiebre y neutropenia febril en el Hospital para el Niño Poblano de Enero 2014 a Diciembre 2018.

Se observó que no se definió un foco específico de infección causante de neutropenia febril en un 43.2% (n=32), con sintomatología diversa y no orientada hacia un origen. Se encontró que dentro de los focos identificados, las afecciones del tracto respiratorio son representativamente más frecuentes con un 32.4% (n=23). Los demás focos que se observaron con el origen de neutropenia febril fueron: celulitis 1.35% (n=1), urinario 5.4% (4), mucositis oral 8.1% (n=6), línea vascular 4.05% (n=3), hepático 1.35% (n=1), gastrointestinal 2.7% (n=2), esplénico 1.35% (n=1).

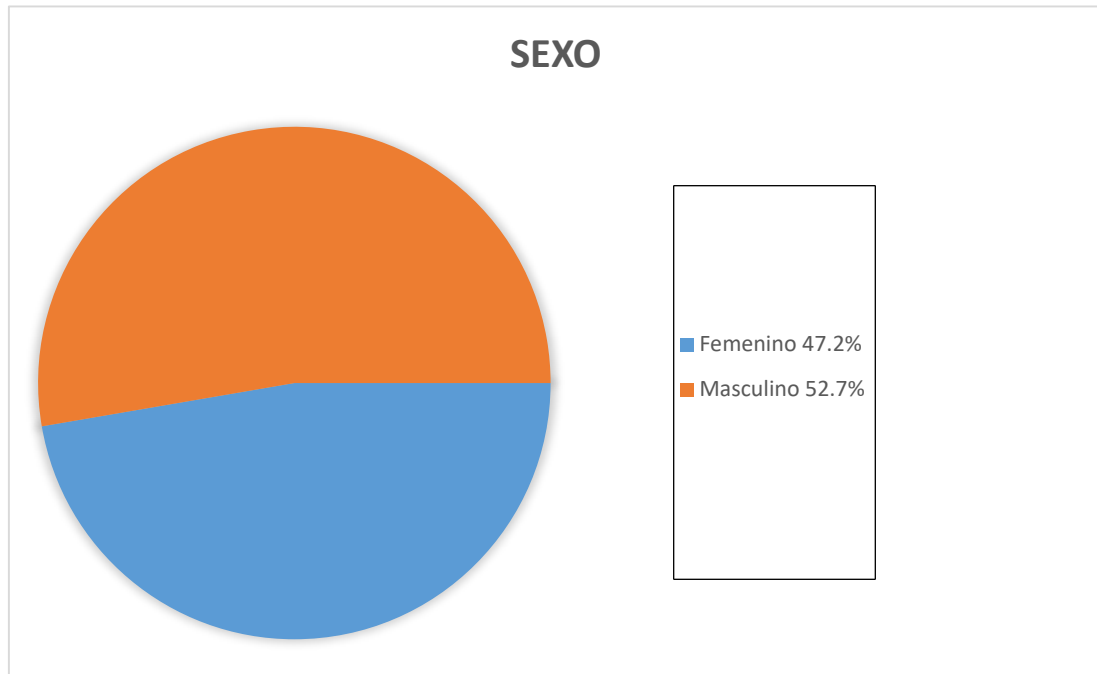
Para la realización del estudio “Punto de corte de procalcitonina como biomarcador de sepsis en pacientes con diagnóstico oncohematológico y neutropenia febril” en el periodo comprendido de enero 2014 a diciembre 2018 en el Hospital para el Niño Poblano, se revisaron expedientes clínicos electrónicos, obteniendo una muestra de 73 pacientes. Se dividió por grupo de edad para su análisis. A continuación se muestran los resultados obtenidos en la tabla NO. 3.

Edad	N	%
Lactante	4	5.4%
Preescolar	15	20.5%
Escolar	31	42.4%
Adolescente	23	31.5%

Tabla NO. 3.- Distribución por edad de los pacientes Oncohematológicos con fiebre y neutropenia febril en el Hospital para el Niño Poblano de Enero 2014 a Diciembre 2018.

En cuanto a la distribución por edad se observa predominio en escolares con un 42.4% (n=31), seguido por adolescentes 31.5% (n=23), preescolares 20.5% (n=15) y lactantes 5.4% (n=4).

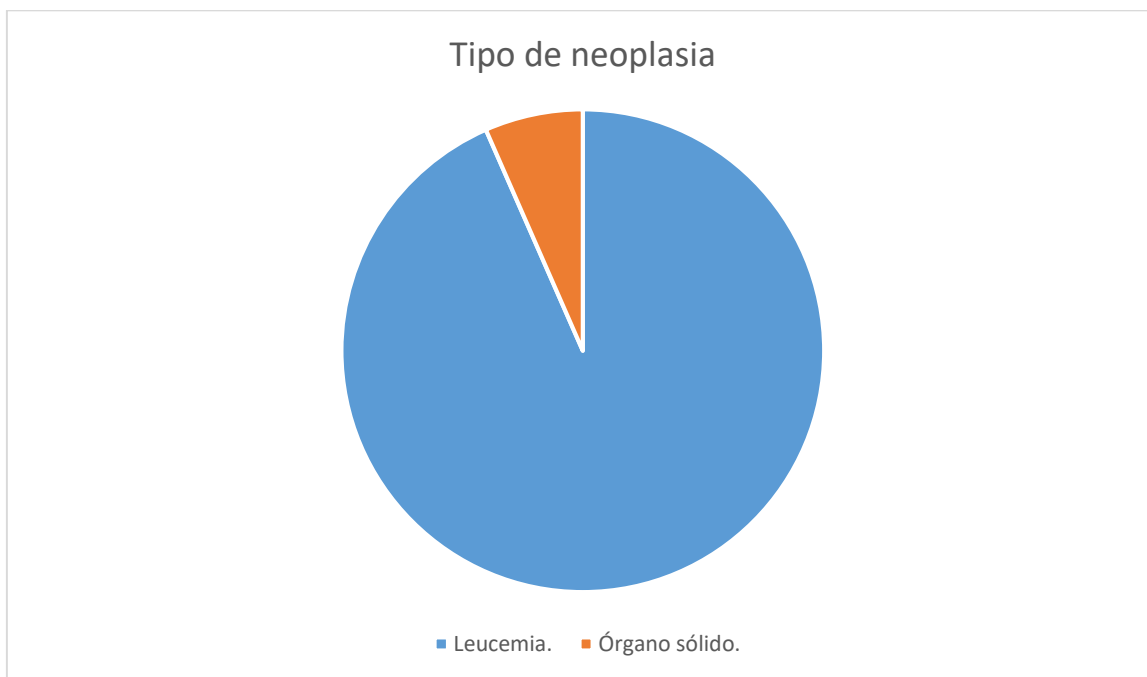
El grupo de pacientes fue dividido por sexo para su análisis. A continuación, se muestran los resultados obtenidos en la gráfica N0. 5.



Gráfica N0. 5.- Distribución por sexo de los pacientes Oncohematológicos con fiebre y neutropenia febril en el Hospital para el Niño Poblano de Enero 2014 a Diciembre 2018.

Respecto al sexo, se observó mayor proporción en el sexo masculino con un 52.7% (n=39) y del sexo femenino 47.2% (n=34).

Se estudió el tipo de neoplasia para su análisis. A continuación se muestran los resultados obtenidos en la Gráfica N0.6.



Gráfica N0. 6.- Distribución por tipo de neoplasia de los pacientes Oncohematológicos con fiebre y neutropenia febril en el Hospital para el Niño Poblano de Enero 2014 a Diciembre 2018.

Al analizar el tipo de neoplasia en el que ocurren mayores casos de neutropenia febril, encontramos con mayor frecuencia las leucemias con un 95.9% y neoplasias de órgano sólido 4.05%

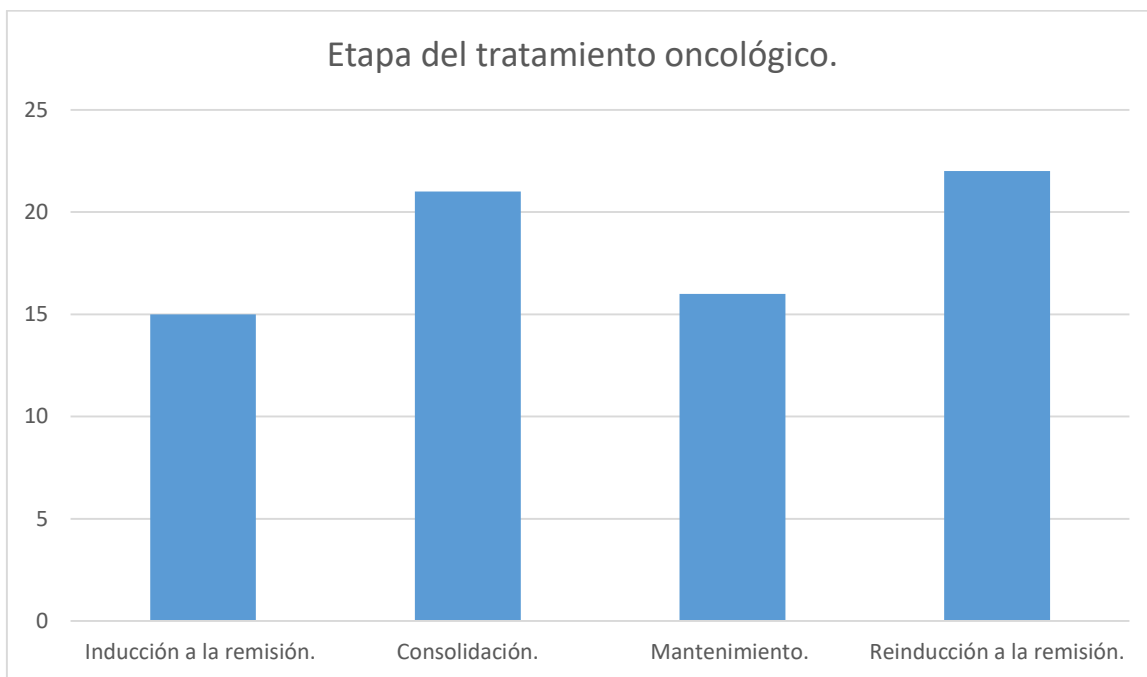
Dentro del grupo de pacientes con fiebre y neutropenia febril, se valoró la respuesta a la inducción a la remisión. A continuación, se muestran los resultados obtenidos en la gráfica N0.7.



Gráfica N0. 7.- Respuesta a la inducción a la remisión en pacientes Oncohematológicos con fiebre y neutropenia febril en el Hospital para el Niño Poblano de Enero 2014 a Diciembre 2018.

Se observó que un 78.3 % de los pacientes tuvo una buena respuesta a la inducción a la remisión, 14.8% mala respuesta y 6.7% de los pacientes no entran en esta opción al ser neoplasia de órgano sólido.

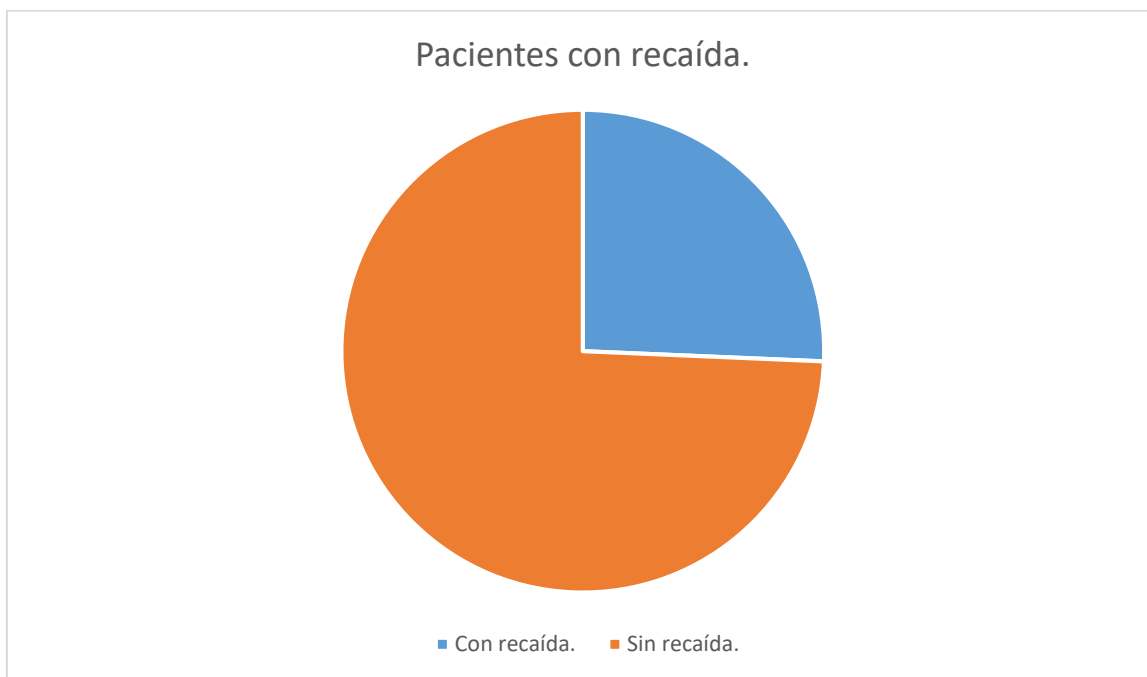
Se realizó el análisis de la etapa del tratamiento oncológico en el que se encontraban al momento del episodio de neutropenia febril. A continuación, se muestran los resultados en la gráfica NO. 8.



Gráfica NO. 8.- Etapa del tratamiento en pacientes Oncohematológicos con fiebre y neutropenia febril en el Hospital para el Niño Poblano de Enero 2014 a Diciembre 2018.

Observamos que hay un predominio de presentar el episodio de neutropenia febril durante la etapa de reinducción a la remisión en un 29.7% (n=22). Siguiendo en orden de frecuencia la etapa de consolidación 28.3% (n=20), mantenimiento 21.6% (n=16) e inducción a la remisión 20.2% (n=15).

En el grupo de pacientes, se analizó cuántos pacientes se encontraban recibiendo tratamiento contando con recaída de la neoplasia. A continuación, se muestran los resultados obtenidos en la gráfica N0. 9.



Gráfica N0. 9.- Pacientes oncohematológicos con recaída, con fiebre y neutropenia febril en el Hospital para el Niño Poblano de Enero 2014 a Diciembre 2018.

Se realizó análisis de los pacientes que se encontraba con recaída y que presentaban neutropenia febril, teniendo como resultado el 25.6% (n=19) de los pacientes presentaban recaída y el 74.3% (n=54) ninguna.

En el grupo de pacientes se realizó la cuantificación de neutrófilos totales para clasificarlos en el tipo de neutropenia. A continuación, se muestran los resultados obtenidos en la Tabla N0.4.

Tipo de neutropenia	N	%
Leve	5	6.75%
Moderada	6	8.1%
Severa	19	25.6%
Profunda	43	59.4%

Tabla N0. 4.- Distribución por tipo de neutropenia en pacientes Oncohematológicos con fiebre y neutropenia febril en el Hospital para el Niño Poblano de Enero 2014 a Diciembre 2018.

Respecto al tipo de neutropenia se observó que un 59.4% de los pacientes ingresan con neutropenia profunda, confiriendo mayor riesgo de sepsis. Siguiendo en orden de frecuencia neutropenia severa con un 25.6%, moderada 8.1% y leve con un 6.75%.

10. DISCUSIÓN.

Reportes internacionales demuestran un aumento significativo en el número de casos de neoplasias en pacientes en edad pediátrica. Se debe de mejorar la identificación de efectos adversos del tratamiento otorgado con el fin de la erradicación de la enfermedad, incorporando al diagnóstico de los mismos, biomarcadores que permitan el tratamiento precoz con el fin de evitar infecciones que comprometen la vida de pacientes inmunocomprometidos [1, 9, 10].

La primera medida es al haber identificado pacientes con neutropenia febril, iniciar tratamiento antibiótico empírico, previa toma de cultivos, disminuyendo lo casos de sepsis y choque séptico. Al tener microorganismos aislados por medio de los cultivos, será posible la utilización adecuada del tratamiento antimicrobiano evitando así tratamiento ineficaz, prolongado y resistencia bacteriana, sin embargo ésta posibilidad de recuperación microbiológica puede ser tan baja como lo reporta la literatura internacional de 28- 40% para la obtención de aislamiento microbiológico [8]. De tal forma que resulta necesario apoyarnos en biomarcadores que permitan conducirnos con mayor precisión sobre el uso adecuado de terapia antimicrobiana, el tiempo de duración e incluso el desescalamiento. Tal como lo demuestran varios estudios realizados en pacientes con cáncer que presentan fiebre y neutropenia, el empleo de procalcitonina como biomarcador de sepsis cuantificado con niveles séricos dentro de las primeras 72 hr del diagnóstico ha sido cuestionable con respecto a los niveles de corte, así Duff et al analizaron 34 casos de pacientes con cáncer y sospecha de sepsis concluyendo que el punto de corte diagnóstico correspondía a más de 0.5 ng/ml, cifra muy similar a los datos obtenidos en nuestro estudio donde obtuvimos concentraciones medias de 0.68 ng/ml ante evento de fiebre y neutropenia, además que en la estratificación

de la gravedad, aquellos sujetos que se identificó sepsis los niveles fueron de 5.4 ng/ml y choque séptico 36.8 ng/ml que, comparativamente con nuestro estudio éstas cifras correspondieron a 13.9 ng/ml y 63 ng /ml respectivamente, es decir, más del doble [18]. Respecto a la sensibilidad y especificidad obtenidos se demostró basado en la prueba exacta de Fisher a medida que los niveles séricos de procalcitonina se mantuvieron más elevados la sensibilidad y especificidad incrementaron, de tal forma que obtuvimos 85.7% de sensibilidad y 95.6% de especificidad cuando la concentración de procalcitonina se mantenía mayor a 5.3 ng/ml, lo cual difiere de lo reportado en el estudio de Reitman et al donde analizaron niveles de procalcitonina al momento del ingreso hospitalario y entre las 12 y 24 horas del inicio de la fiebre en 223 episodios febriles de niños con neutropenia encontrando un punto de corte mayor a 0.5 ng/ml presenta una sensibilidad de 78% y especificidad de 76% para el diagnóstico de sepsis, que disminuiría su utilidad para un diagnóstico preciso [19].

11. CONCLUSIONES

Se documentaron y analizaron los niveles de procalcitonina, observando que un 63.5% presenta positiva la prueba al momento de la determinación y un 36.4% negativa. Esto siendo de utilidad al medir los niveles al inicio del cuadro de neutropenia febril, pudiendo determinar en qué pacientes iniciar antibiòticoterapia temprana y en cuales evitar tratamientos innecesarios, ayudándonos a minimizar la posibilidad de avanzar a sepsis o choque séptico, cumpliendo con el objetivo de disminuir la mortalidad en estos pacientes.

Se observó que en los pacientes oncohematológicos que cumplieron los criterios de inclusión para este estudio, en los que se realizó determinación sérica de procalcitonina, presentan riesgo de desarrollar fiebre y neutropenia a partir de niveles de 0.68 ng/mL, de 13.9 ng/mL para que desarrollen sepsis y 63.0 ng/mL para presentar choque séptico.

En este estudio se concluyó que los pacientes oncohematológicos que presentan evento de neutropenia febril con determinación sérica de procalcitonina >5.3 ng/mL, aumentó el riesgo de desarrollar sepsis y choque séptico 123 veces más, con lo cual consideramos su determinación de utilidad para la práctica clínica para el inicio del tratamiento oportuno al presentar una sensibilidad de 85.7% y especificidad de 95.6% proporcionándonos validez para esta prueba diagnòstica.

Por último, se puede señalar que la procalcitonina es un marcador de sepsis que su incremento en días posteriores al tratamiento con quimioterapia coexiste con altas tasas de mortalidad.

12. LOGÍSTICA

12.1 RECURSOS HUMANOS:

- Médico quien realiza protocolo de estudio: Dra. Luz Beatriz Hernández Rodríguez.
- Asesores metodológicos y expertos: Dra. Genoveva Rodríguez Coello y Dra. Maricruz Gutiérrez Brito.

12.2 RECURSOS MATERIALES:

- Sistema de información médico informativo.
- Computadora.
- Hojas de recolección de datos.
- Internet.

12.3 FINANCIAMIENTO:

- Propio del investigador.

13. ANEXOS

13.1 CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre del paciente:	
Expediente:	Sexo:
Edad:	Fecha de ingreso:
Diagnóstico:	
Número de recaídas:	Fecha de toma de procalcitonina:
Recuento absoluto de neutrófilos:	Fecha de aislamiento:
Tipo de infección:	Tratamiento utilizado:
Etapa del tratamiento oncológico:	
Nivel de procalcitonina:	

13.2 VARIABLES.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA	MEDICIÓN
EDAD	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo, medido en años cumplidos.	Cuantitativa.	Meses y años cumplidos
SEXO	Conjunto de caracteres orgánicos determinados genéticamente, cuya estructura forma y función diferencian a los individuos en los grupos, masculino y femenino.	Femenino: adj. Propio de mujeres Masculino. adj. Dicho de un ser: Que está dotado de órganos para fecundar, propio de hombres.	Cualitativa.	1. Masculino 2. Femenino
TIPO DE NEOPLASIA	Revelar la manifestación de una enfermedad a partir de observar y analizar sus síntomas.	Recabar datos para analizarlos e interpretarlos, lo que permite evaluar una cierta condición.	Cualitativa.	1. Leucemia 2. Órgano sólido.
RESPUESTA A LA INDUCCIÓN A LA REMISIÓN	Fase inicial del tratamiento que tiene como objetivo reducir 100 a 1000 veces (2 a 3 log) la carga leucémica.	Desaparición clínica de enfermedad detectable.	Cualitativa.	1. Buena 2. Mala
ETAPA DEL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO.	Tratamiento químico que destruye las células ya sean buenas o malas con el fin de atacar a las células o tumores cancerosos, el cual se divide en fases.	Tratamiento químico para el cáncer en fases.	Cualitativa.	1. Inducción a la remisión. 2. Consolidación 3. Mantenimiento
NÚMERO DE RECAÍDAS	Regreso de la enfermedad una vez diagnosticada fuera del sistema.	Linfoblastos quimiorresistentes presentes.	Cuantitativa.	Número de recaídas
RECuento ABSOLUTO DE NEUTRÓFILOS	Número absoluto de los polimorfonucleares neutrófilos	De acuerdo con el recuento absoluto de neutrófilos, la neutropenia se clasifica en media, cuando el recuento absoluto de neutrófilos está entre 1.000 y 1.500 células por μL ; moderada, cuando el recuento absoluto de neutrófilos está entre 500 y 1.000 células por μL ; y severa, cuando el recuento absoluto de neutrófilos	Cuantitativa.	Número de neutrófilos totales registrados en estudio de citometría hemática

		está por debajo de 500 células por μL		
FOCO DE INFECCIÓN	Invasión de un anfitrión por un microorganismo patógeno, su multiplicación en los tejidos y la reacción del anfitrión a su presencia y a la de sus posibles toxinas.	Las infecciones pueden originarse en cualquier órgano del cuerpo humano.	Cualitativa.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Respiratorio. 2. Celulitis. 3. Urinario. 4. Mucositis oral. 5. Línea vascular. 6. Hepático. 7. Gastrointestinal. 8. Esplénico.
NIVEL DE PROCALCITONINA	Evaluación del nivel sanguíneo.	Cantidad en sangre del precursor de la calcitonina medido en ng/mL.	Cuantitativa.	Mayor o igual a 2
TIPO DE CULTIVO	Prueba de laboratorio que se realiza para detectar la presencia de microorganismos, fundamentalmente bacterias y hongos, en una muestra biológica.	Examen de laboratorio para verificar si hay bacterias u otros microbios.	Cualitativo.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Positivo. 2. Negativo.
MICROORGANISMO AISLADO	Organismo que solo puede verse bajo un microscopio.	Grupo de seres vivos uni o pluricelulares que tienen organización subcelular.	Cualitativa.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Bacterias. 2. Hongos. 3. Virus. 4. Parásitos.

13.3 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

ACTIVIDAD	SEPTIEMBRE OCTUBRE 2017	NOVIEMBRE DICIEMBRE 2017	ENERO MARZO 2018	ABRIL MAYO 2018	JUNIO JULIO 2018	AGOSTO SEPTIEMBRE 2018
REVISIÓN BIBLIOGRAFICA	X					
PRESENTACIÓN DE PROTOCOLO	X					
ACEPTACIÓN DE PROTOCOLO		X	X			
RECOLECCIÓN DE DATOS				X		
PRESENTACIÓN DE AVANCES				X	X	
ANÁLISIS DE RESULTADOS					X	
PRESENTACIÓN DE RESULTADOS						X
ELABORACION DE DOCUMENTO FINAL						X

14. BIBLIOGRAFÍA

1. Reyna Figueroa J, Lagunas Martínez A, Martínez Matsumoto P, Madrid Marina V. Procalcitonina como biomarcador diagnóstico de sepsis en el niño con cáncer, neutropenia y fiebre: revisión. Arch Argent Pediatr 2015;113(1):46-52
2. Fernandez A, Luaces C, Pou J. Procalcitonina en la valoración del niño con fiebre sin foco. An Pediatr Contin 2004;2(2):97-100
3. J. Downes K, S. Shah S. Biomarkers in Infectious Diseases. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society, 2012 1(4): 343–346.
4. Hoa Tran T, Yanofsky D, L. Johnston. Second Bacteremia During Antibiotic Treatment in Children With Acute Myeloid Leukemia: A Report From the Canadian Infections in Acute Myeloid Leukemia. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society 2014; 3 (3): 228–233
5. Stockmann C, Ampofo K, Killpack J. Procalcitonin Accurately Identifies Hospitalized Children With Low Risk of Bacterial Community-Acquired Pneumonia. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society
6. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cáncer. 2010 update by the infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2011;52(4):e56-93.
7. Hall MJ, Williams SN, DeFrances CJ, Golosinskiy A. Inpatient care for septicemia or sepsis; a challenge for patients and hospitals. NCHS Data Brief 2011;(62):1-8.
8. Urbonas V, Eidukaite A, Tamueline I. The predictive value of soluble biomarkers (CD14 subtype, interleukin-2 receptor, human leucocyte antigen-G) and

- procalcitonin in the detection of bacteremia and sepsis in pediatric oncology patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cytokine* 2013;62(1):34-7.
9. Gude D. Biomarkers in sepsis a comprehensive review. *International journal of clinical cases and investigations* 2011;3(2):66-80.
 10. Becker KL, Snider R, nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med* 2008;36(3):941-52.
 11. Pierrakos Ch, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care* 2010;14(1):R15.
 12. Consenso Manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre. *Rev Chil Infect* 2005; 22 (Supl 2): S79-S113.
 13. Pizzo P A, Robichaud K J, Wesley R, Commers J R. Fever in the pediatric and young adult patient with cancer: A prospective study of 1001 episodes. *Medicine* 1982; 61: 153-65.
 14. Hughes W T, Armstrong D, Bodey G P, Bow E J, Brown A E, Calandra T, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730-51.
 15. Santolaya M E, Álvarez A, Becker A, Cofré J, Enríquez N, O'Ryan M, et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia and fever. *J Clin Oncol* 2001 19: 3415-21.
 16. Santolaya M E, Cofré J, Beresi V. C-reactive protein: A valuable aid for the management of febrile children with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 589-95.

17. Lynn JJ, Chen KF, Weng YM, Chiu TF. Risk factors associated with complications in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia in emergency department. *Hematol Oncol* 2013; 31:189.
18. Duff M, Pastores S, Kostecky N, et al . Procalcitonin correlates with severity of sepsis and mortality in cancer patients. *Crit Care Med* 2013; 41 (12).
19. Reitman AJ, Pisk RM, Gates JV, et al. Serial procalcitonin levels to detect bacteremia in febrile neutropenia. *Clin Pediatr (Phila)* 2012; 51 (12): 1175-83.