



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE
HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA
HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO**



PROYECTO TERMINAL

**“PROCALCITONINA COMO INDICADOR DE SEVERIDAD EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS ONCOHEMATOLÓGICOS CON NEUTROPENIA Y FIEBRE”**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA
MÉDICA**

QUE PRESENTA LA MÉDICO CIRUJANO

MÓNICA LUCERO VALADÉZ REYES

**M.C. ESP. Y SUB. ESP. CAROLINA DELGADO AMÉZQUITA
PROFESORA TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA MÉDICA**

**M.C. ESP. Y SUB. ESP. BEATRIZ ADRIANA SÁNCHEZ REYES
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA
ASESORA CLÍNICA DEL PROYECTO TERMINAL**

**DRA. EN C. ANGÉLICA SARAÍ JIMÉNEZ OSORIO
ASESORA METODOLÓGICA HOSPITALARIA**

**M.C. ESP. Y SUB. ESP. MARÍA TERESA SOSA LOZADA
ASESORA METODOLÓGICA UNIVERSITARIA**

PACHUCA DE SOTO, HIDALGO, OCTUBRE DEL 2021

DE ACUERDO CON EL ARTÍCULO 77 DEL REGLAMENTO GENERAL DE ESTUDIOS DE POSGRADO VIGENTE, EL JURADO DE EXAMEN RECEPCIONAL DESIGNADO, AUTORIZA PARA SU IMPRESIÓN EL PROYECTO TERMINAL TITULADO:

“PROCALCITONINA COMO INDICADOR DE SEVERIDAD EN PACIENTES PEDIÁTRICOS ONCOHEMATOLÓGICOS CON NEUTROPENIA Y FIEBRE”

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA, QUE SUSTENTA LA MÉDICO CIRUJANO:

MÓNICA LUCERO VALADÉZ REYES

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, OCTUBRE DEL 2021

POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M.C. ESP. ADRIÁN MOYA ESCALERA
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS
DE LA SALUD

M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA

M.C. ESP. Y SUB. ESP. MARÍA TERESA SOSA LOZADA
COORDINADORA DE POSGRADO
ASESORA METODOLÓGICA UNIVERSITARIA



POR EL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

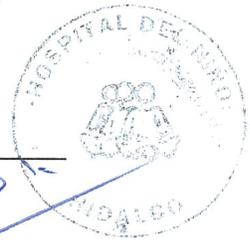
M.C. ESP. Y SUB. ESP. MONICA LANGARICA BULOS
DIRECTORA DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

M.C. ESP. Y SUB. ESP. FELIPE ARTEAGA GARCÍA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

M.C. ESP. Y SUB. ESP. CAROLINA DELGADO AMÉZQUITA
PROFESORA TITULAR DE LA ESPECIALIDAD
DE PEDIATRÍA MÉDICA

M.C. ESP. Y SUB. ESP. BEATRIZ SÁNCHEZ REYES
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA
ASESORA CLÍNICA DEL PROYECTO TERMINAL

DRA. EN C. ANGÉLICA SARAÍ JIMÉNEZ OSORIO
ASESORA METODOLÓGICA HOSPITALARIA



HNDIF-CEI-NÚM.OF.865/10/2021

Pachuca de Soto Hgo., a 12 de Octubre del 2021

Mónica Lucero Valadez Reyes
Residente de Tercer Año de la Especialidad en Pediatría
PRESENTE

Asunto: Autorización de impresión de Tesis

Por medio del presente le informo a usted que, derivado de la revisión de su proyecto de investigación titulado: "PROCALCITONINA COMO INICADOR DE SEVERIDAD EN PACIENTES PEDIÁTRICOS ONCOHEMATOLÓGICOS CON NEUTROPENIA Y FIEBRE" y con número de registro en el Hospital del Niño DIF Hidalgo correspondiente al trabajo de tesis del programa de Especialidad en Pediatría Médica de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, ha sido aprobada su impresión.

ATENTAMENTE



Dra. Mónica Langarica Bulos

Directora del Hospital del Niño DIF Hidalgo

C.c.p. Expediente

FAS/ASIO / jvg*

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a mis asesoras, quienes con sus conocimientos y apoyo me guiaron a través de cada etapa de este proyecto para lograr los resultados que buscaba. Gracias por sus orientaciones.

Al Hospital del Niño DIF Hidalgo por brindarme los recursos y herramientas que fueron necesarios para llevar a cabo el proceso de investigación.

A todos mis profesores, a ustedes les debo mis conocimientos. Gracias por su paciencia, por sus palabras sabias siempre, por compartir sus conocimientos y por su orientación en este camino de la pediatría, los llevaré conmigo en mi transitar profesional.

A mi familia, ustedes han sido siempre el motor que impulsa mis sueños, quienes estuvieron a mi lado en los días y noches más difíciles. Gracias por apoyarme aun cuando mis ánimos decaían. En especial, quiero hacer mención a mi madre, que siempre ha estado ahí para darme palabras de apoyo y un abrazo reconfortante para renovar energías, siempre ha sido mi mejor guía de vida. Gracias por ser quiénes son y por siempre creer en mí.

A mis amigos y compañeros en este viaje, hoy nos toca cerrar un capítulo más en nuestra vida y les agradezco por su apoyo y constancia, por compartir horas de estudio y trabajo, por hacer más amenas las guardias.

Muchas gracias a todos.

ÍNDICE

	Página
Resumen	1
Abstract	2
Introducción	3
Antecedentes.....	5
Justificación	7
Planteamiento del problema	8
Objetivo general.....	9
Objetivos específicos.....	9
Operacionalización de variables	10
Material y métodos	12
Criterios de selección de la población	12
Procedimientos	13
Análisis de datos.....	13
Instrumentos de recolección de datos.....	13
Consideraciones de ética.....	14
Número de registro de protocolo ante el comité de ética en investigación	14
Marco teórico.....	15
Resultados.....	23
Discusión y análisis	28
Conclusiones	31
Bibliografía.....	32

RESUMEN

En los pacientes oncológicos con neutropenia febril, únicamente se logra identificar el foco infeccioso en alrededor del 30%. Se ha propuesto que los niveles de procalcitonina en suero pueden ser utilizados como biomarcadores de infección bacteriana seria; sin embargo, los datos no son concluyentes. Por lo que el objetivo de este estudio fue determinar el nivel de procalcitonina relacionado con mal pronóstico de severidad en pacientes pediátricos oncohematológicos con neutropenia y fiebre. Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo. Se incluyeron pacientes pediátricos entre 0 y 17 años de edad, con diagnóstico de neutropenia febril y valores de procalcitonina en suero. El análisis de los datos se realizó con STATA v14. Entre enero de 2015 y agosto 2021, se encontraron 32 eventos de neutropenia febril en 28 pacientes, ya que en 4 pacientes se repitió el episodio; 19 (59.4%) episodios se presentaron en mujeres y 13 (40.6%) episodios en hombres. La procalcitonina se interpretó positiva con punto de corte >0.5 ng/ml. Los episodios se clasificaron como sin foco de infección clínico al ingreso en 24 pacientes (75%) y con foco de infección identificado al ingreso en 8 (25%); los focos más comunes fueron: neumonía (n=3, 9.3%), candidiasis orofaríngea (n=3, 9.3%), gastroenteritis (n=1, 3.2%) y Herpes zóster (n=1, 3.2%). La clasificación de los episodios correspondió a fiebre sin foco (n=20, 62.5%), infecciones microbiológicamente documentadas (n=7, 21.9%), de las cuales se reportaron 4 bacteriemias (12.5%), 3 infecciones fúngicas (9.3%) y 5 infecciones documentadas clínicamente (15.6%). De las bacteriemias, 75% fueron causadas por Gram Negativos y 25% por Gram Positivos. Se observó que la procalcitonina se elevó tanto en episodios de bacteriemia, como en episodios sin bacteriemia y los niveles no cambiaron al compararlos de acuerdo al grado de neutropenia (grave o profunda, $P>0.05$). Aunque, en pacientes con neutropenia febril de bajo grado, la mediana del grupo fue de 0.18 ng/ml y en el grupo de neutropenia febril de alto riesgo es de 0.46 ng/ml, no se observó diferencia significativa ($P=0.309$). Al evaluar los niveles más altos de procalcitonina de acuerdo al estatus de bacteriemia y sepsis Vs choque séptico, las diferencias indican un claro incremento de procalcitonina en los pacientes con choque séptico ($P=0.046$). Por tanto, en esta investigación se encontró que la procalcitonina se asoció con la presencia de choque séptico en pacientes con neutropenia febril, al encontrar mayores niveles en suero que aquellos con sepsis o sin foco de infección. No se logró observar diferencias significativas con bacteriemia documentada debido al tamaño de muestra y la limitada capacidad de identificar por medio de la clínica o por cultivo microbiológico los focos de infección.

Palabras clave: procalcitonina, neutropenia, fiebre, neoplasia, infección, bacteriemia, sepsis, choque séptico.

ABSTRACT

In patients with cancer and febrile neutropenia, the infectious focus can be identified only in about 30%. It has been proposed that procalcitonin levels in serum can be used as biomarkers of serious bacterial infection; however, data is not conclusive. Therefore, the objective of this study was to determine the level of procalcitonin related to a poor prognosis of severity in oncohematological pediatric patients with neutropenia and fever. A descriptive, retrospective study was carried out. Pediatric patients between 0 and 17 years of age were included, with a diagnosis of febrile neutropenia and serum procalcitonin values. Data analysis was performed with STATA v14. Between January 2015 and August 2021, 32 febrile neutropenic events were found in 28 patients, due to repeated episodes in 4 patients; 19 episodes occurred in women (59.4%) and 13 episodes in men (40.6%). Procalcitonin was interpreted as positive with a cut-off point >0.5 ng/ml. The episodes were found without a focus of clinical infection at admission in 24 patients (75%) and with focus of infection identified on admission in 8 (25%); the most common foci were: pneumonia ($n = 3$, 9.3%), oropharyngeal candidiasis ($n = 3$, 9.3%), gastroenteritis ($n = 1$, 3.2%) and Herpes zoster ($n = 1$, 3.2%). The classification of the episodes corresponded to fever without a source ($n = 20$, 62.5%), microbiologically documented infections ($n = 7$, 21.9%), of which 4 bacteremia (12.5%) were reported, 3 fungal infections (9.3%) and 5 clinically documented infections (15.6%). In patients with bacteremia, 75% were caused by Gram Negative and 25% by Gram Positive. Procalcitonin levels were elevated in bacteremia and in episodes without bacteremia, without changes when compared according to the degree of neutropenia (severe or profound, $P > 0.05$). Although, in patients with low-grade febrile neutropenia, the median of procalcitonin levels were 0.18 ng/ml and in the high-risk febrile neutropenia were 0.46 ng/ml ($P = 0.309$). When evaluating the highest levels of procalcitonin according to the status of bacteremia and sepsis vs septic shock, the differences indicate a clear increase in procalcitonin in patients with septic shock ($P = 0.046$).

Therefore, this research found that procalcitonin was associated with the presence of septic shock in patients with febrile neutropenia, with higher serum levels than those with sepsis or without a focus of infection. No significant differences were observed with documented bacteremia due to the sample size and the limited ability to identify the infection foci through clinical or microbiological culture.

Keywords: procalcitonin, neutropenia, fever, neoplasia, infection, bacteremia, sepsis, septic shock.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes tratados con quimioterapia agresiva por malignidad muy a menudo experimentan condiciones febriles debido a la neutropenia inducida por la quimioterapia. En algunos casos, la fiebre es debida a algún proceso de infección; sin embargo, en un número considerable de pacientes, existen otras condiciones asociadas al aumento de la temperatura, tales como la administración de medicamentos, de hemoderivados e incluso el mismo tumor¹.

Las infecciones se encuentran entre las principales causas de morbimortalidad en pacientes con enfermedades hematológicas tratadas con quimioterapia, sobre todo cuando se usan esquemas de dosis intensivas. Estos efectos adversos favorecen una reducción importante en la calidad de vida de estos pacientes, así como un incremento de los costos del tratamiento^{2, 3}.

Los pacientes oncológicos tienen un mayor riesgo de reactivación de ciertas infecciones, así como un riesgo aumentado de presentar infecciones relacionadas con las manipulaciones a las que son sometidos, como la colocación de catéteres venosos, sondas urinarias o intervenciones quirúrgicas⁴.

La mortalidad es mayor en pacientes con neutropenia febril y bacteriemia que en los que no presentan bacteriemia⁵. La bacteriemia y la sepsis están clínicamente relacionadas. La bacteriemia se define como la presencia de bacterias en el torrente sanguíneo y su diagnóstico se realiza mediante hemocultivos. Por lo tanto, el concepto bacteriemia es estrictamente microbiológico, y el de sepsis es principalmente clínico. La bacteriemia es una de las complicaciones más graves en los pacientes oncológicos ya que aumenta la morbimortalidad y los costos de atención. La etiología de las bacteriemias asociadas a neutropenia febril es principalmente por bacterias gram negativas⁶.

Un instrumento usado para definir el riesgo que tienen los pacientes con fiebre y neutropenia de padecer una complicación severa es el sistema de puntuación MASCC. Los pacientes con una puntuación ≥ 21 son considerados de bajo riesgo, mientras que aquellos con puntuación < 21 son considerados de alto riesgo de desarrollar complicaciones⁴.

En la mayoría de las ocasiones el único signo clínico que hace sospechar la existencia de infección es la presencia de fiebre. Por ello, en los últimos años se han realizado múltiples esfuerzos para encontrar marcadores de laboratorio que puedan ayudar a su diagnóstico oportuno, para evitar las posibles complicaciones infecciosas comenzando con una terapia anti-infecciosa rápida y eficaz⁵.

En la última década se ha recomendado tratar con antibióticos orales a los pacientes con fiebre y neutropenia de bajo riesgo. Así pues, la mortalidad asociada a neutropenia febril en pediatría se sitúa alrededor del 2-3% cuando los pacientes reciben tratamiento antimicrobiano, mientras que se ha reportado que la tasa de mortalidad se incrementa hasta

el 50% en pacientes que no recibieron antibioterapia durante las primeras 48 horas posterior al inicio del cuadro⁷.

Sin embargo, aún es difícil distinguir quienes de estos pacientes se presentan con o sin infección bacteriana al momento del inicio de la sintomatología, ya que la disminución del número de neutrófilos provoca una respuesta inflamatoria deteriorada, por lo que la fiebre puede ser el único síntoma de infección bacteriana aún con examen bacteriológico negativo^{7, 8}.

Si bien, la presencia de fiebre no es específica de infecciones bacterianas en el paciente oncológico, varias estrategias de evaluación de riesgos se han propuesto para determinar rápidamente si un paciente tiene un riesgo bajo o alto de infección bacteriana en el momento de la presentación de neutropenia febril. Por lo que se han estudiado varias características clínicas y biomarcadores para tratar de correlacionarlos con procesos infecciosos graves y con el desarrollo de complicaciones⁹.

En la búsqueda de un biomarcador útil para el diagnóstico oportuno de infección bacteriana sería, en pacientes oncológicos con fiebre y neutropenia, se ha propuesto los niveles séricos de procalcitonina (PCT) y de la proteína C reactiva (PCR). Sin embargo, estudios demuestran que la PCR es inespecífica, por lo que se ha propuesto a la PCT como potencial biomarcador, de manera que se pueda iniciar oportuna y específicamente el tratamiento antimicrobiano necesario para el manejo de la infección y así contribuir a mejorar el índice de supervivencia relacionada con los procesos infecciosos en pacientes con cáncer¹⁰.

ANTECEDENTES

La PCT es una proteína ubicua compuesta de 116 aminoácidos, pro-hormona de la calcitonina, una proteína que induce vasodilatación y participa en la regulación del metabolismo del calcio. Es producida principalmente por las células C tiroideas y, en menor cantidad, por las células neuroendócrinas pulmonares y del intestino delgado del sujeto no séptico¹⁰. También es producida y secretada al plasma en procesos inflamatorios en respuesta a las endotoxinas o a los mediadores inducidos (interleucina 1β , tumor de necrosis tumoral- α e interleucina 6), principalmente por las infecciones de origen bacteriano. La sobreregulación de la PCT es atenuada por el interferón gama ($INF-\gamma$), una citocina liberada en respuesta a las infecciones virales, motivo por el cual la PCT se considera específica para las infecciones bacterianas y poco útil en las virales¹¹.

El comportamiento en sangre de la PCT como respuesta a una infección bacteriana se encuentra esquematizado en la Figura 1, en la que se observa que los picos máximos se presentan a las 12 horas posteriores al inóculo bacteriano, con una vida máxima de 36 horas. Cuando existe un proceso inflamatorio, la PCT se eleva hasta 5000 veces en las primeras 2-4 horas posteriores a la infección, observando un incremento lineal en las primeras 6 a 8 horas y con una vida media de 22 a 26 horas. Es degradada por proteasas a partir de las 36 horas¹².

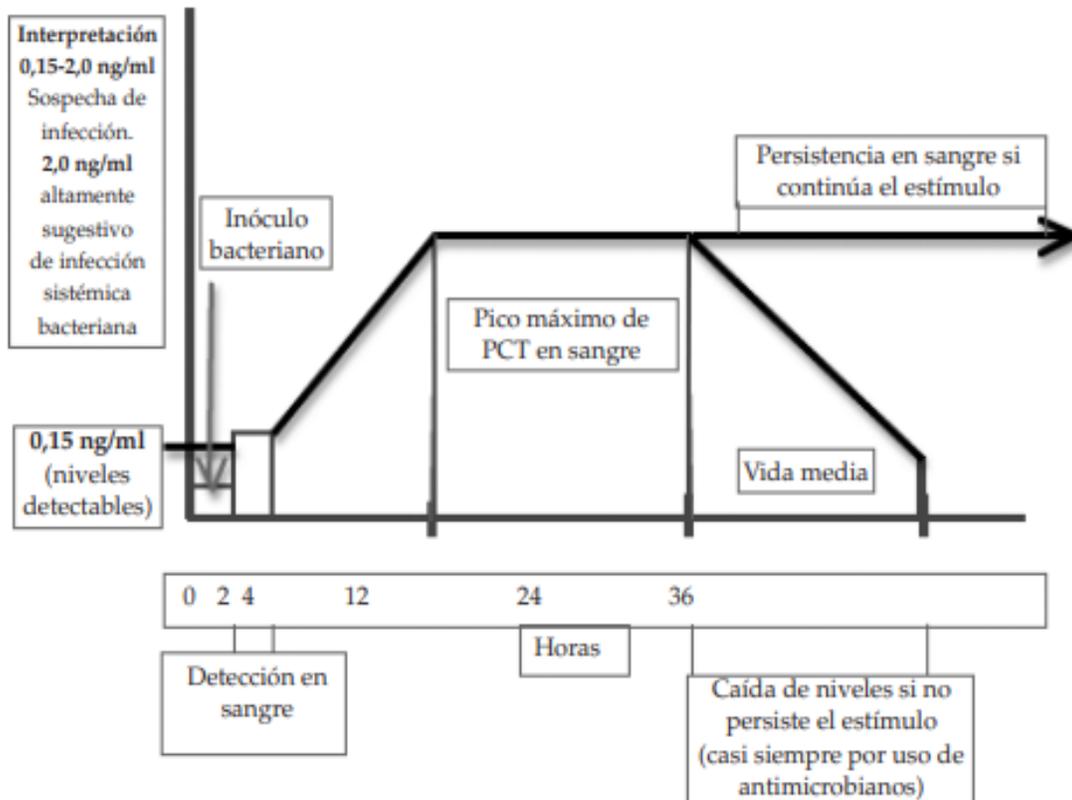


Figura 1. Comportamiento de los niveles séricos de la procalcitonina en sangre ante un estímulo infeccioso sistémico¹².

La PCR, PCT y la velocidad de sedimentación globular (VSG) son los biomarcadores más utilizados para fortalecer el diagnóstico y establecer el pronóstico de sepsis^{8, 12}. La PCR se eleva tardíamente en todos los estados inflamatorios; sus niveles, además, no correlacionan con los estados de gravedad; se modifica con el uso de esteroides y en la falla hepática. Mientras que la VSG se modifica, además, en la deshidratación o anemia y no correlaciona con los estados de gravedad. Tanto la PCR como la VSG son económicas y suelen estar disponibles en mayoría de los hospitales de todos los niveles, sin embargo, se ha demostrado que son poco sensibles y no específicas para infecciones de origen bacteriano^{8, 12}.

En los últimos años, se ha propuesto la PCT como un marcador de infecciones bacterianas graves, útil en la discriminación entre complicaciones sépticas y la fiebre por procesos no infecciosos. La PCT está elevada en infecciones bacterianas, micóticas y protozoarias, pero no en infecciones virales. Los niveles de PCT plasmáticos se han encontrado elevados en casos de infecciones bacterianas agudas, principalmente del torrente sanguíneo o en estado de sepsis¹³. Debido a la rápida elevación de la PCT en comparación con la PCR, se ha propuesto como marcador de inflamación y predictor de riesgo, y se ha demostrado que niveles superiores a 2 ng/mL, en el momento del ingreso, se pueden relacionar con infección bacteriana invasiva en el paciente con neutropenia y fiebre y puede ayudar a diferenciar la fiebre de causa infecciosa de la no infecciosa¹².

Un fundamento importante para proponer a la PCT como biomarcador de infección bacteriana es que se libera en procesos de sepsis de origen bacteriano, ante la secreción de endotoxinas compuestas de ácido lipopolisacárido o lipoteicoico de la pared externa de bacterias gram positivas o negativas, respectivamente. Este tipo de infecciones es una de las principales causas de muerte ante la falta de un tratamiento eficaz una vez que se establece y magnifica el estado inflamatorio, por lo que el detectar un parámetro altamente específico y sensible es primordial¹⁴.

En diversos estudios clínicos se ha demostrado que la PCT es un marcador sensible y específico de sepsis en pacientes con fiebre y neutropenia, siendo de mayor utilidad en esta población, que en pacientes con cáncer sin neutropenia¹⁵⁻¹⁸. Además, se ha sugerido que la PCT no se afecta por la neutropenia, el uso de quimioterapia, de esteroides ni de los antiinflamatorios no esteroideos, lo cual le conferiría ventaja sobre la PCR, ya que esta depende de una adecuada síntesis proteica a nivel hepático¹⁸.

En pacientes con bacteriemia la PCT aumenta con mayor frecuencia y alcanza las concentraciones más altas en casos de bacteriemia por gram negativos¹⁴. En este sentido se ha observado y documentado que las infecciones más frecuentes en estos pacientes son producidas por gram negativos, por lo que se propone la evaluación de la procalcitonina como biomarcador para el diagnóstico de infección bacteriana sería en pacientes oncológicos con fiebre y neutropenia¹⁹.

JUSTIFICACIÓN

En pacientes oncológicos, las infecciones pueden ocurrir con signos y síntomas mínimos y progresar rápidamente, por lo que la detección temprana es crucial para la supervivencia. La exploración física junto con análisis hematológicos y microbiológicos, constituyen la primera línea para detección de bacteriemia. Desafortunadamente, en muchos casos los cultivos microbiológicos son negativos y las pruebas de laboratorio, como los niveles de PCR, pueden ser inespecíficas, aunque siguen siendo estándares de referencia para el diagnóstico²⁰.

Se ha propuesto que la PCT puede ser mejor predictor que la PCR, para ayudar a identificar a los pacientes con infección grave por fiebre y neutropenia, ya que sus niveles se elevan significativamente en bacteriemias, en comparación con enfermedades virales o fiebre de origen desconocido²¹.

Sin embargo, cada modelo de evaluación de riesgos solo se ha validado para su entorno hospitalario, región y población de pacientes específicos, por lo que es de primordial importancia evaluar su utilidad en esta institución²¹.

Por lo anterior, la presente investigación se centra en evaluar de forma retrospectiva a la PCT como un indicador de severidad en pacientes pediátricos oncohematológicos, neutropenia y fiebre en el Hospital del Niño DIF Hidalgo, en los últimos 6 años. Esta investigación permitirá establecer un precedente en la Institución, para evaluar la necesidad de realizar estudios prospectivos que permitan verificar la utilidad de PCT como biomarcador temprano.

Si se demuestra que la PCT se relaciona significativamente con la severidad de la infección en pacientes pediátricos oncohematológicos con neutropenia y fiebre, entonces se podrá realizar un estudio prospectivo, longitudinal con el fin de determinar la exactitud diagnóstica y establecer puntos de corte para nuestra población. En caso contrario, si la PCT no tiene una relación significativa con la severidad de la infección en estos pacientes, esta información se pondrá en la mesa para considerar la exclusión de PCT como biomarcador en los pacientes oncohematológicos con neutropenia y fiebre. Por tanto, los resultados de esta investigación se darán a conocer primeramente a la institución y al servicio, de manera que se revise y valore su aplicación en las condiciones establecidas en este estudio.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con neoplasias y neutropenia febril post quimioterapia son un grupo heterogéneo y complejo de pacientes que presentan con frecuencia infecciones severas que aumentan su morbilidad y mortalidad. De hecho, son las infecciones la primera causa de mortalidad en este grupo de pacientes, sobre todo cuando reciben quimioterapia en las fases de inducción, en caso de recaída o posterior al trasplante de células hematopoyéticas²².

La tasa de mortalidad incrementa en pacientes con neutropenia febril y bacteriemia, que en pacientes que solamente presentan neutropenia. La clínica que presentan estos pacientes es, por lo general, muy inespecífica, incluso en ocasiones únicamente se manifiesta fiebre como único dato clínico, sin síntomas agregados²³.

Por lo tanto, la neutropenia febril se considera una urgencia oncológica, en la cual, el inicio temprano de antibioticoterapia ha logrado disminuir la mortalidad. Sin embargo, en casi la mitad de estos pacientes no se logra identificar un foco infeccioso, y es difícil predecir con suficiente grado de certeza si están cursando o no con una infección bacteriana grave, especialmente en el torrente sanguíneo, por lo que se han estudiado varias características clínicas y biomarcadores para tratar de correlacionarlos con procesos infecciosos graves y con el desarrollo de complicaciones^{22, 23}.

En la búsqueda de un biomarcador útil en el diagnóstico oportuno de infección bacteriana seria, en pacientes oncológicos con fiebre y neutropenia, se ha propuesto los niveles séricos de PCT y de la PCR. Sin embargo, estudios demuestran que la PCR es inespecífica, por lo que se ha propuesto a la PCT como potencial biomarcador, de manera que se pueda iniciar oportuna y específicamente el tratamiento antimicrobiano necesario para el manejo de la infección y así contribuir a mejorar el índice de supervivencia relacionada con los procesos infecciosos en pacientes con cáncer²⁴.

Por lo que se valorarán los niveles y el comportamiento de la PCT en pacientes pediátricos oncohematológicos con neutropenia y fiebre para determinar la utilidad de la misma como indicador de severidad en estos pacientes, y así, servir de pauta para continuar con estudios de exactitud diagnóstica que requieren mayor tamaño de muestra, tiempo y recursos económicos. Por tanto la pregunta de investigación de este estudio es:

¿Cuál es el nivel de procalcitonina relacionado con mal pronóstico de severidad en pacientes pediátricos oncohematológicos con neutropenia y fiebre?

OBJETIVO GENERAL

Determinar el nivel de procalcitonina relacionado con mal pronóstico de severidad en pacientes pediátricos oncohematológicos con neutropenia y fiebre.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Cuantificación de PCT en pacientes pediátricos oncohematológicos con neutropenia y fiebre.
- Determinar la PCT como indicador de mal pronóstico en pacientes pediátricos oncohematológicos con neutropenia y fiebre.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DESCRIPCIÓN ESPECIFICACIONES	TIPO	UNIDAD DE MEDIDA O CLASIFICACIÓN
Neutropenia	Condición en la que el recuento absoluto de neutrófilos circulantes es menor de 1500/ μ L (al ingreso del paciente). Conteo absoluto de Neutrófilos \leq a 500/mm ³ o \leq de 1000/mm ³ cuando se predice una caída a menos de 500/mm ³ en las próximas 48 horas ²⁷ .	Cualitativa, ordinal	<i>Clasificación (No. neutrófilos absolutos/ μL)</i> 1. Leve (1000–1500) 2. Moderada (500–1000) 3. Grave (< 500) 4. Profunda (< 100)
Fiebre	Temperatura aislada oral \geq a 38.3°C, o de 38°C que se mantuvo por lo menos durante 1 hora ²⁷	Cuantitativa, continua	Grados centígrados 1. Presente 2. Ausente
Neutropenia febril	Aquellos pacientes con neutropenia y fiebre ²⁷ .	Cualitativa, ordinal	1. Bajo grado: 38-39°C 2. Alto grado: >39°C
Foco de infección	Invasión y multiplicación de agentes infecciosos (bacterias, virus, hongos, parásitos u otros), con foco infeccioso determinado ³⁶ .	Cualitativa nominal	1. Infección de piel y tejidos blandos 2. Mucositis oral 3. Infección relacionada con catéter central 4. Otitis Media Aguda 5. Sinusitis 6. Neumonía 7. Esofagitis 8. Colitis neutropénica 9. Infecciones genitourinarias 10. Infecciones cardiovasculares 11. Infecciones del Sistema Nervioso Central
Infección bacteriana	Invasión y multiplicación por bacterias ⁴² .	Cualitativa nominal	1. Si 2. No

Tipo de Infección	Gravedad de la infección en base a las manifestaciones y comportamiento clínico del paciente (hipotensión, taquicardia, respuesta a líquidos, necesidad de aminas) ³⁹ .	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Bacteriemia 2. Sepsis 3. Choque séptico
Procalcitonina	Precursor de la hormona calcitonina, fundamental para la regulación metabólica del calcio en los seres humanos. Es la variable que se evaluará como marcador diagnóstico de infección bacteriana ¹¹ .	Cuantitativa continua	<p>Concentraciones séricas de procalcitonina en ng/ml.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. < a 0.5 ng/ml: bajo riesgo de desarrollar sepsis severa o choque séptico. 2. > a 0.5 ng/ml: riesgo elevado de desarrollar sepsis severa o choque séptico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio descriptivo, retrospectivo.

Población

Pacientes pediátricos con diagnóstico oncohematológico con neutropenia y fiebre del Hospital del Niño DIF Hidalgo.

Tiempo y Lugar

Enero 2015 a Agosto 2021.

Los participantes fueron reclutados en el servicio de urgencias y hemato-oncología.

Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra es por conveniencia por el acceso y disponibilidad de los pacientes presentes en el servicio de hemato-oncología.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN

Criterios de Inclusión

- Pacientes de 0 a 17 años.
- Paciente con diagnóstico oncohematológico.
- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes que lleven su tratamiento en el Hospital del Niño DIF Hidalgo.
- Pacientes que cuenten con expediente completo.
- Pacientes con neutropenia febril documentada.
- Pacientes con PCT a su ingreso.

Criterios de Exclusión

- Pacientes mayores de 17 años.
- Paciente sin diagnóstico oncohematológico.
- Pacientes sin tratamiento en el Hospital del Niño DIF Hidalgo.
- Pacientes en cuidados paliativos.
- Pacientes sin expediente completo.
- Pacientes sin neutropenia febril documentada.
- Pacientes sin PCT a su ingreso.

Criterios de Eliminación

- Pacientes con expediente incompleto.

PROCEDIMIENTOS

Se trató de un estudio descriptivo y retrospectivo en el que se recabaron y analizaron los niveles de procalcitonina en pacientes del servicio de Hemato-Oncología del Hospital del Niño DIF Hidalgo, con neutropenia y fiebre, con el fin de evaluarla como indicador de severidad.

Para obtener la información se revisaron expedientes clínicos electrónicos de los pacientes oncológicos ingresados por los servicios de urgencias y hemato-oncología del Hospital del Niño DIF Hidalgo, de acuerdo a los criterios de selección. Los datos de las variables para el análisis fueron vaciados en la base de datos para su análisis.

ANÁLISIS DE DATOS

Las variables se representaron de acuerdo a su naturaleza; las variables cualitativas en frecuencias o porcentajes y las cuantitativas en promedio con desviación estándar o rango intercuartílico, dependiendo de su distribución, la cual se determinó utilizando la prueba de shapiro-wilk.

Para el componente descriptivo se utilizaron medias o medianas junto con sus correspondientes medidas de dispersión (desviación estándar o rango intercuartílico dependiendo de las características de las variables continuas). Para el caso de los análisis de asociación de los niveles de procalcitonina con las variables de infección dicotómicas (neutropenia de alto y bajo riesgo, neutropenia leve y severa), se realizó una U de Mann Withney y las comparaciones de acuerdo al foco, bacteriemia y sepsis vs choque séptico, se compararon con una prueba de Kruskal Wallis.

Todos los análisis estadísticos se realizaron en STATA y los gráficos en GraphPad Prisma v.6.

INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se realizó una tabla de Excel en donde se incluyen todos los datos de las variables de cada paciente, de acuerdo a los resultados que se encuentran en su expediente clínico.

CONSIDERACIONES DE ÉTICA

Este estudio utiliza datos extraídos del expediente electrónico institucional de cada paciente estudiado, con previo permiso del Hospital del Niño DIF Hidalgo así como la previa presentación y sometimiento al Comité de Ética en Investigación de esta institución y en cumplimiento con la NOM-012-SSA3-2012 que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, donde se clasifica sin riesgo. Debido a que el estudio es observacional, los pacientes no serán sometidos a estudios adicionales a los que haya requerido su condición clínica y/o física.

Por lo tanto no se evidencia ningún riesgo físico o psicológico para los pacientes. La identificación de los pacientes será manejada única y exclusivamente por los investigadores y su asesor científico por lo tanto se respeta completamente la identidad y privacidad de los pacientes y sus familias y la confidencialidad de la información.

Los diferentes datos de interés y los resultados de las pruebas realizadas se obtuvieron directamente del expediente clínico informático (Histoclin). Por lo que no se solicitó la firma de cartas de consentimiento informado por parte de padres o tutores.

NÚMERO DE REGISTRO DE PROTOCOLO ANTE EL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN: CICEICB-EP2020-14

MARCO TEÓRICO

De acuerdo a la definición dada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) «Cáncer» es un término genérico que designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo; también se habla de «tumores malignos» o «neoplasias malignas». Una característica indispensable del cáncer es la proliferación rápida de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales y que pueden invadir partes adyacentes del cuerpo o bien, propagarse a otros órganos, proceso que se denomina «metástasis»²⁵.

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en niños y adolescentes en todo el mundo. De acuerdo a las últimas estimaciones hechas en el año 2018, cada año se realiza el diagnóstico de aproximadamente 18 millones de casos nuevos de cáncer en todo el mundo de los cuales, más de 200,000 se diagnostica en niños y adolescentes. El cáncer en la Infancia y la Adolescencia, a pesar que de manera general es poco frecuente, es un problema de Salud Pública ya que constituye una de las principales causas de mortalidad por enfermedad en este grupo de edad y representa un gran impacto físico, social, psicológico y económico, tanto para el paciente como para su familia.

De acuerdo con los datos proporcionados por el Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes (RCNA) las tasas de Incidencia (por millón) hasta el año 2017 fueron de 89.6 Nacional, 111.4 en niños (de 0 a 9 años) y 68.1 en Adolescentes (de 10-19 años). En tanto que por grupo de edad, el grupo de 0 a 4 años presentó la mayor tasa de incidencia con 135.8, y el grupo de adolescentes entre los 15 y los 19 años tuvo la menor incidencia con 52.6 (Figura 2)²⁶.

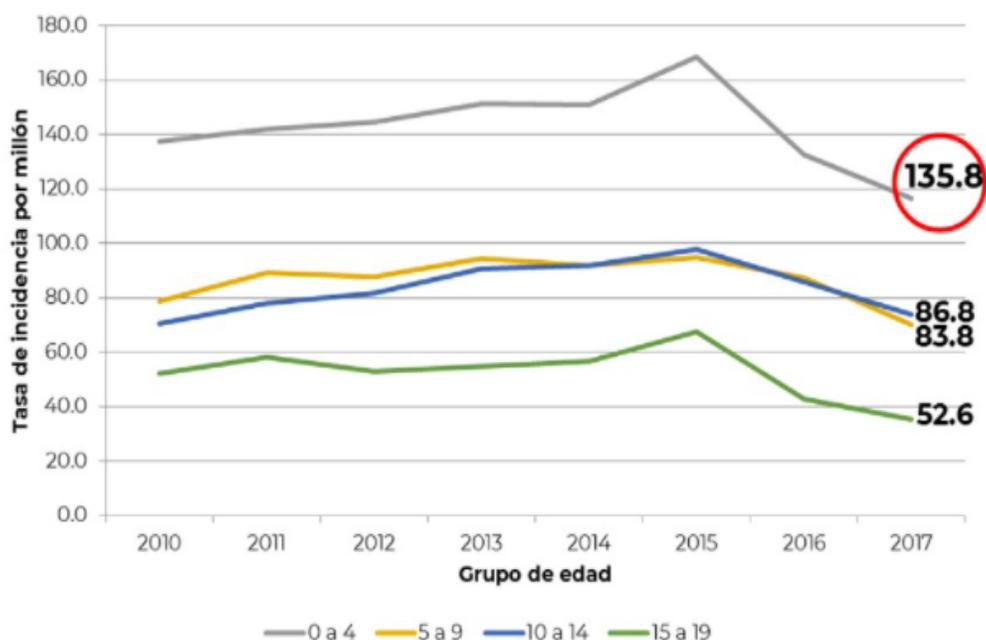


Figura 2. Tasas de incidencia por grupo de edad, RCNA²⁶.

El cáncer más frecuente en la infancia es la leucemia aguda (hasta en el 30%). Casi el 80% de las leucemias son linfoblásticas agudas (LLA) y alrededor del 18% son leucemias mieloblásticas agudas (LMA). Le siguen en frecuencia: tumores del sistema nervioso central (21,7%), y los linfomas (12,7%) que, en menores de 15 años, son en su mayoría no Hodgkin (62%), esto incluye el linfoma de Burkitt. El 18% de los tumores en la infancia son embrionarios, tal como el neuroblastoma (9%), el tumor de Wilms (5%), el retinoblastoma (3%), los tumores hepáticos (1%) y los tumores germinales. Los tumores óseos malignos representan el 6% de los cánceres infantiles, de los cuales los más frecuentes son el osteosarcoma y el Sarcoma de Ewing²⁷.

Respecto a las tasas de mortalidad en México (por 100,000 habitantes) los adolescentes entre los 15 y los 19 años de edad tuvieron la mayor tasa de mortalidad con 6.88, y la menor tasa de mortalidad se registró en el grupo de edad entre los 0 y los 4 años con 4.35. Entre los 5 y los 14 años las tasas se mantuvieron similares entre ambos grupos con 4.60 (5 a 9 años) y 4.54 (10 a 14 años) (Figura 3)^{26, 27}.

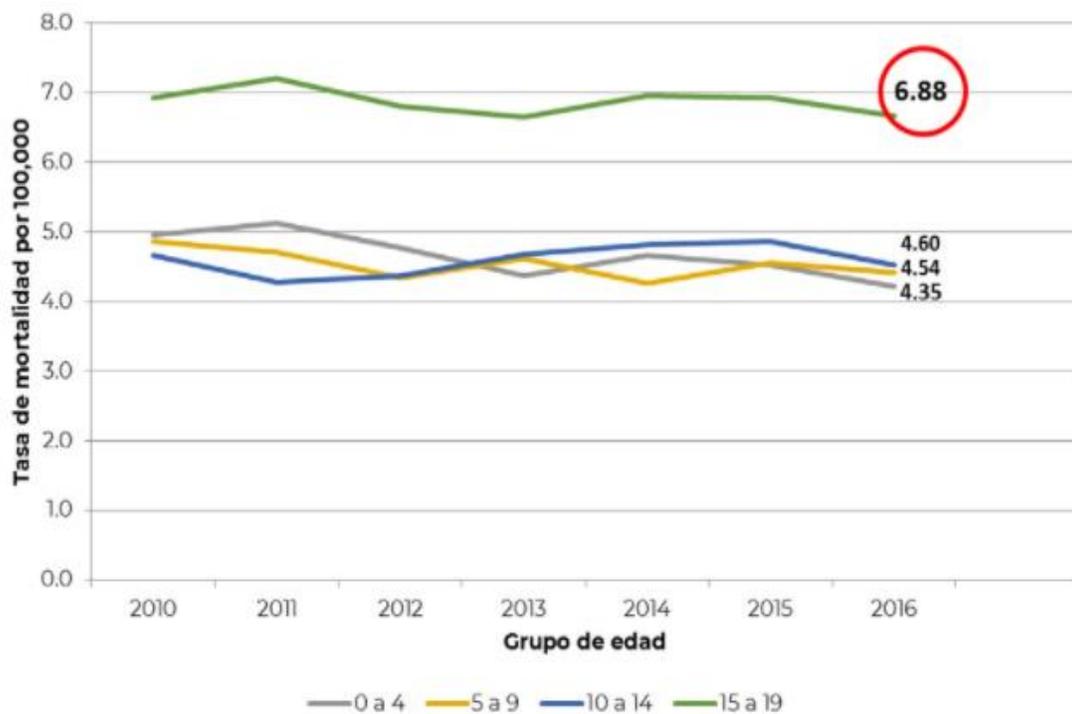


Figura 3. Tasas de mortalidad por grupo de edad, RCNA²⁶.

En cuanto a las estadísticas por sexo, el 56% de los casos registrados corresponde a hombres y el 44% a mujeres. La mayor tasa de mortalidad (6.79) se registró en adolescentes hombres y la mayoría de los casos del RCNA fueron: Leucemias (en el 48%), Linfomas (en el 12%) y Tumores del Sistema Nervioso Central (en el 9%). La sobrevivencia Nacional en nuestro país, de niños y adolescentes registrados en el RCNA es de 57%⁵, en

comparación con la de países con ingresos altos en donde la probabilidad de que un niño con cáncer sobreviva es del 90%^{26, 27}.

Gracias a los avances tanto diagnósticos como terapéuticos experimentados en los últimos años se han logrado aumentar las tasas de supervivencia en estos pacientes, alcanzándose cifras mayores del 80% en general. Uno de los principales factores relacionados es la mejora en el manejo de las situaciones urgentes, que pueden aparecer relacionadas y que conllevan una importante morbimortalidad.

La mayoría de las urgencias oncológicas se deben a alteraciones metabólicas, al tratamiento citorrreductor (quimioterapia) o a la compresión del tumor sobre órganos vitales, y pueden presentarse en cualquier momento de la enfermedad. Es prioritario aprender a identificar estas urgencias para estabilizar al paciente y aplicar las medidas terapéuticas necesarias de una manera precoz²⁸.

Los niños con cáncer tienen un riesgo mayor de sufrir emergencias potencialmente mortales, ya sea por la evolución del cáncer o por el tratamiento del mismo. Por tanto, es importante la identificación de forma temprana de los signos y síntomas que permitan evaluar y tratar las comorbilidades que incrementan considerablemente la mortalidad²⁹. Entre estas situaciones, se encuentran, de acuerdo a su frecuencia, las Urgencias Hematológicas (Anemia, Trombocitopenia, Hiperleucocitosis, Leucopenia, Neutropenia, Trombocitosis y Coagulación Intravascular Diseminada (CID)), la toxicidad hematológica más frecuente es la Neutropenia tanto por la falta de producción medular como por la aplicación de quimioterapia³⁰, las Urgencias Metabólicas (Síndrome de Lisis Tumoral, Hipercalcemia maligna, Hiponatremia/Secreción Inapropiada de Hormona Antidiurética), las Urgencias Compresivas (Síndrome de vena cava superior, compresión traqueo bronquial, síndrome de mediastino superior, derrame pericárdico y taponamiento cardíaco) y las Urgencias Infecciosas (Fiebre y Neutropenia, Sepsis y Choque séptico)³¹.

Fiebre y Neutropenia

La neutropenia febril es una urgencia infectológica que se define como sigue según la IDSA³²:

- Neutropenia: conteo absoluto de Neutrófilos \leq a 500/mm³ o \leq de 1000/mm³ cuando se predice una caída a menos de 500/mm³ en las próximas 48 horas.
- Neutropenia febril: aquellos pacientes con neutropenia que presentaron una temperatura aislada oral \geq a 38.3°C, o de 38°C que se mantuvo por lo menos durante 1 hora.
- Se considera neutropenia profunda o severa cuando el recuento de Neutrófilos es \leq a 100/mm³, y cuando su duración es \geq a 7 días se considera “prolongada”.

- Neutropenia febril de alto riesgo se define como la neutropenia esperada por más de 7 días, conteo absoluto de neutrófilos en cualquier momento y de cualquier duración inferior a 100/mm³, comorbilidades significativas, dolor abdominal, neumonía, hipotensión o cambios neurológicos³².

Se trata de una de las principales complicaciones que pueden presentar los pacientes oncológicos, quienes por su edad y tratamiento de inmunosupresión tienen mayor riesgo de presentar neutropenia, hipogammaglobulinemia y la ruptura de las barreras fisiológicas favoreciendo el desarrollo de infecciones^{33, 34}. Se estima que durante el periodo neutropénico, un tercio de estos niños desarrollan fiebre o tres episodios de neutropenia febril por año³⁵. La mayoría de los agentes utilizados para quimioterapia provocan neutropenia entre los 7 a 14 días posteriores al inicio de la terapia, pero puede aparecer desde los primeros días hasta un mes y medio después. De esta manera, la incidencia de neutropenia febril llega hasta un 80% en pacientes inmunocomprometidos^{34, 35}.

La fiebre en pacientes con neutropenia secundaria a mielosupresión por medicamentos quimioterapéuticos es una complicación que puede ser mortal y por tanto, requiere de atención inmediata. La importancia radica en que estos pacientes tienen un riesgo muy elevado de desarrollar enfermedades bacterianas invasivas, es así que el riesgo de morbilidad y mortalidad se relaciona de forma directa con la intensidad y duración de la neutropenia³⁶, la fiebre puede ser el único indicador de enfermedad bacteriana grave en estos casos³⁷. La mortalidad asociada a neutropenia febril en pacientes pediátricos se sitúa alrededor de 2-3% si los pacientes reciben tratamiento antimicrobiano, mientras que se ha reportado mortalidad de hasta 50% en pacientes que no recibieron antibioterapia durante las primeras 48 horas de iniciado el cuadro³⁷.

Alrededor del 50 al 75 % de los pacientes neutropénicos presentan fiebre relacionada con infecciones y a pesar de los avances alcanzados en las últimas décadas, en cuanto a su profilaxis y tratamiento, se alcanzan índices de mortalidad de hasta 11 %³⁸.

Si bien, el tratamiento quimioterapéutico es uno de los principales factores asociados con la presencia de neutropenia, otros factores pueden desencadenar neutropenia febril, tal como la evolución de la enfermedad de base, defectos de la inmunidad celular y humoral, presencia de catéteres venosos, sonda urinaria o ventilación mecánica, alteración de la integridad de las barreras mucocutáneas y las enfermedades debilitantes concomitantes³⁹.

Etiología

Como ocurre en cualquier patología, los procesos infecciosos que se presentan en el paciente oncológico tienen como etiología la invasión por bacterias, virus, hongos y parásitos, sin embargo, son las infecciones bacterianas las que se presentan en la mayoría de los casos por neutropenia febril. Los patrones de infección bacteriana en pacientes con Neutropenia Febril se han modificado a lo largo de los años, a mediados de la década de los 80, alrededor del 70 % de estas infecciones eran causadas por gérmenes gram

negativos; a partir de la mitad de la década hasta finales de 1990, eran los gérmenes gram positivos los causantes de la mayoría de las infecciones, posiblemente por el uso de catéteres venosos centrales (CVC); quimioterapia más intensiva, que propiciaba mayores eventos de mucositis, y el uso de quinolonas como profilaxis antibiótica; sin embargo, desde finales de los años 90 nuevamente se presentó un aumento de las infecciones causadas por bacterias gram negativas.

En la actualidad se utiliza el acrónimo ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp.*), para resumir a los agentes patógenos que se aíslan con mayor frecuencia en estos pacientes³⁹.

Las etiologías virales como causantes de Neutropenia Febril en pacientes pediátricos con patologías oncológicas se han identificado en un 8-59%⁴⁰.

Por último, es de importancia destacar, que en un poco más de la mitad de los episodios de Neutropenia Febril no se documenta ningún microorganismo etiológico a pesar del avance actual en los métodos diagnósticos tanto clínicos como microbiológicos. Esto ha llevado en ocasiones a asignar el término “neutropenia febril de origen desconocido” para referirse a este tipo de episodios⁴⁰.

La distribución de los focos de infección más frecuentemente identificados en estos pacientes son: Fiebre sin foco (35%), Infección de vías respiratorias altas (13%), Infección bacteriana invasiva (12%), Infección de vías urinarias (10%), Gastroenteritis aguda (9%), Celulitis (6%), Neumonía (5%), Sepsis (2%), Otitis media aguda (2%)⁴¹.

En el manejo de la neutropenia febril en el paciente oncológico se ha dado énfasis a la identificación de los pacientes lo más pronto posible, realizar un triage rápido e inicio de la antibioterapia durante los primeros 60 minutos del ingreso. Dicha estrategia ha logrado que la mortalidad disminuya de 30 hasta el 1%⁴².

La estrategia para el manejo clínico de la fiebre y neutropenia en el entorno de urgencias, se basa en la búsqueda del foco infeccioso, analizando los exámenes de laboratorio y estratificando el riesgo, para así poder establecer una terapia adecuada y específica⁴³.

Búsqueda de foco infeccioso

A pesar de que frecuentemente la fiebre en estos pacientes es secundaria a una condición infecciosa benigna (como una virosis), hasta el 20% pueden tener una infección bacteriana grave⁴⁴⁻⁴⁶.

Uno de los puntos más importantes en el manejo de estos pacientes es la búsqueda de la “puerta de entrada” de los agentes infecciosos al torrente sanguíneo. Entre los posibles focos de entrada que debemos investigar se encuentran: la vía respiratoria, tracto

genitourinario, piel, tracto gastrointestinal, y catéteres venosos, por lo que se debe realizar una historia clínica y examen físico detallados para lograr identificar el foco de infección más probable⁴⁶.

En la Búsqueda del foco infeccioso es importante tomar algunos exámenes de laboratorio como los que se describen a continuación:

-Cultivos sanguíneos: se deben tomar cultivos de sangre por punción periférica (y de catéter central, en caso que lo hubiese) ⁴⁷. Se recomienda obtener por lo menos dos muestras de punciones venosas diferentes, separadas cada una por 20 min, con un volumen entre 2-5 mL cada una, en preescolares y escolares, y un volumen de 10 mL en adolescentes. Solamente en el 10-30% de los pacientes se logra un diagnóstico microbiológico por este método⁴⁸.

-Exámenes de orina: examen general de orina y urocultivo.

-Marcadores de inflamación: PCR, PCT, interleucina (IL) -6 y -8.

-Exámenes según síntomas específicos: como cultivo de heces, estudio microbiológico de líquido cefalorraquídeo, radiografía de tórax o abdomen, ultrasonido y tomografía computarizada, detección de virus respiratorios, detección de infección por hongos⁴⁸.

Evaluación de riesgo

*Parámetros clínicos y de laboratorio asociados con sepsis grave, infección bacteriana invasoras, mortalidad y estancia hospitalaria prolongada⁴⁹⁻⁵¹.

- Neutropenia profunda prevista por más de 7 días
- PCR ≥ 90 mg/dL
- Hipotensión arterial (parámetros de acuerdo a la edad del paciente).
- Recaída de leucemia
- Plaquetas $\leq 50,000/mm^3$
- ≤ 7 días desde la última quimioterapia
- Edad < 1 año o ≥ 12 años
- IL-8 ≥ 300 pg/mL
- Leucemia mielocítica
- Más de una neoplasia
- Presencia de bacteriemia o septicemia
- Complicaciones asociadas (Inestabilidad hemodinámica, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, mucositis oral o gastrointestinal que interfiere con la deglución, alteraciones neurológicas o cambios en el estado mental, infección de catéter intravascular, enfermedad pulmonar crónica subyacente).

*Factores relacionados con bajo riesgo de infección bacteriana invasora en niños con neutropenia febril⁴⁹⁻⁵¹:

- Neutropenia con duración esperada de <7 días
- Ausencia de catéter venoso central
- Evidencia temprana de recuperación medular (>100 monocitos/mcL)
- Ausencia de datos de compromiso del Sistema nervioso central
- Temperatura <39°C al ingreso
- Ausencia de dolor abdominal
- Buen estado general al ingreso.

Un instrumento usado para definir el riesgo que tienen los pacientes con fiebre y neutropenia de padecer una complicación severa es el sistema de puntuación MASCC. Los pacientes con una puntuación ≥ 21 son considerados de bajo riesgo, ya que la tasa de complicaciones serias es de aproximadamente el 6% y la mortalidad del 1%. Estos pacientes pueden ser tratados de una manera menos intensiva con antibióticos orales, egreso temprano o inclusive con tratamiento ambulatorio⁵¹.

Tabla 1 Riesgo de complicaciones de pacientes con neutropenia febril, puntuación MASCC

Característica	Puntuación
Carga de la enfermedad: sin o mínimos síntomas	5
Carga de la enfermedad: síntomas moderados	3
Carga de la enfermedad: síntomas severos	0
No hipotensión (sistólica > 90 mm Hg)	5
No enfermedad pulmonar obstructiva crónica	4
Tumor sólido/ enfermedad hematológica sin infección fúngica previa	4
No deshidratación	3
Paciente ambulatorio al inicio de la fiebre	3
Edad < 60 años	2

Fuente: José Ramón Rivas Llamas. Neutropenia febril: el punto de vista del hematólogo
Gaceta Mexicana de Oncología. 2016; 15(4):212-221

Los pacientes considerados de alto riesgo de desarrollar una complicación son todos aquellos con una puntuación <21 y que de manera general requieren de tratamiento intrahospitalario y administración de antibióticos intravenosos de amplio espectro⁵¹.

Biomarcadores de infección bacteriana

Los biomarcadores se han utilizado como prueba de cribado, diagnóstico, estratificación de riesgo, monitoreo o como sustituto de un objetivo final; se ha establecido la necesidad de contar con estos biomarcadores en pacientes sépticos con la finalidad de mejorar el pronóstico de estos pacientes⁵². Se han realizado varios estudios con la finalidad de encontrar el biomarcador ideal; sin embargo, no se ha podido encontrar ya que todos tienen sus limitantes^{53, 54}.

En presencia de un proceso infeccioso sistémico bacteriano, y en menor medida fúngico, se aumenta la síntesis de PCT, pero no a partir de la tiroides, sino de los monocitos, los macrófagos y los hepatocitos. Está demostrado que el principal estímulo para la secreción de PCT es la endotoxina bacteriana, y que las infecciones sistémicas producen un aumento más marcado que las infecciones localizadas⁵⁵.

La concentración de PCT en plasma es un marcador de la respuesta inflamatoria del cuerpo humano a una infección no viral. Valores elevados indican una probable infección bacteriana con consecuencias sistémicas.

- Si los valores de PCT en el plasma son menores de 0.5 ng/mL, la fiebre de origen bacteriano no es probable.
- Los niveles de PCT superiores a 2 ng/mL se relacionan con una alta posibilidad de fiebre de origen bacteriano, a menos que se conozcan otras condiciones de inducción.
- Si los valores de PCT del plasma se encuentran entre 0.5 y 2 ng/mL no es posible excluir una infección sistémica. Los niveles de PCT deben ser medidos nuevamente dentro de las siguientes 6 a 24 horas⁵⁶.

La PCT ha sido propuesta recientemente como un marcador de infección bacteriana en pacientes críticamente enfermos. La elevación de los niveles séricos de PCT correlaciona con complicaciones asociadas a infección, tales como disfunción orgánica o trastornos metabólicos y es útil para detectar sepsis grave o choque séptico⁵⁷.

La PCT tiene la ventaja de proveer información adicional al examen clínico y puede influir en la decisión de discriminar sepsis en el niño con enfermedad oncológica del que presenta fiebre por alguna causa no infecciosa. Así mismo, es reconocido su papel en el seguimiento del proceso infeccioso y en la decisión de suspender o continuar el tratamiento antimicrobiano. La PCT no modifica sus valores séricos con el uso de esteroides y, en los últimos años, se han obtenido resultados alentadores en su uso como biomarcador en el niño con cáncer y, particularmente, con Neutropenia Febril⁵⁸.

RESULTADOS

Con el presente estudio se evaluó el comportamiento de uno de los reactantes de fase aguda de infección conocidos actualmente como lo es la procalcitonina, en pacientes oncológicos con episodios de neutropenia febril postquimioterapia, hospitalizados en el Hospital del Niño DIF Hidalgo. Se determinó su relación con la infección bacteriana (bacteriemia) y el curso complicado de la neutropenia febril.

1. Características generales de la muestra

Durante el periodo comprendido de enero de 2015 a agosto de 2021, se analizaron todos los episodios de neutropenia febril en pacientes oncológicos del servicio de Oncología del Hospital del Niño DIF Hidalgo que cumplieron con los criterios de inclusión. Se revisaron 346 expedientes en total, de los cuales solo en 41 pacientes (53 episodios de neutropenia, ya que se repitió el episodio en algunos pacientes), se midió procalcitonina, y el resto fue excluido. Desafortunadamente, de estos 53 episodios se debieron eliminar 21 ya que las determinaciones de temperatura no cumplieron con la definición operacional de la misma considerada para fines de la investigación; por lo cual se trabajó con un total de (n=32 episodios de neutropenia febril) en 28 pacientes, ya que en 4 pacientes se repitió el episodio; 19 de éstos se presentaron en mujeres y 13 en hombres.

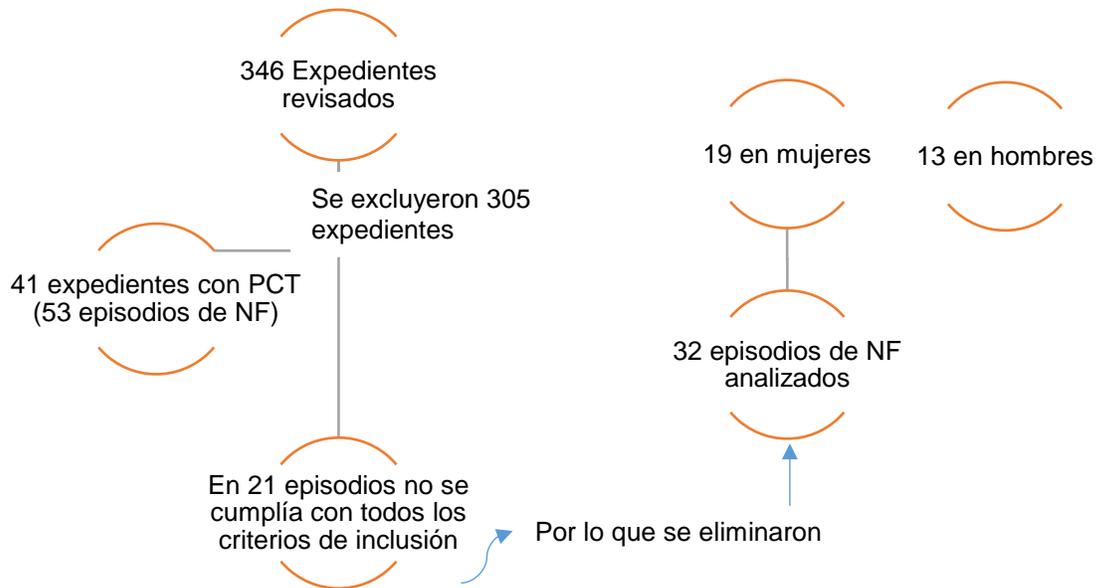


Diagrama de flujo1. Pacientes incluidos en el estudio

De los 32 eventos, 22 se registraron en pacientes con neoplasias hematológicas (17 con LLA y 5 con LMA), y 10 episodios fueron registrados en pacientes con diagnóstico de neoplasia sólida a saber: 2 con Linfoma, 2 con osteosarcoma, 1 con sarcoma de Ewing, 1 con Hepatoblastoma, 1 con Blastoma pulmonar así como 3 con Tumor de Wilms.

2. Foco de infección

La mayoría de los pacientes con episodios de neutropenia febril no presentaron un foco de infección clínico al ingreso (n=24), cuando sí lo presentaron los focos más comunes fueron: neumonía (n=3), candidiasis orofaríngea (n=3), gastroenteritis (n=1) y Herpes zóster (n=1) (Tabla 2).

Tabla 2. Diagnósticos infecciosos por tipo de localización anatómica

Diagnóstico	Frecuencia (%)
Desconocido	24 (75)
Neumonía	3 (9.3)
Candidiasis orofaríngea	3 (9.3)
Gastroenteritis	1 (3.2)
Herpes zóster	1 (3.2)

La clasificación de los episodios correspondió, en su gran mayoría, a fiebre sin foco (62.5%). Se pudo documentar el microorganismo causal por medio de hemocultivo (bacterias) en 4 pacientes y por medio de toma de KOH, la identificación de levaduras en 3 pacientes (Tabla 3). Es de importancia mencionar que dado que la identificación de levaduras se llevó a cabo en mucosa oral difícilmente podría considerarse la causa de la fiebre.

En 5 episodios se identificó el foco infeccioso por clínica y/o radiografía (Neumonía, Gastroenteritis, Herpes Zóster) de éstos, 1 episodio se documentó probablemente causado por agentes virales (solo por características clínicas ya que no se cuenta con estudios moleculares para la identificación del virus).

Tabla 3. Frecuencia de foco infeccioso identificado

Categoría	Frecuencia (%)
Fiebre sin foco	20 (62.5)
Infecciones microbiológicamente documentadas	7 (21.9)
4 Bacteriemias	
3 Infecciones por hongos (Candidiasis)	
Infecciones clínicamente documentadas	5 (15.6)

De los 4 aislamientos microbiológicos en hemocultivos (bacterias), 3 fueron por patógenos Gram negativos y 1 por Gram positivo, se describen los géneros y especies (Tabla 4). De interés, dos de los episodios de bacteriemia por Gram negativos, presentaron elevación de la PCT por encima del punto de corte (>0.5 ng/ml), aunque en ambos casos fue en el contexto de presentación de choque séptico.

Tabla 4. Identificación del tipo de gérmenes en bacteriemias

Bacteriemias	Número (%)
Gram Negativos	
<i>Escherichia coli</i>	1 (25)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (50)
Gram positivos	
<i>Streptococcus mitis</i>	1 (25)

3. Niveles de PCT y análisis de modificaciones

La medición de la PCT por arriba del punto de corte (>0.5 ng/ml) se encontró tanto en los episodios con bacteriemia (n=2, de un total de 4 episodios), como en los episodios sin bacteriemia (n=9, de un total de 28 episodios).

Se observó que los niveles de PCT no varían de acuerdo al grado de neutropenia (grave o profunda, Figura 4).

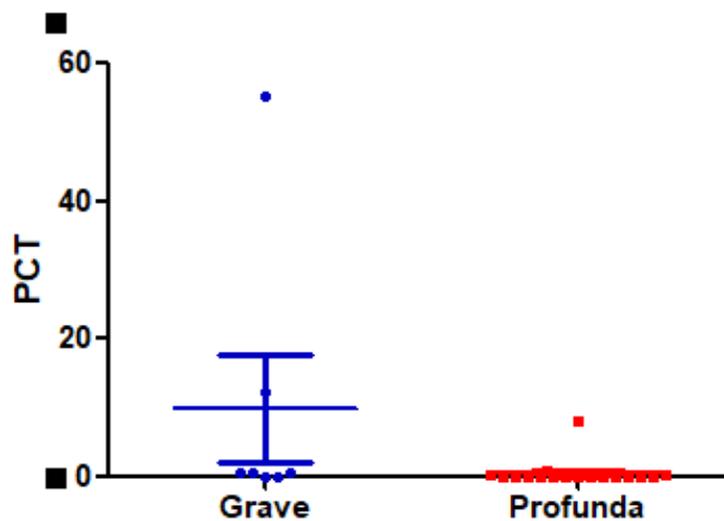


Figura 4. Relación de los niveles de PCT en neutropenia grave y profunda. Los valores de PCT se presentan en ng/ml como la media \pm error estándar

Se evaluaron los niveles de PCT de acuerdo al riesgo de Neutropenia Febril, si es de alto o bajo riesgo. Se puede apreciar en la Figura 5, que en el grupo de Neutropenia Febril de bajo riesgo, los valores de 3 pacientes superaron los 100 ng/ml, lo cual incrementa la dispersión en este grupo. Sin embargo, debido a que la PCT tiene una distribución no Gaussiana, la mediana del grupo con Neutropenia Febril de bajo grado fue de 0.18 ng/ml y en el grupo de Neutropenia Febril de alto riesgo es de 0.46 ng/ml, superior en este último grupo, aunque la diferencia de medianas no fue estadísticamente significativa (Tabla 5).

Tabla 5. Estadísticos descriptivos de los niveles de PCT de acuerdo al grado de Neutropenia Febril

Grupo	Mediana	Mínimo	Min-Max	Percentil 25	Percentil 75	P
Neutropenia Febril bajo grado	0.185	0.04	236	0.1175	0.6324	0.309
Neutropenia Febril alto grado	0.465	0.05	55.4	0.26	19.91	

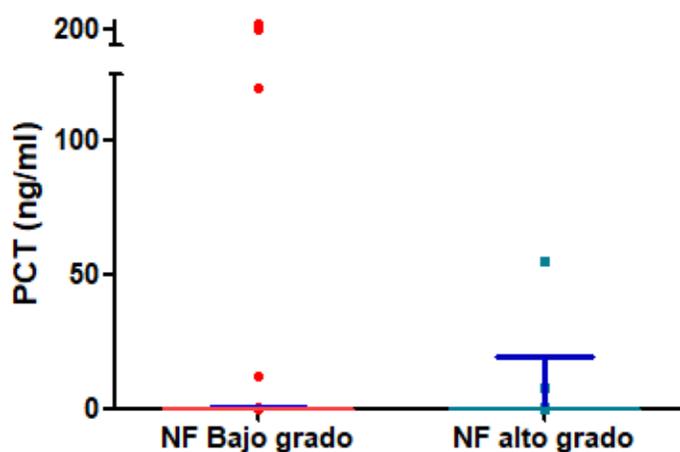


Figura 5. Relación de los niveles de PCT en Neutropenia Febril de bajo y alto riesgo. Los valores de PCT se presentan en ng/ml como la como la mediana (línea azul) con el rango intercuartílico. Cada punto fuera del rango representa los valores extremos.

Sin embargo, al evaluar los niveles más altos de PCT de acuerdo al estatus de bacteriemia y sepsis Vs choque séptico, las diferencias indican un claro incremento de PCT en los pacientes con choque séptico (Figura 6).

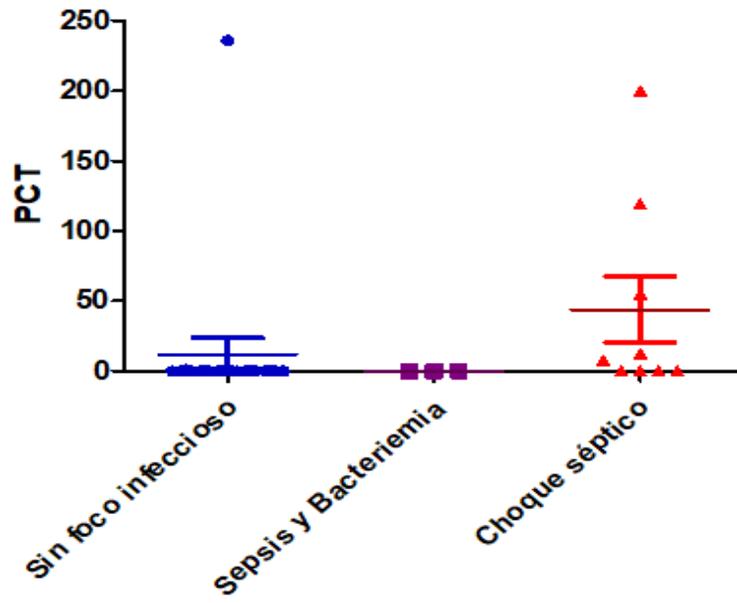


Figura 6. Relación de los niveles de PCT de acuerdo al estatus de bacteriemia y sepsis Vs Choque séptico.

Los valores de PCT se presentan en ng/ml como la media \pm error estándar

DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

El objetivo del presente estudio fue determinar el nivel de procalcitonina relacionado con mal pronóstico de severidad en pacientes pediátricos oncohematológicos con neutropenia y fiebre.

Los resultados de esta investigación, aunque muy sutiles, muestran una asociación con la presencia de choque séptico. A causa del limitado número de bacteriemias documentadas en la muestra de estudio, en esta investigación no se logró identificar asociación con bacteriemia, neutropenia grave y profunda, ni en aquellos con neutropenia de bajo o alto riesgo.

En un meta-análisis reciente⁵⁹, que incluye el análisis de 25 estudios en 50,933 individuos adultos con bacteriemia, se ha reconocido el papel de la PCT como biomarcador de infecciones del torrente sanguíneo causadas por gram negativos, pero los autores recomiendan que los resultados de la prueba deben interpretarse con cuidado, integrando el conocimiento de la condición médica de los pacientes y no deben servir como el único criterio para su diagnóstico. Por tanto, este estudio pone en relieve la necesidad de evaluar las condiciones regionales de las unidades de salud y las condiciones de los pacientes desde un punto de vista integrativo para verificar la utilidad que tendría el incorporar la PCT como biomarcador, lo cual se discute a continuación.

Primeramente, se obtuvo que durante los 6 años de observación, el número de pacientes con determinaciones de PCT en el Hospital del Niño DIF Hidalgo fueron limitados (32 determinaciones en 28 pacientes), debido a la logística de la indicación médica para la determinación de PCT en suero y los costos que le representan al paciente, siendo de mayor accesibilidad la determinación de PCR, además de que esta última es la que se encuentra validada en los protocolos de estudio de Neutropenia Febril, lo cual limita la capacidad estadística para establecer asociaciones.

Como segunda barrera, para lograr detectar asociación de PCT con bacteriemia, fue que se identificaron microbiológicamente tres bacteriemias por gram negativos y una por gram positivos, resto de cultivos no mostraron desarrollo bacteriano. Dado que el hemocultivo es el estándar de oro para la identificación de patógenos que causan infección del torrente sanguíneo, tiene la desventaja que se negativizan fácilmente si se recibieron dosis de antibiótico previas y su positividad también depende del momento de la toma, así como de la cantidad de la muestra de sangre tomada. Aunque se han propuesto técnicas avanzadas para identificar patógenos, como la determinación mediante la reacción en cadena de la polimerasa de alto rendimiento o espectrometría de masa, demandan habilidades especializadas y equipos de alto costo que encarecen los servicios en regiones subdesarrolladas⁶⁰⁻⁶³.

Otro punto a considerar que limita la capacidad de detectar asociación de PCT con bacteriemia, es que el Hospital del Niño DIF Hidalgo tiene implementado desde el 01 de

Junio de 2019 el programa de *Hora dorada*, el cual se enfoca en la administración de antibióticos dentro de la primera hora de ingreso de los pacientes oncológicos con Neutropenia Febril al servicio de urgencias, con la finalidad de coadyuvar a disminuir la morbimortalidad. Se ha demostrado que los niveles de PCT aumentan dentro de las 6 a 12 horas de inicio de la infección bacteriana. Se espera que los niveles circulantes de PCT disminuyan a la mitad, cuando la infección está controlada por el sistema inmunológico del huésped y los antibióticos⁶⁴, por lo que la aplicación del antibiótico en la admisión dificulta la posibilidad de analizar las elevaciones de PCT en estos pacientes, principalmente por no contar con el dato de la hora en que se realizó su determinación. Por tanto, se propuso una fase prospectiva para indicar la medición de PCT previa a la administración del antibiótico desde el 25 de enero de 2021; sin embargo, dado que el programa de *Hora dorada* se encuentra bien establecido en la unidad, no se indicaron las valoraciones de PCT por los médicos tratantes.

Adicionalmente, se encontró que los expedientes clínicos no cuentan con los datos completos de la exploración física, lo que dificulta la localización del foco de infección. Asimismo, se identificó que en algunos casos no se tomaron los cultivos correspondientes en la admisión, tal como hemocultivos periféricos y centrales, en caso de contar con catéter central, así como urocultivo. Por tanto, la mayoría de los pacientes en esta institución se quedan con el diagnóstico de Neutropenia Febril sin foco infeccioso evidente o sin patógeno aislado. En este sentido se sugiere a la unidad el realizar un abordaje integrativo que incluya la exploración física completa, la toma de muestras correctas y completas para hemocultivos-PCT, urocultivo y la inmediata administración de antibiótico posterior a la toma de los cultivos.

Se ha demostrado que la PCT es un marcador sensible y específico de sepsis en pacientes con Neutropenia Febril¹⁵⁻¹⁸. Al analizar los resultados de acuerdo a la presencia de sepsis o choque séptico contra aquellos pacientes con Neutropenia Febril sin foco infeccioso identificado, se observó incremento significativo de los niveles de PCT en pacientes con choque séptico. Aunque, esta información sería de poca utilidad para diagnosticar pacientes en los primeros estadios de un proceso infeccioso serio, alienta que las diferencias observadas fueron estadísticamente significativas, sugiriendo que bajo un diseño prospectivo controlado, incluyendo un tamaño de muestra adecuado y venciendo las barreras logísticas anteriormente mencionadas, podría evaluarse de manera certera su inclusión como biomarcador temprano. Además, existen estudios que sugieren que la PCT no se afecta por la neutropenia, el uso de quimioterapia, de esteroides ni de los antiinflamatorios no esteroideos, lo cual le puede conferir ventaja sobre otros biomarcadores usados⁸. En pacientes con bacteriemia, la PCT aumenta con mayor frecuencia y alcanza las concentraciones más altas en casos de bacteriemia por gram negativos¹⁴, estas son las infecciones más frecuentes en pacientes oncológicos con Neutropenia Febril¹⁹.

Si bien, la principal limitante del estudio fue el tamaño de muestra por la falta de información disponible, es importante tener en cuenta que para estudios de biomarcadores, las primeras

fases se basan en la evaluación del biomarcador en forma retrospectiva para ser capaces de detectar cambios específicos de acuerdo a la patología y evaluar las barreras logísticas de su inclusión para estudios prospectivos en la institución⁶⁵.

Por tanto, en esta investigación se logró observar que la PCT se encontró asociada con un cuadro severo infeccioso, como el caso de choque séptico, por lo que se requiere un estudio prospectivo, longitudinal, controlando; el registro adecuado de la exploración física completa, así como la toma de muestra correspondiente para el estudio microbiológico y medición de PCT al ingreso, previo a la aplicación de protocolos de intervención, para observar los cambios específicos durante el curso de la infección.

CONCLUSIONES

En esta investigación se encontró que la PCT se asoció con la presencia de choque séptico en pacientes con Neutropenia Febril, al encontrar mayores niveles en suero que aquellos con sepsis o sin foco de infección. Por lo que se puede implementar la medición de la PCT como un indicador de severidad en pacientes pediátricos oncohematológicos con neutropenia y fiebre.

No se logró observar diferencias significativas con bacteriemia documentada debido al tamaño de muestra y la limitada capacidad de identificar por medio de la clínica o por cultivo microbiológico los focos de infección.

BIBLIOGRAFÍA

1. Morgan JE. Fifteen minute consultation: Fever in children being treated for cancer. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2019; 104(3):124-128. doi:10.1136/archdischild-2017-314718
2. Aguado JM, Cruz JJ, Virizuela JA, et al. Manejo de la infección y la neutropenia febril en el paciente con cáncer sólido. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015. Aug 13. pii: S0213-005X(15)00262-1. doi: 10.1016/j.eimc.2015.06.005. [Epub ahead of print].
3. Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factor for febrile neutropenia among patients with cáncer receiving chemotherapy: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2014; 90:190---9.
4. José Ramón Rivas Llamas. Neutropenia febril: el punto de vista del hematólogo. *Gaceta Mexicana de Oncología.* 2016; 15(4):212-221.
5. Goldsmith C, Kalis J, Jeffers KD. Assessment of Initial Febrile Neutropenia Management in Hospitalized Cancer Patients at a Community Cancer Center. *J Adv Pract Oncol.* 2018; 9(6):659-664.
6. García-Lozano T. Bacteraemia in oncology patients. Reflections on the importance of the use of blood cultures. [Julio 2017], 97-105, ISSN: 1889-6111.
7. Rivera-Salgado D, Valverde-Muñoz K y Ávila-Agüero M.L. Neutropenia febril en niños con cáncer: manejo en el servicio de emergencias. *Rev Chilena Infectol* 2018; 35 (1): 62-71.
8. Phillips RS, Sung L, Amman RA et al. Predicting microbiologically defined infection in febrile neutropenic episodes in children: global individual participant data multivariable meta-analysis. *Br J Cancer* 2016; 114:623–630.
9. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, Carlesse F, Groll AH, Haeusler GM, Santolaya M, Steinbach WJ, Castagnola E, Davis BL, Dupuis LL, Gaur AH, Tissing WJE, Zaoutis T, Phillips R, Sung L (2017) Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update. *J Clin Oncol* 35:2082–2094. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.7017>
10. Trimboli P, Lauretta R, Barnabei A, Valabrega S, Romanelli F, Giovanella L, Appetecchia M *Int J Biol Markers: Procalcitonin as a postoperative marker in the follow-up of patients affected by medullary thyroid carcinoma.* 2018 May; 33(2):156-160.
11. Memar MY, Varshochi M, Shokouhi B, et al. Procalcitonin: the marker of pediatric bacterial infection. *Biomed Pharmacother* 2017; 96:936–43.
12. 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 de la literatura. *Arch Argent Pediatr* 2015; 113(1):46-52
13. Nakajima A, Yazawa J, Sugiki D, et al. Clinical utility of procalcitonin as a marker of sepsis: a potential predictor of causative pathogens. *Intern Med.* 2014; 53(14):1497–1503.
14. Phillips RS, Wade R, Lehrnbecher T, Stewart LA, Sutton AJ. Systematic review and meta-analysis of the value of initial biomarkers in predicting adverse outcome in febrile neutropenic episodes in children and young people with cancer. *BMC Medicine.* 2012; 10:6. 15.

15. Wu JY, Lee SH, Shen CJ, et al. Use of serum procalcitonin to detect bacterial infection in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(9):3034–3042.
16. Chaftari AM, Hachem R, Reitzel R, et al. Role of procalcitonin and interleukin-6 in predicting cancer, and its progression independent of infection. *PLoS One.* 2015; 10(7):e0130999.
17. Charles PE, Ladoire S, Aho S, et al. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either Gram negative or Gram positive bacteria. *BMC Infect Dis.* 2008; 8:38.
18. Hilde T. van der Galiën¹ & Erik A. H. Loeffen¹ & Karin G. E. Miedema¹ & Wim J. E. Tissing. Predictive value of PCT and IL-6 for bacterial infection in children with cancer and febrile neutropenia. *Supportive Care in Cancer.* 2018; 26:3819–3826.
19. Hernández Monroy R. Factores de riesgo relacionados con la Morbimortalidad en pacientes con neutropenia y fiebre con Leucemia Linfoblástica Aguda en el Hospital del Niño DIF Hidalgo, [tesis de especialidad]. Universidad Autónoma de Estado de Hidalgo; 2018.
20. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52(4):e56-93.
21. Lin SG, Hou TY, Huang DH, He SY, et al. Role of procalcitonin in the diagnosis of severe infection in pediatric patients with fever and Neutropenia – a systemic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31(10):e182-8.
22. Klastersky J, Awada A. Prevention of febrile neutropenia in chemotherapy-treated cancer patients: pegylated versus standard myeloid colony stimulating factors. Do we have a choice? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011; 78:17-23.
23. Rivas R, Best-Aguilera C, Fernández-Figueroa YM, et al. Consenso mexicano para el abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente con neutropenia febril. *Rev Hematol Mex.* 2014; 15 Supl 2:S207-68.
24. Becker, KL, Nylen, ES, White, JC. Revisión clínica 167: La procalcitonina y la familia de péptidos del gen de la calcitonina en la inflamación, la infección y la sepsis: un viaje desde la calcitonina hasta sus precursores. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 1512 - 1525.
25. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>, consultado en Junio 2021
26. <https://www.gob.mx/salud%7Ccensia/articulos/cancer-infantil-en-mexico-130956>, consultado en Julio 2021
27. Fernández-Plaza, S., Reques Llorente, B. Bases del tratamiento del cáncer en Pediatría: principios de la terapia multimodal. *Pediatr Integral* 2016; XX (7): 465–474.
28. Jefferson MR, BengFuh, Perkin RM. Pediatric Oncologic Emergencies. *Pediatric Emergency Medicine Reports.* 2011; 16: 57-67.
29. Atsuhiko Handa, Taiki Nozaki, Akari Makidono, Tetsuhiko Okabe, Yuka Morita, Kazutoshi Fujita, Masaki Matsusako, Tatsuo Kono, Yasuyuki Kurihara, Daisuke Hasegawa, Tadashi Kumamoto, Chitose Ogawa, Yuki Yuza and Atsushi Manabe. Pediatric oncologic emergencies: Clinical and imaging review for pediatricians. 2018 Japan Pediatric Society

30. Rivera R, Hemato-oncología Pediátrica Principios Generales. 1ra ed. México: Editores de Textos Mexicanos; 2006. pp 77-81.
31. Mendoza Sánchez, MC., Riesco Riesco S, González Prieto A. Urgencias oncológicas en Pediatría. *Pediatr Integral* 2019; XXIII (2): 65–80
32. Loiudice N , Verdinelli C. Neutropenia febril. Análisis de casos en un centro de tercer nivel de atención. *Revista de la Asociación Médica de Bahía Blanca v Volumen 30, Número 1, Enero - Marzo 2020.*
33. Prusakowski MK, Cannone D. Pediatric Oncologic Emergencies. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2017; 31: 959-80.
34. Jefferson MR, BengFuh, Perkin RM. Pediatric Oncologic Emergencies. *Pediatric Emergency Medicine Reports.* 2011; 16: 57-67.
35. Torres G, Villasis MA, Miranda MG, et al, Aplicación de la Escala Infección Bacteriana Invasiva para clasificar los episodios de Neutropenia y Fiebre en alto y bajo riesgo en pacientes pediátricos con cáncer. *IMSS Centro Médico Nacional Siglo XXI, 2008, pp 6.*
36. Volpe D, Harrison S, Damian F, Rachh P, Kahlon P, Morrissey L, et al. Improving timeliness of antibiotic delivery for patients with fever and suspected neutropenia in a pediatric emergency department. *Pediatrics* 2012; 130: e201-10.
37. Van Dyne E. Issues in chemotherapy. *Pediatr Rev* 2011; 32: 86-7.
38. Freifeld A, Bow E, Sepkowitz K, Boeckh M, Ito J, Mullen C, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e53-93
39. Barroso Sánchez G, Quintero Sierra Y, Rivas Cruz YC. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en el paciente oncohematológico, *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia.* 2020; 36(4):e1285.
40. Mendoza Palomar Natalia, García Moreno Jorge, Alonso García Laura, González Perís Sebastiá, Pujol Jover Montserrat, Fernández Polo Aurora, Larrusa Escartín M. Nieves, Díaz de Heredia Cristina, Solan Paracín Pere. Protocol de tractament antiinfecció a la neutropènia febril del pacient hematooncològic. *Unitat de patologia infecciosa i immunodeficiències de pediatria. Vall d'hebron.* 2017, V2; 3-18
41. Iñigo Pérez-Heras, Roberto Carlos Raynero-Mellado, Raquel Díaz-Merchán, Nerea Domínguez-Pinilla. Neutropenia febril posquimioterapia. *Estancia hospitalaria y experiencia en nuestro medio. An Pediatr (Barc).* 2020;92(3): 141-146
42. Barton C, Waugh L, Nielsen M, Paulus S. Febrile neutropenia in children treated for malignancy. *J Infect* 2015; 71: S27-35.
43. Ku B, Bailey C, Balamuth F. Neutropenia in the febrile child. *Pediatr Emer Care.* 2016; 32: 329-36.
44. Dubos F, Delebarre M, Martinot A. Predicting the risk of severe infection in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Curr Opin Hematol* 2011; 19:39-43.
45. Miedema K, Tissing W, Abbink F, Ball L, Michiels E, Vliet M, et al. Risk-adapted approach for fever and neutropenia in paediatric cancer patients a national multicentre study. *Eur J Cancer* 2015; 53: 16-24.

46. Lee J H, Kim S, Kim S K, Han S B, Lee J W, Lee D, et al. Increase in antibiotic-resistant gram-negative bacterial infections in febrile neutropenic children. *Infect Chemother.* 2016; 48: 181-9.
47. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann R, 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* 2017; 35: 2082-94.
48. Paganini H, Santolaya M, Álvarez M, Araña Rosáinz M, Arteaga Bonilla R, Bonilla A, et al. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer: Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Rev Chil Infect* 2011; 28: 10-38.
49. Santolaya M, Álvarez A, Becker A, Cofré J, Enríquez M, 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; 14: 3415-21.
50. Santolaya M, Álvarez A, Avilés C, Becker A, King A, Mosso C, et al. Predictors of severe sepsis not clinically apparent during the first twenty-four hours of hospitalization in children with cancer, neutropenia, and fever. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 538-43.
51. Santolaya M, Álvarez A, Avilés C, Becker A, Venegas M, O’Ryan M, et al. Prospective validation of a risk prediction model for severe sepsis in children with cancer and high-risk febrile neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 1318-23.
52. Marshall JC, Reinhart K; International Sepsis Forum. Biomarkers of sepsis. *Crit Care Med.* 2009; 37(7):2290-2298.
53. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care.* 2010; 14(1):R15.
54. Choi JJ, McCarthy MW. Novel applications for serum procalcitonin testing in clinical practice. *Expert Rev Mol Diagn.* 2018; 18(1):27-34.
55. Diego Andrés Bonilla, Sonia Isabel Cuervo y Julio César Gómez..Utilidad de la procalcitonina en pacientes adultos con neoplasias hematológicas y neutropenia febril posquimioterapia. Estado del arte. *Asociación colombiana de infectología.* 2012; 16 (4): 223-229
56. Simon L. et al. Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers of Bacterial Infection: A systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39: 206-17
57. Celso Montoya González, Ariadna Hernández Luna, José Antonio Villalobos Silva, Janet Aguirre Sánchez, Juvenal Franco Granillo. Utilidad de procalcitonina como marcador diagnóstico temprano en choque séptico. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2009; 23(4):211-217.
58. Mathew B, et al. The use of procalcitonin as a marker of sepsis in children. *J Clin Diagn Res* 2013; 7: 305-7
59. Lai L, Lai Y, Wang H, et al. Diagnostic Accuracy of Procalcitonin Compared to C-Reactive Protein and Interleukin 6 in Recognizing Gram-Negative Bloodstream Infection: A Meta-Analytic Study. *Dis Markers.* 2020; 2020: 4873074. Published 2020 Jan 23. doi:10.1155/2020/4873074.

60. Opota O., Croxatto A., Prod'hom G., Greub G. Blood culture-based diagnosis of bacteraemia: state of the art. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015; 21(4):313–322. doi: 10.1016/j.cmi.2015.01.003.
61. Jung J. S., Popp C., Sparbier K., Lange C., Kostrzewa M., Schubert S. Evaluation of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for rapid detection of β -lactam resistance in Enterobacteriaceae derived from blood cultures. *Journal of Clinical Microbiology*. 2014; 52(3):924–930. doi: 10.1128/JCM.02691-13.
62. Walker T., Dumadag S., Lee C. J., et al. Clinical impact of laboratory implementation of Verigene BC-GN microarray-based assay for detection of Gram-negative bacteria in positive blood cultures. *Journal of Clinical Microbiology*. 2016; 54(7):1789–1796. doi: 10.1128/JCM.00376-16.
63. Laakso S., Kirveskari J., Tissari P., Maki M. Evaluation of high-throughput PCR and microarray-based assay in conjunction with automated DNA extraction instruments for diagnosis of sepsis. *PLoS One*. 2011; 6(11, article e26655) doi: 10.1371/journal.pone.0026655.
64. Linscheid P, Seboek D, Zulewski H, Keller U, Müller B. Autocrine/paracrine role of inflammation-mediated calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin expression in human adipose tissue. *Endocrinology*. 2005; 146(6):2699-2708.
65. Díaz-García L, Medina-Vera I, García-de la Puente S. Estudios de exactitud diagnóstica. *Acta Pediatr Mex*. 2019; 40:342-57.