



Universidad de Oviedo
Universidá d'Uviéu
University of Oviedo

**PROGRAMA DE DOCTORADO:
CIENCIAS DE LA SALUD**

**CINÉTICA DE BIOMARCADORES DURANTE EPISODIOS FEBRILES
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CÁNCER**

Ana de Lucio Delgado

Oviedo, 2021



Universidad de Oviedo
Universidá d'Uviéu
University of Oviedo

RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1. Título de la tesis	
Español/Otro idioma: Cinética de biomarcadores durante episodios febriles en pacientes pediátricos con cáncer	Inglés: Biomarkers kinetics during febrile episodes in pediatric patients with cancer

2. Autor	
Nombre: Ana de Lucio Delgado	DNI:
Programa de doctorado: Ciencias de la Salud	
Órgano responsable: Comisión académica del programa de doctorado en ciencias de la salud.	



RESUMEN (en español)

INTRODUCCIÓN

Entre los aspectos generales y comunes de los pacientes pediátricos con cáncer, destaca la inmunosupresión que presentan debido a los diversos tratamientos recibidos. Esto hecho les hace mucho más susceptibles que a la población general de sufrir infecciones de diferente índole. Es frecuente que estos pacientes acudan a los Servicios de Urgencias con cuadros febriles de muy corta evolución. Estudiar biomarcadores sanguíneos que ayuden a predecir de manera precoz la probable etiología causal y de esta manera la evolución del cuadro, podría ayudar tanto al manejo de estos pacientes desde las primera horas como a la toma de decisiones.

Con el presente estudio, se quiso analizar el papel de la proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), interleucina-6 (IL-6) y región media de la pro-adrenomedulina (MR-proADM) para predecir la evolución clínica de pacientes pediátricos con cáncer en tratamiento inmunosupresor que iniciaban un cuadro febril. Además, se quiso conocer las posibles diferencias según su lugar de procedencia (domicilio vs. hospital) y diferentes factores de riesgo al inicio del cuadro febril, el comportamiento de los biomarcadores (BMs) en las infecciones bacterianas según fuera causada por bacilos gram positivos ó negativos y la existencia de factores de riesgo de infección bacteriana.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo de pacientes con diagnóstico de cáncer menores de 18 años que presentaron algún episodio de fiebre durante los años 2018 y 2019 en un Hospital de tercer nivel. Además de realizar un estudio descriptivo, se analizó la relación entre los cuatro BMs, el tipo de tumor, constantes vitales, número de leucocitos/neutrófilos/monocitos/plaquetas, evolución clínica de cada episodio y el diagnóstico final. Se recogieron los datos del momento del diagnóstico, así como de las primeras 24, 48 y 72 horas. Se solicitó la aprobación por el Comité Ético de Investigación del Principado de Asturias.

RESULTADOS

Entre las fechas señaladas se recogieron 134 episodios correspondientes a treinta y siete pacientes (catorce hombres y veintitrés mujeres). A los pacientes se les clasificó en dos grupos en base al cáncer que presentaron: 18 individuos (60 episodios) presentaron leucemia linfoblástica aguda/leucemia mieloblástica aguda/linfoma no Hodgkin y los 19 restantes (74 episodios), un tumor sólido/linfoma de Hodgkin. El número medio de horas de fiebre antes de ser valorado por un médico fue de 4,4. Ochenta y seis episodios presentaron alguna comorbilidad. El 60,4% de los episodios no presentaba ningún tipo de síntoma/alteración visible en el momento inicial. En 112 ocasiones (83,5%), la enfermedad se encontraba controlada. Como diagnóstico final, 38 episodios (28,3%) fueron catalogados de infección bacteriana (15 bacilos gram-negativos, 22 bacilos gram-positivos y un caso de neumonía.), 8 síndromes de respuesta inflamatoria sistémica (5,9%) y 88 (65,5%) de infección no bacteriana (INB).

Los BMs se midieron en cuatro puntos de tiempo diferentes: en la valoración inicial, 12-24 horas, 25-48 horas y 49-72 horas. Los niveles máximos de PCR y PCT se alcanzaron a las 25-48 horas y a las 12-24 horas, respectivamente, mientras que el nivel máximo de IL-6 se observó en el primer control analítico, excepto para el grupo de infección bacteriana que alcanzó el nivel máximo a las 12-24 horas. El nivel máximo de MR-proADM



también se detectó al inicio del estudio, excepto para el grupo de SRIS que alcanzó el nivel máximo a las 12-24 horas. Todos los BMs evaluados disminuyeron progresivamente tras alcanzar su nivel máximo. Los valores de PCT, IL-6 y MR-proADM mostraron una tendencia hacia niveles más elevados en el grupo SRIS, aunque esta elevación fue estadísticamente significativa solo para IL-6 respecto a SRIS-INB ($p < 0,005$). El punto de corte de la PCT $> 0,5$ ng/mL presentó asociación estadísticamente significativa con el diagnóstico de SRIS. El punto de corte de la IL-6 ≤ 85 pg/mL presentó asociación estadísticamente significativa con el diagnóstico de infección no bacteriana.

Los episodios se analizaron en función de la ubicación inicial del episodio (99 en casa vs 35 en el hospital). Los episodios ingresados al inicio del cuadro febril presentaron mayor número de casos con enfermedad no controlada y con neutropenia esperada mayor de 7 días. Además, presentaron valores más bajos de hemoglobina, leucocitos totales, neutrófilos, linfocitos y número de plaquetas.

Los pacientes que finalizaron el episodio hospitalizados no presentaron valores más altos de las MR-proADM. Se mostró relación entre el diagnóstico de infección bacteriana y la finalización del episodio hospitalizado.

La tensión arterial disminuida, así como una cifra $\leq 100/\mu\text{L}$ de monocitos y/o de neutrófilos al inicio del episodio, mostraron una mayor probabilidad de presentar una infección bacteriana.

CONCLUSIONES

En nuestra experiencia, la cinética de la IL-6 es más rápida que la cinética de la PCT y ambas son más rápidas que la PCR en pacientes con fiebre y cáncer que presentan una evolución favorable, tal y como se ha descrito previamente en otros grupos de pacientes. Los pacientes con buena evolución muestran un rápido descenso de la PCT y especialmente de los niveles de IL-6. La IL-6 mostró capacidad para el diagnóstico de infección bacteriana en nuestra muestra. El resto de los BMs no demostraron esta capacidad.

La determinación de la MR-proADM no parece aportar ningún valor añadido a los otros BMs ya utilizados en los pacientes pediátricos con cáncer.



RESUMEN (en inglés)

INTRODUCTION

Among the general and common aspects of pediatric cancer patients, the immunosuppression they present due to the various treatments received stands out. This fact makes them much more susceptible than the general population to suffer infections of different kinds. It is common for these patients to come to the Emergency Services with fever of very short evolution. Studying blood biomarkers that help to predict in an early way the probable causal etiology and thus the evolution of the picture, could help both the management of these patients from the first hours and the decision-making process.

With the present study, we wanted to analyze the role of C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), interleucine-6 (IL-6) and mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM) to predict the clinical evolution of pediatric patients undergoing cancer treatment who started with a fever. In addition, we wanted to know the possible differences of the individuals according to their place of origin (home vs. hospital) at the beginning of the febrile picture, the behaviour of biomarkers (BMs) in bacterial infections depending on whether it was caused by gram positive or negative bacilli and the existence of risk factors for bacterial infection.

MATERIAL AND METHODS

A prospective study was carried out with those patients with a diagnosis of cancer under 18 years of age who presented an episode of fever between 2018 and 2019 in a tertiary hospital. In addition to conducting a descriptive study of the sample, we sought to analyze the relationship between the four BMs, tumor type, vital signs, number of leukocytes/neutrophils/monocytes/platelets, clinical evolution of each episode and the final diagnosis. Data were collected from the moment of diagnosis as well as the first 24, 48 and 72 hours in those episodes that registered them. Approval by the Research Ethics Committee of the Principality of Asturias were applied.

RESULTS

A total of 134 episodes corresponding to thirty-seven patients (fourteen men and twenty-three women) were collected. The patients were classified into two groups based on the cancer they presented: 18 individuals (60 episodes) had acute lymphoblastic leukemia/acute myeloblastic leukemia/non-Hodgkin's lymphoma and the remaining 19 (74 episodes), a solid tumor/Hodgkin's lymphoma. The mean number of hours of fever before being assessed by a doctor was 4.4 hours. Eighty-six episodes presented some comorbidity. 60.4% of the episodes did not present any type of visible symptom/alteration at the initial moment. On 112 occasions (83.5%), the disease was controlled. As a final diagnosis, 38 episodes (28.3%) were classified as bacterial infection (15 gram-negative bacterium, 22 gram-positive bacterium and one case of pneumonia), 8 of systemic inflammatory response syndrome (5.9%) and 88 (65, 5%) of non-bacterial infection.

Biomarkers were measured at four different time points: at baseline, 12-24 hours, 25-48 hours, and 49-72 hours. The maximum levels of CRP and PCT were reached at 25-48 hours and at 12-24 hours, respectively, while the maximum level of IL-6 was observed in the first analytical control, except for the group of bacterial infection that reached the maximum level at 12 hours-24 hours. The maximum level of MR-proADM was also detected at the beginning of the study, except for the SIRS group that reached the maximum level at 12-24 hours. All evaluated BMs progressively decreased after reaching their maximum level. The PCT, IL-6 and MR-proADM values



showed a trend towards higher levels in the SIRS group, although this elevation was statistically significant only for IL-6 respect to SIRS-non-bacterial infection ($p < 0.005$). The PCT cut-off point > 0.5 ng/mL presented statistically significant association with the diagnosis of SIRS. The cut-off point for IL-6 ≤ 85 pg/mL presented statistically significant association with the diagnosis of non-bacterial infection.

Episodes were analyzed based on the initial location of the episode (99 at home vs 35 in hospital). The episodes admitted at the beginning of the febrile episode a greater number of episodes with uncontrolled disease and with expected neutropenia greater than 7 days. In addition, they presented lower values of hemoglobin, total leukocytes, neutrophils, lymphocytes, and number of platelets.

The patients who finished the episode hospitalized did not present higher values of MR-proADM. A relationship was shown between the diagnosis of bacterial infection and the end of the episode.

Blood pressure decreased as well as a value of ≤ 100 / μL of monocytes and / or neutrophils at the beginning of the episode, indicated a greater probability of presenting a bacterial infection.

CONCLUSIONS

In our experience, the kinetics of IL-6 is faster than the kinetics of PCT and both are faster than CRP in patients with fever and cancer who have a good evolution, as previously described in other groups of patients. Patients with good evolution show a rapid decrease in PCT and especially in IL-6 levels. IL-6 showed some capacity for the diagnosis of bacterial infection in our sample. The rest of the BMs did not demonstrate this ability.

The determination of MR-proADM does not seem to bring any additional value to the study of the BMs already used so far in oncology pediatric oncology patients.

**SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA EN DOCTORADO DE
CIENCIAS DE LA SALUD**



AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer a todas aquellas personas que me han ayudado en todo este camino para poder realizar esta tesis. A todas ellas les estoy profundamente agradecida puesto que, todas ellas a diferentes niveles, me han ayudado a conseguir mi gran objetivo.

En primer lugar, tengo que agradecer a toda mi familia, mis padres y hermanos. A mi marido Unai, le debo el apoyo diario y la motivación que me ha dado para arrancar y desarrollar este arduo proyecto. Sin él, la dedicación casi exclusiva al mismo en estos últimos meses no hubiera sido posible. A mi hijo Jon, por animarme en todo momento con su sonrisa a continuar. A mis padres, por apoyarme desde el primer día que elegí esta carrera y me animaron a preocuparme por la persona y no la enfermedad. A todos mis hermanos, por su cariño incondicional e interés en todos y cada uno de mis proyectos.

En segundo lugar, estoy profundamente agradecida a las personas del ámbito académico, universitario y hospitalario-laboral, a los que he recurrido desde el inicio hasta el final. Quisiera agradecer en primer lugar a mi director de tesis, Corsino Rey, por haber confiado totalmente y desde el principio en este proyecto, sin mostrar nunca ninguna duda sobre el desarrollo de la investigación. En segundo lugar, al codirector de la misma, Gonzalo Solís, por su enorme ayuda para poder desarrollar el análisis estadístico de todo el trabajo. A todos mis compañeros pediatras quienes de manera desinteresada colaboraron con el proyecto recogiendo los datos clínicos y analíticos de cada uno de los pacientes que acudía a Urgencias.

Por último, y teniendo un lugar preferente en este proyecto, a todos mis pacientes y a sus familias. Si no fuera por todos ellos, este trabajo nunca hubiera podido llevarse a cabo. Es para todos ellos, los que están y los que ya nos dejaron, este enorme interés en la búsqueda continua de mejora en su atención y cuidados.



INDICE

INTRODUCCIÓN	1
1. Visión global	3
1.1. Cáncer en la población pediátrica	3
1.2. Complicaciones infecciosas	4
2. Fiebre en el paciente oncológico	7
3. Biomarcadores de inflamación e infección	9
3.1. Proteína C reactiva	12
3.2. Procalcitonina	13
3.3 Interleucina-6	16
3.4. Región media de la proadrenomedulina	18
4. Biomarcadores en el paciente con cáncer	22
5. Ingreso vs. alta en pacientes con cáncer	24
6. Factores de riesgo publicados de infección agresiva	25
JUSTIFICACIÓN	29
HIPÓTESIS	33
OBJETIVOS	37
MATERIAL Y MÉTODOS	41
1. Características de los pacientes	43
1.1. Grupo de pacientes	43
1.2. Criterios de inclusión	44
1.3. Criterios de exclusión	44
1.4. Factor de riesgo	45
1.5. Definiciones	45
1.6. Tamaño muestral	48
1.7. Evaluación previa a la obtención de pruebas de laboratorio	48



Índice

1.8. Variables recogidas	48
2. Análisis e interpretación de los biomarcadores	52
2.1. Proteína C reactiva	52
2.2. Procalcitonina	52
2.3 Interleucina-6	53
2.4. Región media de la proadrenomedulina	53
3. Momento de medición de los biomarcadores	54
4. Análisis estadístico	55
5. Consideraciones éticas	57
RESULTADOS	59
1. Descripción de la muestra	61
1.1. Características generales	61
1.2. Descripción del episodio febril	67
1.3. Evolución del episodio febril	71
1.4. Diagnósticos y gérmenes del episodio febril	77
1.5. Relación de las variables con el diagnóstico final del episodio	79
2. Análisis de los biomarcadores	82
2.1. Cinética de los biomarcadores	82
2.2. Relación entre los cuatro biomarcadores	91
2.3. Puntos de corte de los biomarcadores y diagnóstico final	95
2.4. Biomarcadores y tipo de infección bacteriana	99
2.5 Biomarcadores y su relación con diferentes variables	101
3. Relación de las variables con la localización del paciente	103
3.1. Datos epidemiológicos y analíticos	103
3.2. Datos epidemiológicos y analíticos de los episodios según el lugar de destino	105



4. Análisis de factores de riesgo de infección bacteriana	109
4.1. Constantes vitales al inicio del cuadro	109
4.2. Edad del paciente, neutropenia esperada > 7 días e intervalo de tiempo transcurrido entre la administración del tratamiento inmunosupresor y el episodio febril < 7 días	115
4.3. Datos analíticos relacionados con infección bacteriana	116
DISCUSIÓN	121
1 Marco global	123
1.1. Epidemiología del cáncer pediátrico: edad y sexo	125
1.2. Síntomas	127
1.3. Agentes causales	128
2. Cinética de los biomarcadores	130
3. Infecciones en el paciente oncológico y valor de los biomarcadores	132
4. Influencia del lugar del episodio febril: domicilio vs. Hospital	139
5. Factores de riesgo de infección bacteriana	141
6. Limitaciones y fortalezas del estudio	143
7. Futuras investigaciones	144
8. Conclusiones	145
BIBLIOGRAFÍA	147
FIGURAS Y TABLAS	165
ANEXOS	175
1. Consentimiento informado	176
2. Aprobación del comité de ética	179
3. Tablas	180
4. Artículos publicados	184



GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AINES: Antiinflamatorios No Esteroides

AMY: Amilina

BGN: Bacterias Gram-Negativas

BGP: Bacterias Gram-Positivas

BM: Biomarcador

CGRP: Calcitonin Gene-Related Peptid

CT: Calcitonina

EICH: Enfermedad Injerto Contra Huésped

E: Especificidad

FC: Frecuencia Cardíaca

FPIES: Síndrome de Enterocolitis Inducida por Proteínas de los Alimentos

GCS-F: Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos

IC: Intervalo de Confianza

IL-6: Interleucina 6

IL-8: Interleucina 8

IAVRS: Infección Aguda de Vías Respiratorias Superiores

IB: Infección Bacteriana

INF-g: Interferón Gamma

INB: Infección no Bacteriana

ITU: infección de Orina

MASCC: Asociación Multinacional de Atención Solidaria en Cáncer

NAC: Neumonía adquirida en la Comunidad

NF: Neutropenia Febril

LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda

LMA: Leucemia Mieloblástica Aguda



OMA: Otitis Media Aguda

PCR: Proteína C Reactiva

PCT: Procalcitonina

MR-proADM: Región Media de la pro-Adrenomedulina

PAMP: péptido N-terminal de pro-adrenomedulina

PICNICC: Predicting Infectious Complications of Neutropenic sepsis In Children with Cancer

ProADM: Pro-Adrenomedulina

PSI: Pneumonia Severity Index

RCP: Ácidos Nucleicos con Reacción de Polimerasa en Cadena

RNTI: Registro Tacional de Tumores Infantiles

RR: Riesgo Relativo

RVP: Razón de Verosimilitud Positiva

RVN: Razón de Verosimilitud Negativa

S: Sensibilidad

SNC: Sistema Nervioso Central

SRIS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica

SOFA: Sepsis related Organ Failure Assessment

SU: Servicio de Urgencias

TAS: Tensión Arterial Sistólica

TAD: Tensión Arterial Diastólica

TMO: Trasplante de Médula Ósea

TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral Alfa

UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

VPN: Valor Predictivo Negativo

VPP: Valor Predictivo Positivo

VRS: Virus Respiratorio Sincitial

INTRODUCCIÓN



1. VISIÓN GLOBAL

1.1. CÁNCER EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA

El cáncer infantil entraña un importante impacto sociosanitario. Según datos basados en las áreas de cobertura poblacional del Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI), la tasa bruta de incidencia del cáncer infantil en España para el período 2000-2015 se situó en 155,5 casos por millón de niños/as de 0-14 años (tasa estandarizada)¹. En este informe, las leucemias constituyen el diagnóstico más frecuente suponiendo el 26,7% de todos los tumores. Aproximadamente, el 80% son leucemias linfoblásticas agudas. Los tumores del Sistema Nervioso Central (SNC) con el 21.2% y los linfomas el 13% con predominio de los linfomas no Hodgkin constituyen los siguientes diagnósticos en frecuencia.

Los casos de tumores en la edad pediátrica diagnosticados en España se corresponden con el de un país occidental, industrial y desarrollado, muy similar a la descrita en otros países europeos (Figura 1)².

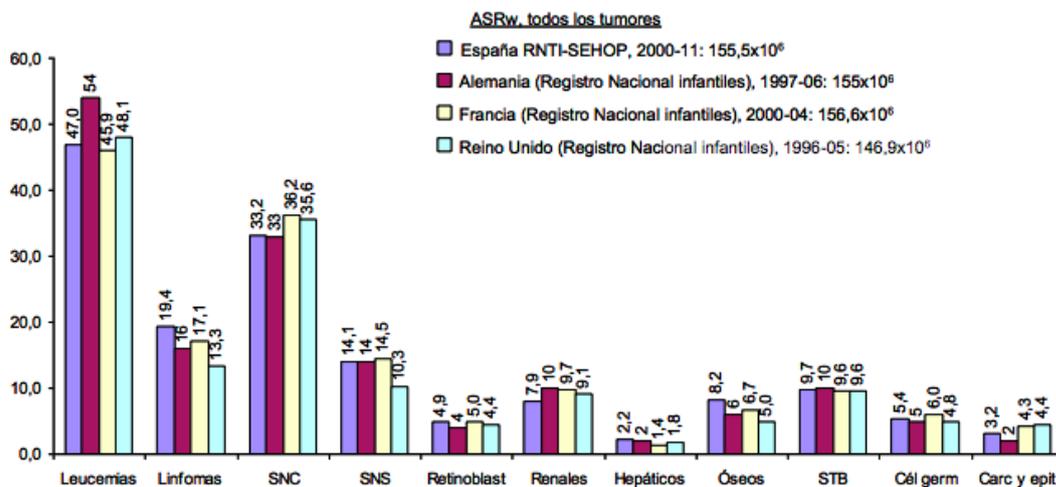


Figura 1. Incidencia del cáncer infantil en España (RETI-SEHOP) y países europeos, modificado de²



La tasa de supervivencia del cáncer infantil ha mejorado en las últimas décadas. Hoy en día, aproximadamente el 80-85% sobrevive más allá de los 5 años desde el momento del diagnóstico. Avances en los tratamientos y en los cuidados a estos pacientes, como antibioterapia, soporte respiratorio y nutricional entre otros, han contribuido a ello. En la Figura 2, se muestra claramente este ascenso².

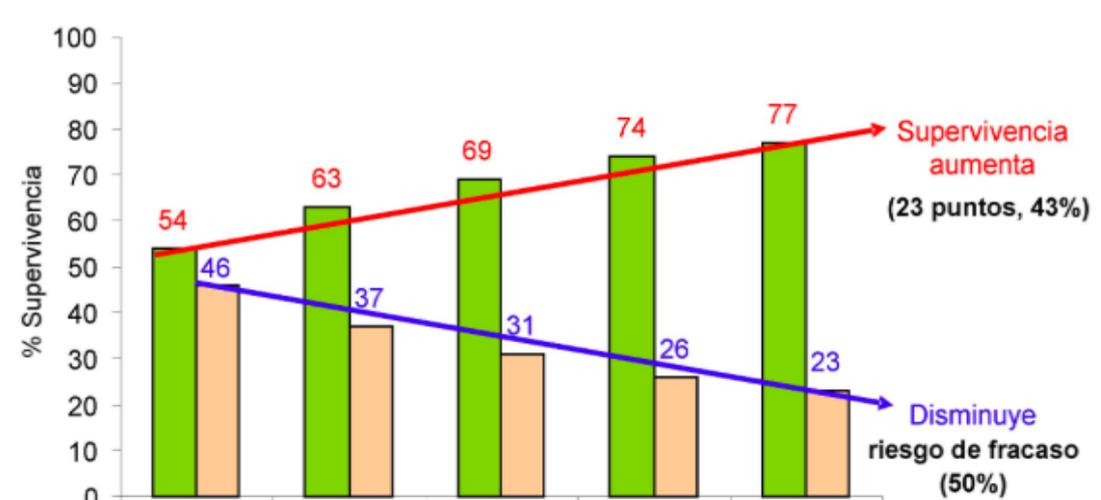


Figura 2. Supervivencia a 5 años del diagnóstico de todos los tumores infantiles. España, 1980-2004, 0-14 años. ambos sexo²

1.2. COMPLICACIONES INFECCIOSAS

Las complicaciones infecciosas constituyen hoy en día una de las principales causas de morbilidad en los pacientes con cáncer. Las alteraciones en las defensas del organismo, tanto producidas por la propia enfermedad como por los tratamientos recibidos, aumentan el riesgo de padecerlas.

Los principales factores de riesgo descritos en la literatura son³:

1. Alteración de la barrera cutáneo-mucosa causada por el propio tumor, las pruebas diagnósticas/terapéuticas realizadas ó el tratamiento administrado de quimioterapia y/radioterapia. Todo ello puede conllevar la aparición de úlceras, aftas o mucositis entre otras, facilitando así el paso de gérmenes a la sangre.



2. Alteración de la inmunidad innata:
 - *Neutrófilos:* la neutropenia (cifras actuales < 500 células/ μ L ó un descenso esperado en los siguientes días) supone por sí misma el factor más importante para el desarrollo de infecciones en los pacientes con cáncer.
 - *Complemento y citoquinas:* alterados también por los tratamientos de quimioterapia.

2. Alteración de la inmunidad adquirida: los tratamientos recibidos de quimioterapia y/o radioterapia pueden causar una alteración en la cantidad y función de los linfocitos B con la consecuente disminución del número de inmunoglobulinas producidas y las alteraciones en la actividad opsónica/aglutinación/lisis bacteriana y neutralización de toxinas bacterianas.

3. Presencia de dispositivos: empleados para la administración de tratamientos (quimioterapia, nutrición, etc.) tales como port-a-cath ó vías centrales de acceso periférico (peripherally inserted central catheter ó PICs), así como prótesis colocadas tras resecciones tumorales, pueden facilitar la adherencia de gérmenes a los mismos predisponiendo a diversas infecciones.

4. Cuidados específicos: empleo de antibioterapia de amplio espectro, hospitalizaciones frecuentes y prolongadas, entre otros, puede conllevar a alteraciones de la flora endógena e infecciones propias del ámbito hospitalario frecuentemente graves por su multiresistencia.

5. Malnutrición: un porcentaje importante de pacientes presentan cierto grado de malnutrición/desnutrición. Ello acarrea un agravante de todos los factores descritos previamente (alteraciones en la piel, retraso de la cicatrización de heridas, etc.).



En la Tabla I se describen los agentes infecciosos prevalentes en relación con el déficit inmune encontrado⁴.

Tabla I. Relación defectos inmunológicos y tipos de infecciones, modificada de⁴

DÉFICIT INMUNE	BACTERIAS	HONGOS	VIRUS	PARÁSITOS
Disrupción anatómica	<i>Streptococos, anaerobios</i>	<i>Candida</i>	VHS	
Boca				
Esófago	<i>Estafilococos, estreptococos, anaerobios</i>	<i>Candida</i>	VHS, CMV	
Tracto gastrointestinal distal	<i>Streptococos grupo D, enterococos, Pseudomonas, anaerobios</i>	<i>Candida</i>		<i>Strongyloides stercoralis</i>
Piel	<i>Estafilococo, estreptococo, corinebacterias, Bacillus, P.aeruginosa, micobacterias</i>	<i>Candida, Aspergillus</i>		
Tracto urinario	<i>Streptococo grupo D, enterobacterias, Pseudomonas</i>	<i>Candida</i>		
Esplenectomía	<i>Neumococo, Haemophilus, Salmonella</i>			<i>Babesia</i>
Neutropenia	<i>Estafilococos, estreptococos, enterobacterias, Pseudomonas, anaerobios</i>	<i>Candida, Aspergillus</i>		
Inmunidad celular, Linfocitos T	<i>Legionella, Nocardia, Salmonella, Listeria, micobacterias</i>		CMV, VHS, VVZ, VEB, Adenovirus	<i>P. carini, Toxoplasma, Cryptosporidium, Strongyloides</i>
Inmunidad humoral (linfocitos B, Ig)	<i>Neumococo, Haemophilus, Neisseria, estafilococo, enterobacterias</i>		Enterovirus	<i>Giardia lamblia, P. carini</i>
Complemento				
C3, C5	<i>Neumococo, estafilococo</i>			
C5, C9	<i>Haemophilus, Neisseria</i>			

CMV: citomegalovirus. VHS: virus herpes simple. VVZ: virus varicela zoster. VEB: virus Epstein Barr. P.carini: pseudomona carini.



2. FIEBRE EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

La principal causa de mortalidad relacionada con el tratamiento en los pacientes con cáncer es debida a la *neutropenia secundaria* al mismo⁵. Sin embargo, las terapias utilizadas no siempre incluyen el uso de agentes aplasiantes. A modo de ejemplo, la mayoría de los tumores gliales de bajo grado localizados en el SNC no precisan más que observación y/o cirugía del tumor primario. Además, la intensidad y duración de los tratamientos varía entre un tipo de tumor y otro (tratamientos más aplasiantes para las leucemias con duración global del tratamiento aproximadamente de dos años, mientras que aquellos con tumores óseos presentan períodos de aplasia más recortados en el tiempo con una duración global del tratamiento de diez meses).

La gran mayoría de los pacientes neutropénicos con infección presentan fiebre como primer síntoma. La guía de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) define fiebre como “*una temperatura oral aislada mayor de 38,3°C, o 38°C mantenida al menos durante una hora*”⁶. Aunque este signo suele ser un síntoma clave en las infecciones, en este grupo de pacientes puede encontrarse ausente por el estado de inmunosupresión en el que se encuentran. Es por ello por lo que a todos ellos se les indica acudir a urgencias en caso de febrícula persistente y/o empeoramiento del estado general, aún en ausencia de fiebre.

Una de las complicaciones más temidas en los pacientes oncológicos con fiebre es la presencia de cuadros graves como la sepsis. El término griego “*σηψιζ*” da origen a esta palabra entendiéndose como tal la descomposición o putrefacción de la materia orgánica animal o vegetal. Desde el año 2017, el término sepsis se ha definido como “*la disfunción orgánica causada por una respuesta anómala del huésped a la infección que supone una amenaza para la supervivencia*”⁷.

Por lo general, el equilibrio entre mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios regula el proceso inflamatorio. En la sepsis, este equilibrio se pierde liberándose así más mediadores proinflamatorios y provocando una respuesta generalizada que excede los límites de la lesión tisular local. Las causas de esta respuesta incluyen: efecto directo de los microorganismos y sus productos tóxicos, liberación de grandes cantidades de mediadores proinflamatorios y activación del complemento.



Los pacientes con fiebre y neutropenia son una emergencia médica. Dicha situación ocurre entre el 10 y el 50% de los pacientes con tumores sólidos y en más del 80% de las neoplasias hematológicas que han recibido tratamiento quimioterápico⁸. La mortalidad de la neutropenia febril no tratada está entre el 2 y el 21%⁹. Los marcadores que pueden estratificar a estos niños según su riesgo y tipo de infección podrían ayudar a los médicos a tomar decisiones para ofrecerles el mejor tratamiento.

La falta de pruebas de laboratorio específicas para el diagnóstico junto con un alto porcentaje de resultados negativos en pruebas microbiológicas, se suman a la dificultad de un diagnóstico concreto. La subestimación de la gravedad de la enfermedad en la etapa temprana retrasa el tratamiento, lo que resulta en una alta mortalidad en estos pacientes. Todo esto se complica en pacientes pediátricos y adolescentes con cáncer puesto que, junto al hecho de acudir para búsqueda de asistencia con tiempos habitualmente menores a 4-6 horas, en ocasiones la reacción inflamatoria del niño con neutropenia febril es escasa o está ausente no presentando en el momento de la valoración inicial síntoma alguno. De este modo, poco más de la mitad de los pacientes presentan foco de infección a su llegada¹⁰.



3. BIOMARCADORES DE INFLAMACIÓN E INFECCIÓN

Es frecuente que los niños y adolescentes con enfermedades oncológicas acudan a los Servicios de Urgencias con cuadros febriles de muy poco tiempo de evolución. Disponer de biomarcadores sanguíneos que ayuden a predecir de manera precoz la probable etiología causal y de esta manera la evolución del cuadro, podría ayudar al manejo de estos pacientes desde las primeras horas así como a la consecuente toma de decisiones.

Un biomarcador (BM) se define como *“toda molécula medible en una muestra biológica de forma objetiva, sistemática y precisa, cuyos niveles se constituyen en indicadores de que un proceso es normal o patológico”*¹¹⁻¹³. En su utilidad se añade además la posibilidad de la monitorización de la respuesta al tratamiento. La molécula seleccionada debe proporcionar información adicional y ayudar a la toma de decisiones no pudiendo sustituir nunca a una correcta anamnesis y exploración física, así como a otras pruebas complementarias que fueran pertinentes de realizar en ese momento.

Un BM ideal debería¹⁴:

1. Ser capaz de establecer un diagnóstico precoz, incluso antes de que se manifiesten los signos y síntomas más frecuentes de una infección bacteriana grave como hipotensión, alteraciones del nivel de conciencia, etc.
3. Cuantificar la gravedad y estratificar el riesgo. Ello supone poder identificar a los pacientes con infección grave con la máxima sensibilidad (S), especificidad (E) y valor predictivo positivo (VPP) pudiendo descartar los casos con bajo riesgo con la mayor E y valor predictivo negativo (VPN).
4. Monitorizar la evolución de la infección y su respuesta al tratamiento. De esta forma, serviría como guía para la terapia antibiótica.



Las principales utilidades de un BM en la práctica diaria son¹⁵:

- Distinción entre un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica ó SRIS debido a una causa infecciosa o no infecciosa.
- Distinción entre infección bacteriana y vírica.
- Distinción entre infección bacteriana focal ó sistémica.
- Detección precoz del paciente con infección grave.
- Predicción de bacteriemia e indicación de realizar otras pruebas microbiológicas y obtención de hemocultivos.
- Estratificación del riesgo de mala evolución y mortalidad a corto, medio y largo plazo.
- Orientación en la decisión de alta o ingreso. Si el paciente ingresa orientan en el destino del mismo en zona de observación, planta o unidad de cuidados intensivos (UCI).
- Detección de subgrupos de pacientes con indicación de ingreso en la UCI al necesitar tratamientos y/o vigilancia clínica más intensivos.
- Indicación de tratamiento de soporte agresivo en fases precoces de la respuesta inflamatoria antes de la aparición de determinados síntomas y signos como la hipotensión.
- Indicación de administración inmediata de antibióticos.
- Indicación y monitorización del tratamiento antibiótico, su mantenimiento, cese o cambio de pauta.
- Monitorización de la evolución del paciente y de su grado de respuesta inflamatoria sistémica.
- Aumento del poder predictivo de otros BMs, escalas pronósticas o modelos de predicción al utilizarse en combinación entre ellos con variables clínicas o con índices de co-morbilidad.

El punto de corte para cada BM va a depender de varios factores: la situación clínica, el tipo de enfermo, el foco de la infección y el rendimiento diagnóstico (E, S, VPN y VPP) que se quiera conseguir para poder tomar una decisión determinada.



En los últimos años, han sido numerosas las publicaciones que han buscado disponer de BMs con el fin de intentar establecer un diagnóstico precoz y etiológico diferenciado la etiología viral, bacteriana o fúngica de posibles infecciones. Algunos de los más conocidos son la proteína C reactiva (PCR), la procalcitonina (PCT) o la interleucina 6 (IL-6). Las tres son marcadores de inflamación, por lo que su elevación puede ser secundaria a un SRIS debido a una causa infecciosa o no infecciosa.

Existe cierta controversia sobre qué BM tiene mejor precisión diagnóstica sumándose así en los últimos años nuevos BMs a los previos. Destaca, entre ellos, la MR-proadrenomedulina (MR-proADM), utilizado en los últimos años en UCI de adultos y pacientes con neumonías adquiridas en la comunidad (NAC).



3.1. PROTEÍNA C REACTIVA

En 1930 se describió una proteína que aumentaba mucho su concentración en plasma durante la fase aguda de la neumonía neumocócica. A esta proteína se la denominó C reactiva por su capacidad de reaccionar con el polisacárido C de la cápsula del neumoco¹⁶⁻¹⁷. Desde entonces, este BM ha sido utilizado de manera rutinaria en pacientes con fiebre.

La PCR es una proteína plasmática circulante, compuesta por 5 subunidades de 23 kDa, que se une a la fosfocolina expresada en la superficie de las células moribundas o muertas y a algunos tipos de bacterias, con el fin de activar el sistema del complemento por la vía del complejo C1q. Su liberación se produce en los hepatocitos tras la estimulación de las IL-6 e IL-8. Un subgrupo de los linfocitos también la produce en pequeñas cantidades, pero en este caso permanece unida a la superficie celular¹⁸.

Entre las funciones de esta proteína, destacan la activación del complemento, neutrófilos, monocitos y macrófagos, así como la puesta en marcha de la opsonización y la fagocitosis. Es por ello un adecuado inmunomodulador en el huésped y un marcador útil en el reconocimiento de organismos microbianos y de tejidos necrosados¹⁹. Su pico máximo se alcanza a las 36-48 horas del inicio del cuadro infeccioso, pudiendo alcanzar concentraciones en sangre de más de 500 mg/L en una variedad de procesos inflamatorios agudos o crónicos, generalmente infecciosos²⁰. Dada su cinética lenta, puede originar falsos negativos al inicio del cuadro²¹. Tanto la edad como el sexo, la raza, el tabaquismo, la menopausia, algunas enfermedades agudas y enfermedades sistémicas pueden modificar sus valores, siendo necesario ajustar e interpretar sus concentraciones séricas en cada paciente.

Por lo tanto, la PCR no debe ser empleada de manera aislada para clasificar con precisión la etiología de una infección sino en conjunto con otros exámenes y hallazgos físicos.



3.2. PROCALCITONINA

La PCT es la prohormona de la calcitonina, una proteína que induce vasodilatación sistémica, principalmente en arterias coronarias y cerebrales, participando además en la regulación del metabolismo del calcio disminuyendo la concentración sérica de mismo por inhibición de la reabsorción ósea. La PCT está constituida por 116 aminoácidos, siendo sintetizada por las células C del tiroides y, en menor cantidad, por las células neuroendocrinas del pulmón (células de Kultschitzky) y del intestino delgado. Una vez que se produce la estimulación de estas células, se inicia la transcripción del gen de procalcitonina (calcitonin-1 gene o CALC-1), la cual es cortada a nivel de los aminoácidos 60 a 91 y se produce la calcitonina²². En condiciones normales, toda su producción es procesada, siendo así su concentración en personas sanas prácticamente indetectable (< 0,05 ng/ml)²³. Por su cinética se considera adecuada para su utilización en los Servicios de Urgencias, ya que se eleva a las 2-6 horas tras el estímulo bacteriano y los valores máximos se encuentran a las 12-36 horas. Por ese motivo, en la última década se ha generalizado su uso en muchos protocolos de manejo del niño con fiebre sin foco (FSF) en urgencias¹⁵.

En la Figura 3 se muestra el valor de la PCT en sangre según las horas de evolución del cuadro infeccioso²⁴

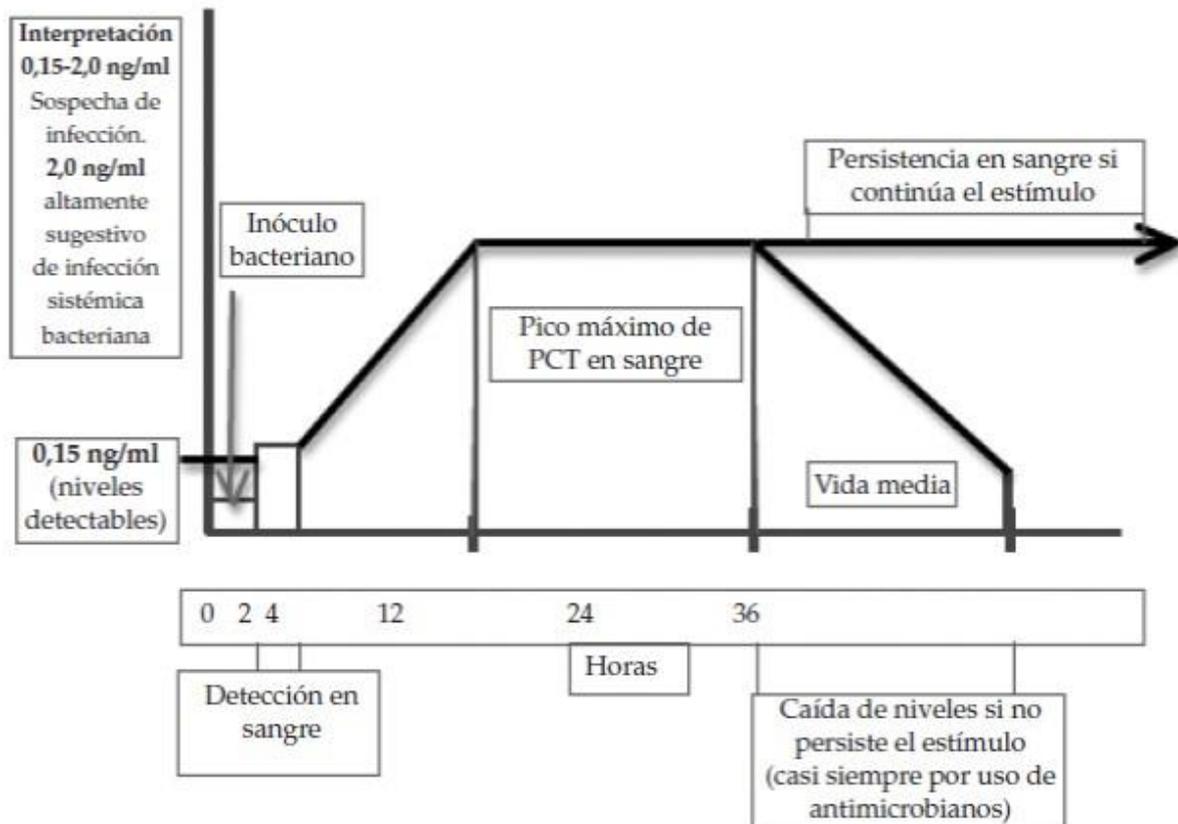


Figura 3. Comportamiento de los niveles séricos de la procalcitonina en sangre ante un estímulo infeccioso sistémico, modificado de ²⁴



Existen otras situaciones en las que los valores en sangre de este BM pueden aumentar sin evidencia de infección²⁵⁻²⁸, tal y como se muestra en la Tabla II²⁹.

Tabla II. Diferentes causas de elevación de la procalcitonina

SITUACIÓN	COMENTARIO	RANGO ESPERADO
CIRUGÍA, TRAUMATISMOS, QUEMADOS	Valores máximos: 1º día Descenso rápido: 2º-3º día Descenso lento: 1-2 semanas	< 0,5-1 ng/mL: cirugía abdominal menor, trauma no abdominal ó periférico. < 2 ng/mL: trauma o cirugía abdominal, cirugía cardiaca. > 2 ng/mL: cirugía mayor abdominal o retroperitoneal, trasplante hepático.
SHOCK CARDIOGÉNICO	Inicial: baja Días 1º-3º: aumenta si necesario soporte vasopresor	> 0,5 ng/mL - > 10 ng/mL
SRIS SEVERO (infección viral grave, pancreatitis, hipertermia)	Aumenta con la gravedad	0,5-2 ng/mL, (raro > 10 ng/mL)
PANCREATITIS	Niveles bajos: menor gravedad Niveles altos: relación con la gravedad, disfunción orgánica y necrosis	< 0,2 ng/mL: pancreatitis leve 0,5->10 ng/mL: pancreatitis grave
RABDOMIOLISIS	Aguda	Puede ser muy alto
ALTERACIONES AUTOINMUNES	Normales/bajos: AR, artritis crónica, amiloidosis, tiroiditis, psoriasis, LES, esclerodermia sistémica, EII Altos: Kawasaki, vasculitis, hepatitis, autoimmune, Sd. de Googpasture, colagintis	Normalmente: 0,3-0,5 ng/ml A veces >1->10 ng/mL
DISFUNCIÓN RENAL O HEPÁTICA SEVERA	Severa: elevación crónica y moderada Puede disminuir durante la hemofiltración y tras hemodiálisis	0,1-0,2 ng/mL con elevación constante
TRAS RCP PROLONGADO O IAM	Pico: 1º día	RCP prolongada: niveles relacionados con el pronóstico Aumento leve tras IAM
NEONATOS TRAS NACIMIENTO	Pico: 1º-2º día	Adaptado al rango de referencia
ESTADIO TUMORAL TERMINAL	Aumento lento Elevación paraneoplásica: muy rara (siempre sería por carcinoma de células C)	Baja (0,5-2 ng/mL)

AR: artritis reumatoide. LES: lupus eritematoso sistémico. EII: enfermedad inflamatoria intestinal. RCP: reanimación cardiopulmonar. IAM: infarto agudo de miocardio. SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.



Universidad de Oviedo



3.3. INTERLEUCINA-6

La IL-6 es una citoquina sintetizada por las células del sistema mononuclear-fagocítico, células T, células endoteliales, sinoviocitos, células de la glía, adipocitos y células epiteliales intestinales, entre otras. El gen que codifica a este BM se encuentra en el brazo corto del cromosoma 7 (7p21), ocupando aproximadamente 6 Kb. Los principales estímulos para su síntesis y liberación son las infecciones y la acción de otras citocinas como la IL-1, TNF- α y el factor de crecimiento derivado de plaquetas³⁰.

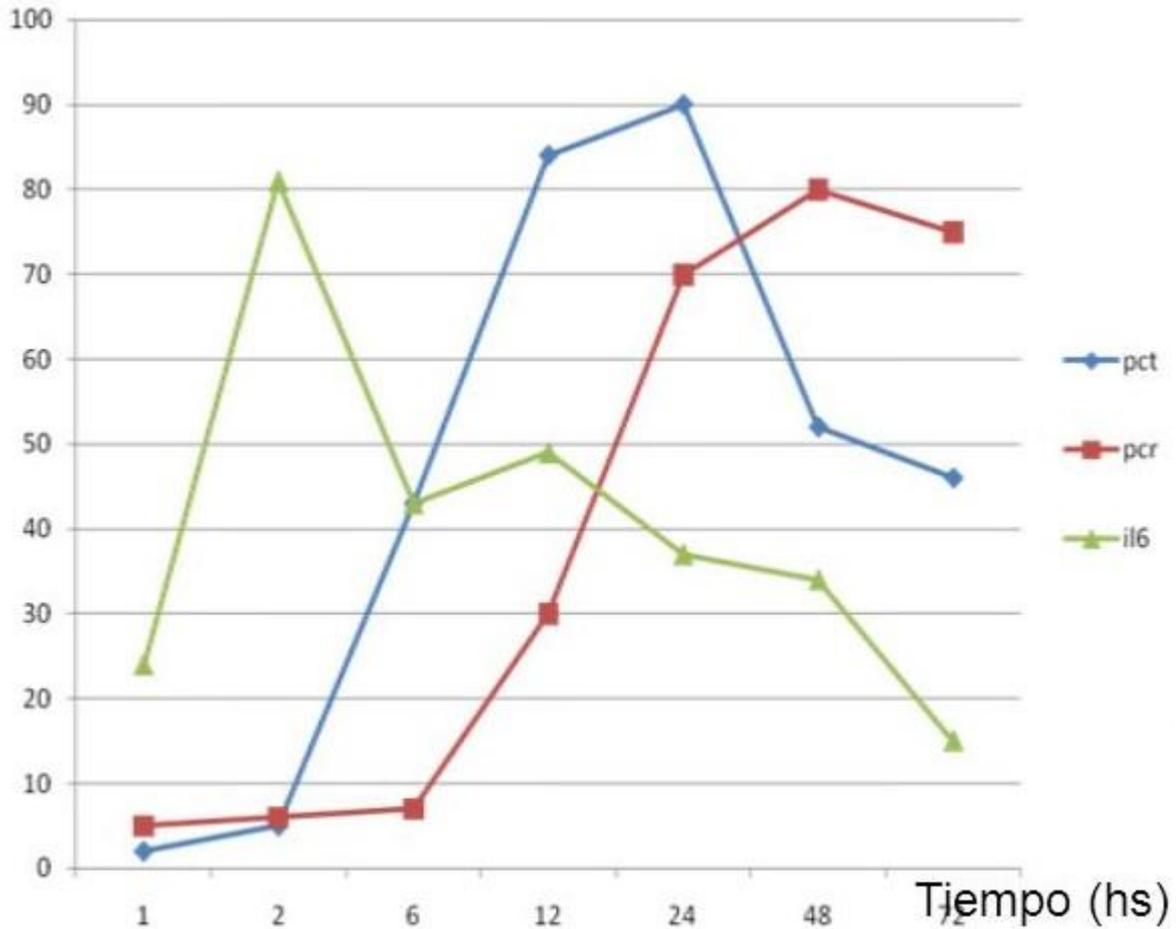
De las funciones de la IL-6, destaca la regulación de la respuesta inmune incluyendo producción de inmunoglobulinas, diferenciación de linfocitos B, activación de linfocitos T citotóxicos y de las células plasmáticas. Además, modula la hematopoyesis y, junto con la IL-1, regula la síntesis de proteínas de fase aguda hepática, en especial del fibrinógeno. Es por ello que es considerado un BM pluripotencial puesto que presenta tanto efectos proinflamatorios como antiinflamatorios³¹.

La IL-6 produce sus efectos biológicos a través de un receptor de membrana compuesto por dos subunidades denominadas R-IL-6 y gp 130, que actúa como señal transductora. Ambos receptores se solubilizan una vez se han unido a la IL-6, pero mientras que el sR-IL-6 actúa como agonista de la IL-6, el gp 130 soluble antagoniza la acción de la IL-6³². Su valor pico se encuentra a las 2-3 horas del inicio del estímulo liberador volviendo a niveles basales a las 6-8 horas³³. Su utilidad se ha demostrado en la valoración de la gravedad del episodio, la mala evolución, mortalidad a los 28-30 días y con la sepsis neonatal y en pacientes pediátricos³⁴⁻³⁵. También ha demostrado, como la IL-8, su capacidad diagnóstica y pronóstica en pacientes neutropénicos³⁶.



En la Figura 4 se muestra la cinética de los tres biomarcadores descritos hasta ahora³⁷

Concentración

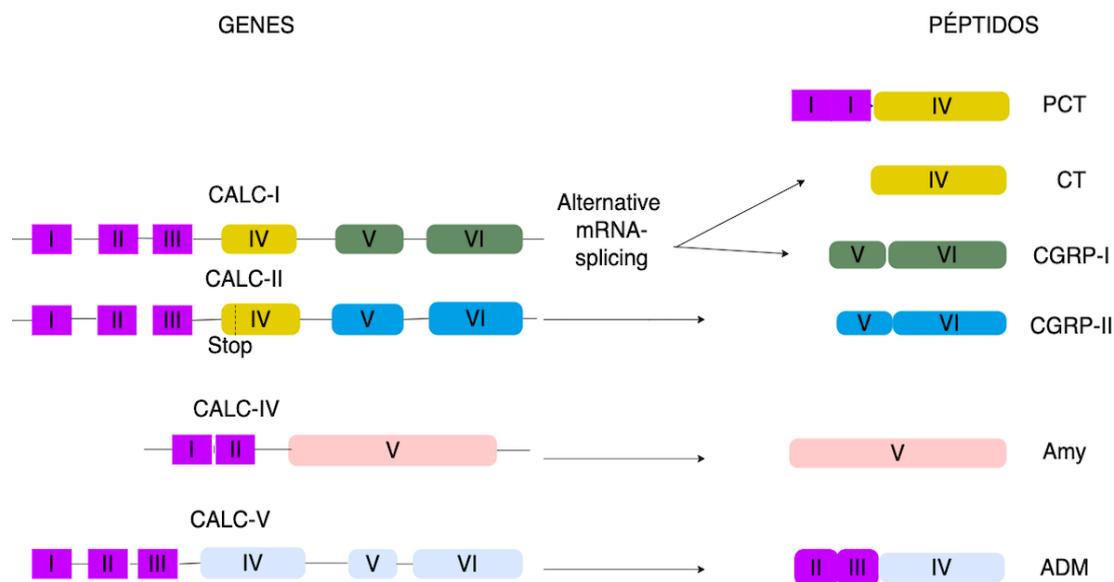


PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; IL-6: interleucina-6

Figura 4. Cinética de la proteína C reactiva, procalcitonina y región media de la proadrenomedulina, modificada de³⁷

3.4. REGIÓN MEDIA DE LA PRO-ADRENOMEDULINA (MR-proADM)

La adrenomedulina (ADM) es una hormona peptídica vasodilatadora aislada en 1993 a partir de extractos del feocromocitoma humano. Recibe su nombre al pensarse inicialmente que era producida exclusivamente por la médula adrenal. La ADM es un péptido de 52 aminoácidos con un puente disulfuro (Cys16-Cys21) que forma un anillo de 6 residuos de aminoácidos y una tirosina amidada C-terminal³⁸. Forma parte de la superfamilia de los péptidos de la calcitonina formada por la calcitonina (CT), el CGRP (calcitonin gene-related péptido) I y II, la amilina (Amy) además de la ADM y sus péptidos precursores. Como se muestra en la Figura 5, estos péptidos comparten un gen común (gen CALC) por lo que su estructura es similar³⁹.

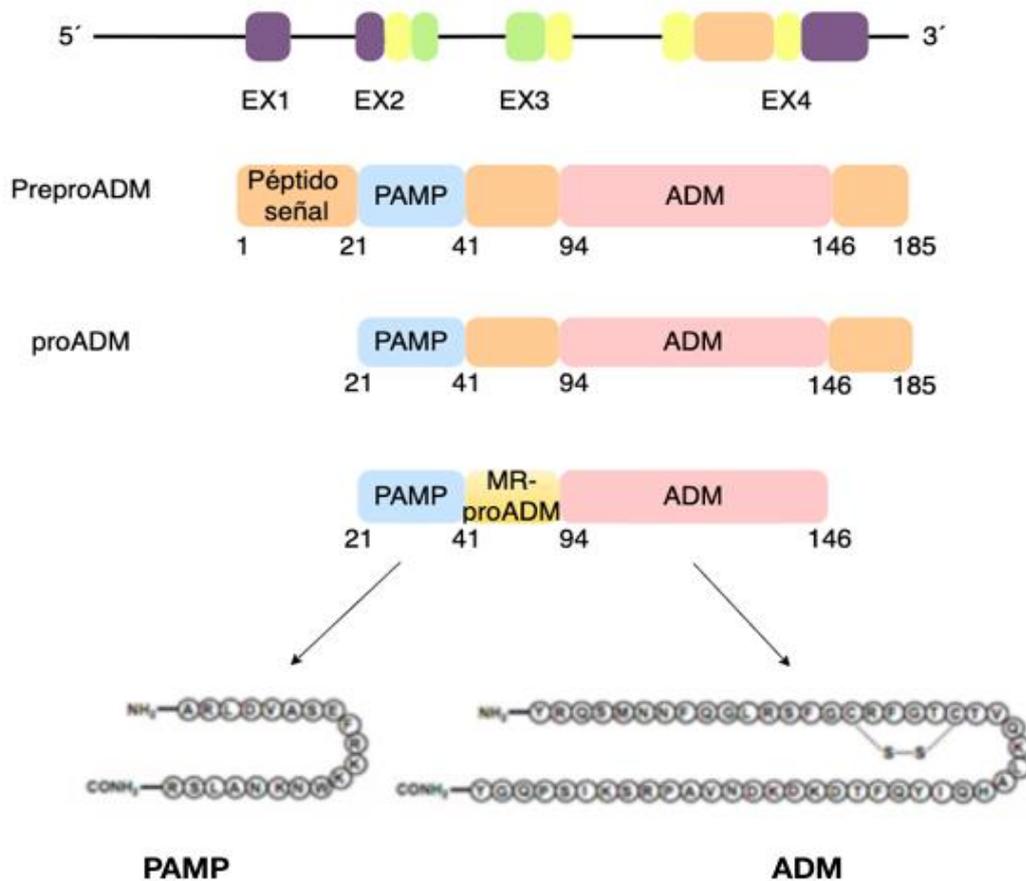


CT: calcitonin. CALC-I, II, III and IV: calcitonin gen I, II, III and IV. CGRP-I and II: calcitonin gene-related péptido I and II. Amy: amilina. ADM: adrenomedullin.

Figura 5. Genes CALC y superfamilia de péptidos de calcitonina, modificada de³⁹



El gen de la ADM se encuentra en el brazo corto del cromosoma 11, componiéndose de 4 exones y 3 intrones, (el cuarto exón es el responsable de codificar la forma madura de la ADM). El precursor de la ADM humana (pre-proADM) tiene 185 aminoácidos y, mediante su escisión, genera un péptido de 164 aminoácidos conocido como proadrenomedulina (proADM). El proADM a su vez genera 2 péptidos activos, la ADM, de 52 aminoácidos y el péptido N-terminal de proadrenomedulina (PAMP) y una región medial sin actividad biológica conocida (*región medial de la proADM ó MR-proADM*, representada en la Figura 6)⁴⁰.



PAMP: proadrenomedulina NH₂-terminal 20 péptido. ADM: adrenomedulina. PreproADM: pre-proadrenomedulina. ProADM: proadrenomedulina

Figura 6. Gen de la adrenomedulina, moléculas precursoras y estructura de los péptidos activos PAMP y ADM, modificada de⁴⁰



El gen de la ADM se expresa y secreta por múltiples tejidos de mamíferos (células miocárdicas, endoteliales y musculares lisas vasculares, células glomerulares y mesangiales del riñón, pulmón, glándula adrenal, islotes pancreáticos y tejido adiposo) durante el estrés fisiológico e infeccioso⁴¹⁻⁴². Su síntesis es estimulada por diversas citoquinas inflamatorias (TNF α , TNF β , IL-1), toxinas bacterianas como el lipopolisacárido (LPS), hormonas circulantes (mineralocorticoides y glucocorticoides, hormonas tiroideas, angiotensina II, noradrenalina, ET-1 y bradicinina), distintos factores de crecimiento y situaciones de estrés oxidativo⁴³. De esta manera, la MR-proADM es considerada una "*hormocina*", con un comportamiento similar a una hormona en afecciones no inflamatorias (sólo producida por células endocrinas) y con un comportamiento similar a una citoquina en la sepsis (expresada de manera generalizada en el organismo)⁴⁴.

Aunque la circulación pulmonar es la principal fuente de aclaramiento de esta molécula, se ha descrito también la existencia de cierto metabolismo renal. Para llevar a cabo sus acciones biológicas, la MR-proADM se une selectivamente a un receptor específico, similar a receptor de CGRP, que consta de 7 dominios transmembrana. Su acción depende de cambios moleculares accesorios debidos a la acción de proteínas modificadoras de la actividad del receptor (RAMP) 1 o 2. La unión ADM-receptor activa segundos mensajeros que varían en función de la estirpe celular⁴⁵.

La MR-proADM tiene concentraciones picomolares en plasma circulante siendo el rango de valores normales entre 1 y 10 ng/mL (la mayoría, entre 2 y 3,5 ng/mL). Es metabolizada muy rápidamente, presentando una vida media aproximada de 22 minutos. Debido a esta rápida degradación y eliminación en sangre, su medición resulta muy complicada, enmascarándose además por una proteína de unión (factor de complemento H), impidiendo así su detección por inmunoensayo. El fragmento de la MR-proADM, que comprende los aminoácidos 45–92, es más estable y refleja directamente los niveles del péptido ADM activo rápidamente degradado⁴⁶.



Diferentes causas pueden elevar la ADM en sangre, tal y como se refleja en la Tabla III.

Tabla III. Distintas patologías descritas con elevación de niveles de la adrenomedulina

ÓRGANOS Y SISTEMAS	PATOLOGÍA
SISTEMA CARDIOVASCULAR	Hipertensión arterial esencial y maligna Insuficiencia cardiaca congestiva Infarto agudo de miocardio Enfermedad cerebrovascular Shock hemorrágico Hipertensión pulmonar Estenosis mitral Hemorragia subaracnoidea
SISTEMA RESPIRATORIO	Diabetes tipo 1 Diabetes tipo 2 Insuficiencia adrenal primaria Tirotoxicosis (enfermedad de Graves) Hiperaldosteronismo primario
SISTEMA RENAL	Insuficiencia renal aguda Insuficiencia renal crónica Nefropatía IgA Glomerulonefritis
TUMORES	Pulmonar Gastrointestinal Adenoma secretor de ACTH
OTROS	Sepsis Síndrome de Raynaud Granulomatosis de Wegener



4. BIOMARCADORES EN EL PACIENTE CON CÁNCER

Son muchos los estudios que han evaluado el papel de los BMs en pacientes febriles con cáncer. Los más analizados han sido, entre otros, la PCR, PCT, IL-6 e IL-8, añadiéndose en los últimos años la MR-proADM.

La PCT se ha mostrado como una buena herramienta en el diagnóstico y pronóstico de los pacientes con neutropenia febril⁴⁷. Cuando se miden sus niveles periódicamente en un mismo episodio, resulta más útil que la PCR, tanto para estimar la gravedad de la infección como para la duración y el origen de la fiebre⁴⁸, especialmente en infecciones por Bacterias Gram-Negativas (BGN)⁴⁹⁻⁵². Su empleo no se modifica con el uso de la quimioterapia en pacientes con cáncer, mientras que la PCR sí puede verse modificada (necrosis tumoral). Ambos BMs, sin embargo, pueden elevarse en pacientes que reciben tratamiento inmunomodulador dirigido a células T, alemtuzumab, interleucina- 2, soporte de granulocitos o con enfermedad injerto contra huésped⁵³⁻⁵⁴, sugiriendo así que la liberación de citoquinas causada por destrucción o la activación de las células T puede desempeñar un papel importante. En cuanto al trasplante hematopoyético de médula ósea, la PCT ha mostrado ser un marcador útil para la detección temprana y la diferenciación de mucositis severa y sepsis/SRIS/bacteriemia durante el período neutropénico crítico posterior al trasplante. Hay que señalar que, en las fases avanzadas del cáncer, ambos BMs pueden aumentar su valor.

Diferentes citocinas han sido evaluadas como predictores de evolución en procesos febriles en estos pacientes. Es el caso de la IL-6, estudiada tanto de manera individual como junto con otros BMs⁵⁵⁻⁵⁷. Algunos trabajos confirman su mayor fiabilidad respecto a la PCR para predecir bacteriemia en pacientes con neutropenia febril⁵⁸. Además, su cinética ha mostrado respuestas proinflamatorias y antiinflamatorias similares a las descritas en pacientes no neutropénicos⁵⁹.



La IL-8 se ha manifestado superior a diversos BMs, entre ellos la PCR y la PCT. Sin embargo, mientras que, en aquellos pacientes con mucositis gastrointestinal, complicación frecuente derivada de los tratamientos quimioterapia y radioterapia, los niveles de la PCT no se ven afectados, los de la IL-8 sí.

En cuanto a la MR-proADM, su utilidad ha sido valorada junto con la PCT⁶⁰⁻⁶¹. Los niveles detectados de ambos BMs son más elevados en aquellos con bacteriemia que en aquellos sin infección documentada. Sin embargo, solamente los niveles de la MR-proADM son significativamente más altos en aquellos con infecciones localizadas que en aquellos sin infección documentada y en pacientes con sepsis que en aquellos con SRIS.



5. INGRESO VS. ALTA EN PACIENTES CON CÁNCER Y FIEBRE

En la última década han aparecido numerosos estudios que han propuesto alternativas al tratamiento habitual del paciente con neutropenia y fiebre. Hasta hace pocos años, el ingreso y uso de antibioterapia de amplio espectro por vía endovenosa era la norma habitual. Hoy en día, sin embargo, se han buscado pautas de tratamiento ambulatorio por vía oral que sean eficaces, seguras y bien toleradas. El objetivo ha sido, en primer lugar, mejorar la calidad de vida de los pacientes sin perder eficacia y seguridad. En segundo lugar, conseguir un mejor aprovechamiento de los recursos existentes y reducir el coste, tanto para el paciente como para el Sistema de Salud. Estas pautas domiciliarias son ahora posibles por la disponibilidad de antibióticos nuevos con un espectro antibacteriano suficientemente amplio y una farmacocinética apropiada que permite la administración oral con una buena biodisponibilidad y, en el caso de antibióticos endovenosos, la administración en dosis única. Algunos autores consideran que, el hecho de que hoy en día existan un mayor número de infecciones por Bacterias Gram-Positivas (BGP) con menor morbi-mortalidad y menor rapidez en su instauración, ha contribuido a permitir estas pautas alternativas⁹.

A pesar de todo lo dicho previamente, no hay que olvidar el riesgo de una pérdida del control directo que ofrece la hospitalización. Es por ello por lo que, en la actualidad, no existe consenso sobre la viabilidad de estas modalidades terapéuticas. Así, algunos autores consideran que no hay suficiente evidencia científica que apoye el tratamiento ambulatorio mientras que otros afirman que es posible emitir una serie de recomendaciones⁶². En cualquier caso, todos están de acuerdo en que ni todos los pacientes se pueden beneficiar de estas alternativas, ni todos los centros estarían capacitados para llevarlos a cabo. Estos autores consideran que, hasta que se dispongan de más estudios, sólo se deben considerarse candidatos a tratamiento ambulatorio aquellos pacientes estables, con tumores sólidos, síndrome febril de adquisición extrahospitalaria y una duración prevista de la neutropenia menor de siete días. Es importante tener en cuenta los factores socioculturales y de infraestructura del propio centro que aseguren la capacidad de colaboración del paciente o sus acompañantes y la accesibilidad al centro hospitalario para una vigilancia y seguimiento adecuado.



6. FACTORES DE RIESGO PUBLICADOS DE INFECCIÓN AGRESIVA

No todos los pacientes con fiebre y cáncer tienen el mismo riesgo de morbi-mortalidad por infección. La identificación de grupos de riesgo podría permitir modificaciones del tratamiento con el objetivo de mejorar la calidad de vida y disminuir la toxicidad secundaria al mismo⁶³. Muchos estudios han evaluado factores concretos en este grupo de pacientes⁶⁴. Teniendo en cuenta la gran diversidad entre los pacientes con neutropenia febril, se siguen realizando esfuerzos para diferenciar entre pacientes con bajo y alto riesgo de complicaciones graves y caracterizar diferentes subgrupos⁶⁵. El factor más relacionado es la neutropenia. La duración e intensidad de la misma viene determinada por el tipo de enfermedad de base (tumor sólido vs. neoplasia hematológica), el estado de la enfermedad de base (actividad vs. remisión, etc....) y el tipo de tratamiento quimioterápico recibido (quimioterapia convencional, trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo/alógeno). En general, la quimioterapia ambulatoria estándar para tumores sólidos produce menor toxicidad medular que la quimioterapia para neoplasias hematológicas. En 1992, Talcott et al.⁶⁶ desarrollaron la primera herramienta de evaluación de riesgos validada prospectivamente para pacientes neutropénicos febriles. Consistió en un modelo clínico que incluyó 4 categorías de pacientes en riesgo cuyo estado de riesgo fue clínicamente evaluable dentro de las 24 horas posteriores al ingreso. Los grupos fueron los siguientes:

- Grupo 1: pacientes ingresados (neoplasias hematológicas o receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos). Morbilidad significativa. Mortalidad: 13%.
- Grupo 2: pacientes ambulatorios con comorbilidad asociada (hipotensión, deshidratación, insuficiencia renal, hepática o respiratoria, sangrado incontrolado, deterioro del nivel de conciencia, etc....). Complicaciones: 40%. Mortalidad: 12%.
- Grupo 3: pacientes ambulatorios sin comorbilidad, pero con cáncer no controlado. Complicaciones: 25%. Mortalidad: 18%.
- Grupo 4: pacientes ambulatorios sin comorbilidad y con cáncer controlado. Complicaciones: excepcionales (3%). No mortalidad. En su mayoría, tumores sólidos con duración predecible de la neutropenia menor de 7-10 días. Constituyen el 40% de los casos atendidos en una unidad oncológica.



Sin embargo, el elevado número de pacientes con leucemia limitaba su valor pronóstico porque distorsiona la interpretación de los resultados en pacientes con tumores sólidos. Años más tarde, en 2000, Klastersky et al.⁶⁷ describieron un sistema de puntuación basado en la ecuación logística del modelo predictivo de la Asociación Multinacional de Atención Solidaria en Cáncer (MASCC). Este grupo evaluó a 1.531 pacientes pertenecientes a 15 países con inclusión de al menos a un 50% de pacientes con neoplasias hematológicas. Tras la realización del análisis multivariante quedaron 8 variables como factores de riesgo independiente. Dichas características fueron asociadas a una puntuación, tal y como se describen en la siguiente Tabla IV.

Tabla IV. Variables con su puntuación correspondiente según grupo MASCC, modificada de ⁶⁷

Característica	Puntos
1. Asintomático o síntomas leves	5
2. No hipotensión (TAS > 90 mmHg)	5
3. No EPOC	4
4. No infección fúngica previa	4
5. No deshidratación que requiera fluidoterapia	3
6. Síntomas moderados	3
7. Paciente ambulatorio	3
8. Edad < 60 años	2

TAS: tensión arterial sistólica

Una puntuación ≥ 21 identificaba al grupo de bajo riesgo con los siguientes parámetros predictivos: S de 80%, E de 71%, VPP de 94%, VPN de 39%. En junio de 2004 se publicó una validación prospectiva del método MASCC⁶⁹. En esta revisión, el 70% de los pacientes tenían tumores sólidos, pero el resto padecían enfermedades hematológicas. De los 58 pacientes calificados como de bajo riesgo (≥ 21 puntos), sólo 1 tuvo como complicación una infección fúngica, y se recuperó tras el tratamiento. Por el contrario, de los 22 pacientes catalogados como de alto riesgo, el 50% experimentaron complicaciones, y el 36% falleció.



Estos datos confirmaban el buen pronóstico de la neutropenia febril en pacientes con tumores sólidos. No obstante, todos los pacientes estudiados fueron adultos.

En 2002, Santolaya et al.⁶⁵ propuso una escala que diferenciaba a los pacientes pediátricos con cáncer de alto riesgo de infección bacteriana invasiva de los pacientes de bajo riesgo, utilizando 5 variables (PCR > 9 mg/dl, hipotensión, recaída del cáncer de base, plaquetas \leq 50.000/ μ L y quimioterapia < 7 días después de un episodio febril). A partir de estos criterios, en 2011 la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica⁶⁹ propuso un abordaje terapéutico más preciso, al que se le agregaron otros 8 criterios (edad > 12 años, duración de la neutropenia > 7 días, fiebre > 39°C, respiratoria y/o compromiso intestinal, comorbilidad asociada, neutrófilos y monocitos \leq 100 cels/mm³ e interleucina 8 > 300 pg/mL).

Otros estudios han buscado también establecer factores de riesgo en la población pediátrica con cáncer⁷⁰⁻⁷⁴. De manera global, todos ellos consideran los mismos elementos diferenciándose en los puntos de corte establecidos para la cifra de la fiebre, plaquetas o monocitos. Además, algunas escalas consideran también el valor de la hemoglobina inicial, aunque este valor también presenta diferentes puntos de corte según el estudio.

JUSTIFICACIÓN



Entre los aspectos generales y comunes de los pacientes pediátricos con enfermedades oncológicas, destaca la inmunosupresión que presentan debido a los diversos tratamientos recibidos y/o propia enfermedad, hecho que les hace mucho más vulnerables que la población general a sufrir infecciones de diferente índole.

Es frecuente que estos niños acudan a los Servicio de Urgencias con cuadro febriles de muy poco tiempo de evolución (incluso menos de una hora). Dado que en los pacientes con cáncer el comportamiento de los BMs es menos conocido que en la población general, conocer el comportamiento de los mismos en este grupo de pacientes podría ayudar a predecir de manera precoz la probable etiología causal y de esta manera la evolución del cuadro, mejorando el manejo en estos pacientes desde las primeras horas.

El objetivo principal de este estudio fue estudiar la cinética de varios BMs ya conocidos (PCR, PCT, IL-6) junto al reciente marcador MR-proADM en pacientes febriles con cáncer. Como objetivos secundarios, se quiso determinar la capacidad de estos cuatro BMs para diferenciar la infección bacteriana (IB) de la infección no bacteriana (INB) así como conocer la influencia de la ubicación inicial (domicilio vs. hospital) y de diferentes factores de riesgo publicados en la literatura en los episodios febriles de estos pacientes.

HIPÓTESIS



La determinación de los niveles plasmáticos de la PCR, PCT, IL-6 y MR-pro-ADM en pacientes pediátricos que inician fiebre y tienen un diagnóstico de cáncer para el que se encuentran recibiendo tratamiento quimioterápico, es útil para pronosticar la evolución clínica del cuadro febril.

OBJETIVOS



OBJETIVO PRINCIPAL

- Analizar los niveles plasmáticos de la PCR, PCT, IL-6 y MR-proADM para predecir la evolución clínica **en las primeras 72 horas** de los pacientes pediátricos oncológicos en tratamiento con quimioterapia que inician un cuadro febril agudo en un Hospital de tercer nivel.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Conocer si la **ubicación inicial** del paciente (domicilio vs. hospital) al inicio del cuadro febril, influye en el diagnóstico final del episodio como en el valor de los BMs (PCR, PCT, IL-6 y MR-proADM).
- Conocer si el **tipo de tumor, la presencia de foco infeccioso inicial, la existencia de comorbilidades, la enfermedad de base controlada o no y el tipo de tratamiento recibido** influyen tanto en el diagnóstico final del episodio como en el valor de los BMs (PCR, PCT, IL-6 y MR-proADM).
- Valorar la existencia de diferencias en el valor de los BMs (PCR, PCT, IL-6 y MR-pro-ADM) en infecciones bacterianas causadas, por **BGP vs. BGN**.
- Comparar los **factores de riesgo publicados en la literatura** de infección bacteriana en pacientes pediátricos con cáncer y los resultados obtenidos en nuestra muestra.

MATERIAL Y MÉTODOS



1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Durante los años 2018 y 2019 se realizó un estudio descriptivo y analítico prospectivo en población pediátrica asturiana (0-18 años) diagnosticada de algún tipo de tumor en el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA).

Los pacientes asturianos de edad menor a 18 años con sospecha de cáncer, tanto sólido como hematológico, son derivados en su práctica totalidad a este hospital por ser el de referencia de la Comunidad Autónoma.

1.1. Grupo de pacientes

Se recogieron los datos de aquellos pacientes pediátricos con enfermedad oncológica, que se encontraban ingresados en el HUCA o que acudieron al Servicio de Urgencias Pediátricas/Hospital de Día de dicho Hospital por fiebre (considerada temperatura corporal axilar $\geq 38^{\circ}\text{C}$) ó febrícula mantenida $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ (durante al menos una hora) junto con factor de riesgo (ver apartado 1.4).

A fin de facilitar a los médicos responsables de la atención de estos pacientes (pediatras y hematólogos) la solicitud de pruebas complementarias fuera del horario laboral (8:00-15:00), se creó un formulario de acceso rápido en el programa informático del hospital ("*Millenium*") llamado "**PROPRED ONCO FIEBRE Y NEUTROPENIA**" con todas las pruebas requeridas. Dicho formulario (creado y empleado a partir de abril de 2018) incluyó: hemograma, glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, lactato deshidrogenasa, PCR, PCT, IL-6, exudado faríngeo para virus y bacterias, estudio de la orina (sistemático y sedimento de orina y urocultivo) y hemocultivo periférico y de vía central (en caso de que lo tuviera). Se congeló una pequeña muestra de plasma para determinación posterior de la MR-proADM.



La Figura 7 muestra el formato visible del mismo.

D PED ONCO Fiebre y Neutropenia (Iniciado Pendiente)		
Laboratorio		
<input checked="" type="checkbox"/>	LRR Hemograma	Sangre Total
<input checked="" type="checkbox"/>	LRR Glucosa	Plasma Heparina
<input checked="" type="checkbox"/>	LRR Aspartato aminotransferasa	Plasma Heparina
<input checked="" type="checkbox"/>	LRR Creatinina	Plasma Heparina
<input checked="" type="checkbox"/>	LRR Urea	Plasma Heparina
<input checked="" type="checkbox"/>	LRR Ion Sodio	Plasma Heparina
<input checked="" type="checkbox"/>	LRR Ion Potasio	Plasma Heparina
<input checked="" type="checkbox"/>	LRR Alanina aminotransferasa	Plasma Heparina
<input checked="" type="checkbox"/>	LRR Bilirrubina total	Plasma Heparina
<input checked="" type="checkbox"/>	LRR Proteina C reactiva PLASMA HEPARINA	Plasma Heparina
<input checked="" type="checkbox"/>	LRR Procalcitonina	Plasma Heparina
<input checked="" type="checkbox"/>	LRR Interleucina 6	Plasma Heparina
<input checked="" type="checkbox"/>	LRR Estudio PROADM	Sangre
<input checked="" type="checkbox"/>	LRR Lactato deshidrogenasa - Sangre	Plasma Heparina
<input checked="" type="checkbox"/>	LRR Sistemático y sedimento - Orina azar	Orina Micción Aislada
<input checked="" type="checkbox"/>	MIC BAC HEMOCULTIVOS	T;N, Enfermedad Paciente Inmudeprimido, Sangre Hemocultivo (Convencional)
<input checked="" type="checkbox"/>	MIC BAC HEMOCULTIVOS	T;N, Enfermedad Paciente Inmudeprimido, Sangre Hemocultivo (Via Central)
<input checked="" type="checkbox"/>	MIC BAC CULTIVO ORINA MICCION	T;N, Enfermedad Paciente Inmudeprimido, Orina Micción
<input checked="" type="checkbox"/>	MIC BAC CULTIVO EXUDADO FARINGEO	T;N, Enfermedad Paciente Inmudeprimido, Exudado Faringeo
<input checked="" type="checkbox"/>	MIC VIR ESTUDIO DE VIROLOGIA	T;N, Enfermedad Paciente Inmudeprimido, Exudado Faringeo

Figura 7. Formulario: "Propredonco fiebre y neutropenia"

1.2. Criterios de inclusión

Todos aquellos pacientes pediátricos (0-18 años) con diagnóstico de cáncer (hematológico o sólido) y episodio febril (ingresados o en domicilio) en el intervalo de tiempo del estudio (años 2018-2019) fueron incluidos. Aquellos individuos con más de 18 años a los que el diagnóstico de cáncer se les dio antes de cumplir esa edad y que se encontraban en tratamiento quimioterápico/inmunosupresor en el momento de la fiebre, fueron también considerados.

1.3. Criterios de exclusión

Los pacientes con enfermedades hematológicas no oncológicas (aplasia medular, ...) a los que se les había recogido muestra para la MR-proADM fueron excluidos para el análisis de datos. También se excluyeron a aquellos a los que se les recogió la primera muestra de sangre más allá de las primeras 24 horas de haber iniciado el proceso febril. En total, el número de episodios excluidos fue de 10 (7 pacientes).



1.4. Factor de riesgo

Se consideró factor de riesgo el estar recibiendo tratamiento quimioterápico en el momento del episodio febril, así como haberlo recibido en los tres (de manera general) ó en los 12 meses previos en aquellos casos en los que se realizó un trasplante de médula ósea (allogénico) y que estuvieran recibiendo aún tratamiento inmunosupresor.

1.5. Definiciones

- Fiebre: temperatura corporal central mayor o igual a 38 °C o fiebre baja mantenida $\geq 37,5$ °C al menos durante una hora.
- Infección bacteriana: evidencia microbiológica documentada de cualquier bacteria en cualquier muestra obtenida.
- Infección no bacteriana: aquellos episodios en quienes todas las pruebas diagnósticas son negativas junto con los episodios producidos por virus y hongos.
- SRIS: definido a partir del panel de consenso de la Conferencia de Consenso Internacional sobre Sepsis Pediátrica⁷⁵ como la presencia de al menos dos de los siguientes cuatro criterios, uno de los cuales debe de ser la alteración de la temperatura o recuento de leucocitos:
 - Temperatura $> 38,5$ °C o < 36 °C y/o
 - Taquicardia (corregida por temperatura), definida como una elevación > 2 DE (desviaciones estándar) de la media para su edad en ausencia de estímulos externos, medicación o estímulo doloroso; o elevación inexplicable persistente durante 0,5 a 4 horas; o menos de un año de edad y/o
 - Bradicardia $<$ percentil 10 para su edad en ausencia de estimulación vagal, medicación betabloqueante o enfermedad cardíaca disminución congénita o inexplicable en la frecuencia durante más de 0,5 horas, taquipnea: frecuencia respiratoria > 2 DE superior la media para la edad, o ventilación mecánica para un proceso agudo no relacionado con una enfermedad neuromuscular o anestesia y/o



- Recuento alto o bajo de glóbulos blancos para su edad (no secundario a quimioterapia) o $> 10\%$ de neutrófilos inmaduros.

No se consideró episodio de SRIS en caso de encontrar aislamiento de cualquier tipo de germen.

Los criterios para definir el SRIS⁷⁵ se muestra en la Tabla V.

Tabla V. Criterios diagnósticos del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), modificados de⁷⁵

- Alteración de la temperatura central (rectal/sublingual): $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ ó $< 36^{\circ}\text{C}$
- Leucocitosis o leucopenia (en ausencia de tratamiento con quimioterapia) o más de un 10% de formas inmaduras
- Taquicardia: $> 2\text{DS}$ para la edad, en ausencia de estímulo externo como dolor, drogas.
- Bradicardia, en menores de un año: $< 1\text{DS}$ para la edad, en ausencia de estímulo vagal, tratamiento con Betabloqueantes o cardiopatía congénita.
- Taquipnea ($> 2\text{DS}$ para la edad) o necesidad de ventilación mecánica (salvo debido a anestesia o enfermedad neuromuscular)

Para el diagnóstico de SRIS tiene que cumplir **al menos 2 criterios**, siendo uno de los cuales la alteración de la temperatura o alteración del nº de leucocitos.

Edad	Frecuencia cardiaca (lpm)		Frecuencia respiratoria (rpm)	Nº de leucocitos $\times 10^3/\text{mm}^3$
	Taquicardia	Bradicardia		
< 1 semana	> 180	< 100	> 50	> 34
1 semana-1 mes	> 180	< 100	> 40	$> 19,5$ ó < 5
1 mes-1 año	> 180	< 90	> 34	$> 17,5$ ó < 5
2-5 años	> 1	no aplicable	> 22	$> 15,5$ ó < 6
6-12 años	> 130	no aplicable	> 18	$> 13,5$ ó $< 4,5$
13-18 años	> 110	no aplicable	> 14	> 11 ó $< 4,5$



- **Bacteriemia:** presencia de bacterias en sangre en cultivo periférico ó cultivo periférico + central.
- **Infección de catéter:** presencia de bacterias en cultivo central
- **Sepsis:** presencia de cultivos positivos junto con SRIS.
- **Evolución a corto plazo:** necesidad de ingreso hospitalario (planta de hospitalización/ UCIP) vs alta domiciliaria al inicio del episodio; evolución clínica dentro de las primeras 72 horas del episodio considerándose favorable la desaparición de fiebre y falta de necesidad de cambio de tratamiento antibiótico y desfavorable la persistencia de la fiebre o cambio del tratamiento antibiótico; evolución de los pacientes dados de alta a domicilio: retorno al hospital para nueva valoración o no.
- **Comorbilidad:** fiebre y neutropenia previas y/o infecciones fúngicas previas y/o infección port-a-cath en los últimos seis meses y/o anomalías endocrinológicas y/o pérdida de peso superior al 10%.

Para la clasificación de los episodios según la cifra de la frecuencia cardiaca por encima del rango de la normalidad según edad, se utilizaron los valores de Couceiro et al⁸⁸ (Tabla VI).

Tabla VI. Valores normales de frecuencia cardiaca según grupo de edad, modificados de⁸⁸

Edad	Rango de normalidad FC (latidos/minuto)
1-3 años	95-150
3,1-6 años	80-140
6,1-12 años	70-120
12,1-18 años	60-100

FC: frecuencia cardiaca.



1.6. Tamaño muestral

Al tratarse este estudio de un muestreo consecutivo, los episodios fueron introduciéndose en la base de datos a medida que los pacientes fueron valorados en el servicio de urgencias pediátricas ó planta de hospitalización durante un tiempo establecido (años 2018-2019). Es por este motivo que no se calculó un tamaño de muestra necesario “*a priori*”.

1.7. Evaluación previa a la obtención de pruebas de laboratorio

A todos los pacientes se les realizó una exploración física completa en busca de un posible foco para la fiebre. Se registró la primera temperatura obtenida en el hospital, así como la máxima temperatura obtenida en domicilio. Además, se registró la duración de la fiebre y los síntomas clínicos acompañantes, si los hubo.

1.8. Variables recogidas

1.7.1. Variables independientes:

- Datos epidemiológicos:

- .Fecha de nacimiento

- .Fecha de diagnóstico de enfermedad (calculada en años decimales a partir del punto previo y el actual)

- .Fecha del episodio actual

- .Sexo

- Tipo de tumor:

- .Leucemia linfoblástica aguda (LLA)/Leucemia mieloblástica aguda (LMA)/ Linfoma no Hodgkin (LNH)

- .Tumor sólido/Linfoma de Hodgkin (LH)

- Enfermedad oncológica:

- .Controlada: Sí/No



- Comorbilidades:
 - .No / Trastornos endocrinológicos / Pérdida de peso >10% / Fiebre neutropénica previa / Infección bacteriana ó fúngica previa/ Colonización reservorio en últimos 6 meses/ Varias.

- Fase de tratamiento (tumor) previo al episodio de fiebre:
 - .Inducción LLA/LMA/LNH
 - .Mantenimiento leucemias
 - .Tratamiento tumor sólido
 - .Trasplante de médula ósea

- Datos relacionados con el proceso patológico actual:
 - .Fiebre máxima en domicilio ó fiebre máxima en hospital
 - .Tiempo (en horas) del proceso febril actual.
 - .Lugar inicial de la fiebre: domicilio vs ingresado
 - .Presencia de posible foco de la fiebre

- Administración de factor estimulado de crecimientos de los granulocitos (G-CSF) previo al inicio del episodio (24 horas previas): Sí/No

- Exploración física en urgencias/planta de hospitalización:
 - .Temperatura y peso
 - .Presión arterial sistólica (PAS) (mmHg)
 - .Presión arterial diastólica (PAD) (mmHg)
 - .Frecuencia cardiaca (FC) (lpm)



- Hallazgos analíticos (sangre venosa mediante venopunción) /imagen:

.Hemograma: hemoglobina (g/dL), leucocitos totales (mm/ μ L) y recuento absoluto de neutrófilos, monocitos y linfocitos (mm/ μ L) y plaquetas (mm/ μ L)

.BMs: PCR (mg/dL), PCT (ng/mL), IL-6 (pg/mL) y MR-proADM(nmol/L).

.Alteración radiografía de tórax: No o no documentada/Sí por enfermedad/Sí por infección/Sí por ambas.

- Pruebas microbiológicas:

.Hemocultivos de 2 lugares de venopunción diferentes (con o sin fiebre termometrada) utilizando botellas con medio líquido y lectura fluorométrica con el sistema Bactec.

.Detección de los siguientes virus mediante inmunoensayo a través de exudado faríngeo: citomegalovirus, Epstein Barr, Herpes 6 y 7, adenovirus, virus respiratorio sincitial, Influenzae A+B, Metapneumovirus, Parainfluenzae, Coronavirus, Rhinovirus, Enterovirus y Mycoplasmapneumoniae.

.Detección de bacterias en exudado faríngeo (siembra en medio)

.Sistemático y sedimento de orina (tira de orina + valoración de ésta al microscopio por parte del microbiólogo) y cultivo de orina.

1.7.2. Variables dependientes:

- Hallazgos analíticos en las primeras 12-24 horas / 24-48 horas / 49-72 horas:

.Hemograma: hemoglobina (g/dL), leucocitos totales (mm/ μ L) y recuento absoluto de neutrófilos, monocitos y linfocitos (mm/ μ L) y plaquetas (mm/ μ L).

.BMs: PCR (mg/dL), PCT (ng/mL), IL-6 (pg/mL) y MR-proADM (nmol/L).



- Destino tras valoración inicial (clínica y analítica):
 - .Domicilio/Planta/Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP).

- Cultivo positivo hemocultivo:
 - .Central/Periférico/Ambos/No

- Otros cultivos:
 - .Ninguno/Piel/Urocultivo/Frotis faríngeo bacteriano/Frotis faríngeo vírico/Ninguno.

- Transfusión de hemoderivados y número:
 - .Sí/No
 - .Número: 0, 1, 2, 3, 4, 5, ≥ 6

- Lugar y etiología del germen aislado

- Diagnóstico final del episodio:
 - .Infección del catéter central
 - .Síndrome febril sin foco
 - .Neumonía
 - .Amigdalitis
 - .Faringitis vírica
 - .Amigdalitis/Faringitis bacteriana
 - .Otitis media aguda
 - .Infección del tracto urinario
 - .Gastroenteritis aguda
 - .Neumonía
 - .Otros



2. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS VALORES DE LOS BIOMARCADORES

2.2. PROTEÍNA C REACTIVA

La PCR se determinó en suero o plasma mediante prueba inmunturbidimétrica en el módulo Cobas de los sistemas Cobas 8000 ó en un módulo C501, según la prueba se procesara en el laboratorio de urgencias o de rutina ambos de Roche Diagnostic, Mannheim, Alemania. Mediante esta prueba, la PCR humana se aglutina con las partículas de látex recubiertas con anticuerpos monoclonales anti-PCR. El precipitado se determina por turbidimetría mediante un test cinético.

El valor mínimo detectable en laboratorio fue de 0,07 mg/dL. El valor > 4 mg/dL se consideró orientativo de IB⁷⁶⁻⁷⁷.

2.1. PROCALCITONINA

La PCT se determinó mediante inmunoensayo electroquimioluminiscente (ECLIA) en el módulo E601 de Cobas, Roche Diagnostics. Con esta técnica, la PCT de la muestra compete con el derivado de procalcitonina biotinilado añadido por ocupar los puntos de fijación en el complejo anticuerpo-rutenio). Los valores de referencia orientativos en nuestro laboratorio se clasifican como:

- . PCT < 0,5 ng/mL: la bacteriemia no es probable.
- . PCT 0,5-2 ng/mL: zona indeterminada o zona gris para el diagnóstico de proceso infeccioso con riesgo de consecuencias sistémicas.
- . PCT >2 ng/mL: alta probabilidad de sepsis grave o shock séptico.
- . PCT >10 ng/mL: normalmente procesos infecciosos muy graves con fallo multiorgánico.

El valor mínimo detectable en laboratorio fue de 0,02 ng/mL. El valor > 0,5 ng/mL se consideró orientativo de IB⁷⁸⁻⁷⁹.



2.3. INTERLEUCINA-6

La IL-6 se determinó mediante inmunoensayo electroquimioluminiscente, “método sándwich” en el módulo E601 de Cobas, Roche Diagnostics. En este método, existe una primera fase en la que se incuba la muestra con un anticuerpo monoclonal biotilado específico anti IL-6. En una segunda fase, se añade un anticuerpo monoclonal específico anti-IL-6 marcado con rutenio y micropartículas recubiertas de estreptavidina. Los anticuerpos forman con el antígeno de la muestra un complejo sándwich. La mezcla de reacción es trasladada a la célula de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide directamente con un fotomultiplicador.

El valor mínimo detectable en laboratorio fue de 1,5 pg/dL. Los valores que orientan a infección bacteriana en niños mayores de 3 días de vida son > 85 pg/mL, punto de corte utilizado en nuestro estudio. En la literatura se describen como valores que orientan a IB aquellos mayores de 50 pg/mL - 200 pg/mL⁸⁰⁻⁸⁶.

2.4. REGIÓN MEDIA DE LA PROADRENOMEDULINA

La determinación de MR-proADM, se realizó por inmunoensayo mediante tecnología TRACE en un Kryptor Compact plus de ThermofisherScientific. La muestra de sangre con EDTA recibida en el laboratorio fue centrifugada, separada en alícuotas, etiquetada y congelada a -80°C en las primeras 6 horas de su extracción. El reactivo lo suministró ThermofisherScientific. Su determinación fue realizada por investigadores del servicio de bioquímica, sin conocer datos clínicos ni evolutivos de los pacientes.

El valor mínimo detectable en laboratorio fue de 0,08 nmol/L. Dada la ausencia de valor de corte universal homogéneo, se consideró el valor > 0,5 nmol/L orientativo de IB⁸⁷.



3. MOMENTO DE MEDICIÓN DE LOS BIOMARCADORES

En todos los episodios se obtuvo una primera muestra de sangre en las primeras 24 horas. En los casos en los que acudieron al Servicio de Urgencias y fueron dados de alta, sólo se obtuvo esa primera muestra. En aquellos que ingresaron ó que se encontraban ya ingresados, se obtuvieron nuevas muestras a las 12-24 horas y/o 25-48 horas y/o 49-72 horas hasta obtener un máximo de cuatro estudios analíticos.

Los niveles de la PCR, PCT e IL-6 fueron solicitados y medidos dentro de la práctica clínica habitual en el tubo de bioquímica general. Para la medición de cada muestra de MR-proADM, se obtuvo un tubo EDTA extra codificado con un número separado a la analítica general.



4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Tras preparar una base de datos en Excel, se exportaron los datos al programa estadístico IBM SPSS v24, con el que se realizó la mayor parte del tratamiento matemático de los mismos.

Inicialmente se realizó una descripción exhaustiva de las variables. Las cuantitativas se describieron con media, intervalo de confianza al 95% de la media (IC 95%), mediana y rango intercuartil (RIQ). En ellas se comprobó la normalidad de su distribución con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cualitativas se analizaron con frecuencias.

Las variables cuantitativas (edad, horas de fiebre, lugar de origen / lugar de destino, valores del hemograma y biomarcadores) no se comportaron como una distribución normal por lo que, en sus comparaciones, se utilizó estadística no paramétrica (U de Mann-Whitney y test de Kruskal-Wallis, según necesidad). Para el análisis “*a posteriori*” de las pruebas no paramétricas, se utilizó el test de Dunn y el test de Tukey.

Para las asociaciones entre variables cualitativas se utilizó el test de Chi-cuadrado (Ji-cuadrado) de Pearson o el test exacto de Fisher cuando fue preciso (menos de 5 esperados en alguna casilla de la tabla). Los valores de significación/asociación estadística de la “p” se mostraron con 3 decimales. Para el resto de los valores, fueron 2.

Tras los análisis univariantes y bivariantes, se realizó un análisis multivariante tipo regresión logística cuando fue oportuno. Este análisis se realizó introduciendo en el modelo las variables independientes que se creyeron oportunas y realizando una técnica de pasos atrás (tipo Wald).

Además, se empleó el coeficiente rho de Spearman como medida de correlación lineal entre los diferentes biomarcadores.

Por último, para el cálculo de los percentiles de tensión arterial según edad y percentil de talla en el momento de cada uno de los episodios, se empleó la plataforma “*endocrinoped*” (<http://www.webpediatria.com/endocrinoped/antropometria.php>).



Con el fin de determinar el rendimiento diagnóstico de las distintas pruebas o marcadores, se realizaron análisis tipo Test diagnósticos, calculando la S, E, VPP y VPN, razones de verosimilitud positiva y negativa (RVP y RVN).

Para el estudio de estas pruebas diagnósticas (S, E, VPP, VPN, RV positiva ó RVP, RV negativa ó RVN), se utilizó la aplicación para estudios estadísticos de la asociación española de pediatría de atención primaria (<http://www.aepap.org/calculadora-estudios-pbe/#/pruebas-diagnosticas-1>) y el programa “EPIDAT 3.1” del Servicio de Salud de Galicia (SERGAS).

En todo el estudio se mantuvo una probabilidad de significación estadística del 5%.



5. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Dado que el estudio implicó la recopilación o análisis de datos personales de pacientes, se solicitó y obtuvo la aprobación del Comité Ético de Investigación del Principado de Asturias con número de aprobación 109/15 (Anexo II). En las primeras semanas tras el diagnóstico de cáncer, se les entregó a todas las familias una hoja informativa acerca del presente estudio y el pertinente consentimiento informado para poder participar en él. Tras explicar en qué consistía el mismo y responder a todas las preguntas, se procedió, en caso de consentir, a la firma del documento por parte de uno de los progenitores. En el caso de que el paciente tuviera en el momento del diagnóstico ≥ 16 años, su consentimiento por escrito fue también requerido.

RESULTADOS



1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

1.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES

Entre el 1 de enero de 2018 y el 31 de diciembre de 2019 se recogieron un total de 134 episodios correspondientes a 37 pacientes menores de dieciocho años con diagnóstico de cáncer y cuadro de fiebre (14 hombres y 23 mujeres).

En la Tabla VII, se muestra la edad media de los 37 pacientes en el momento del diagnóstico de su enfermedad oncológica, así como la edad y el tiempo transcurrido entre este diagnóstico y el primer episodio de fiebre recogido en nuestro trabajo.

Tabla VII. Descripción de la edad de los individuos al momento de su diagnóstico de cáncer, así como el intervalo de tiempo entre su primer episodio de fiebre y la edad en el mismo

	MEDIA (IC 95%)	MEDIANA (RIQ)
EDAD PACIENTES AL DIAGNÓSTICO DE SU TUMOR (años)	7,1 (5,5-8,8)	6,3 (9,1)
TIEMPO DE EVOLUCIÓN ENTRE DIAGNÓSTICO TUMOR Y PRIMER EPISODIO FIEBRE (años)	0,8 (0,5-1,1)	0,5 (1,0)
EDAD EN PRIMER EPISODIO DE FIEBRE REGISTRADO (años)	8 (6,4-9,5)	7,3 (8,5)

IC: intervalo de confianza. RIQ: rango intercuartil.



A los pacientes se les clasificó en 2 grupos en base al tipo de tumor que presentarán: 18 individuos (60 episodios) se clasificaron como LLA/LMA/LNH mientras que los 19 restantes (74 episodios) presentaron un tumor sólido/LH. En la Figura 8 se desglosa a este segundo grupo.

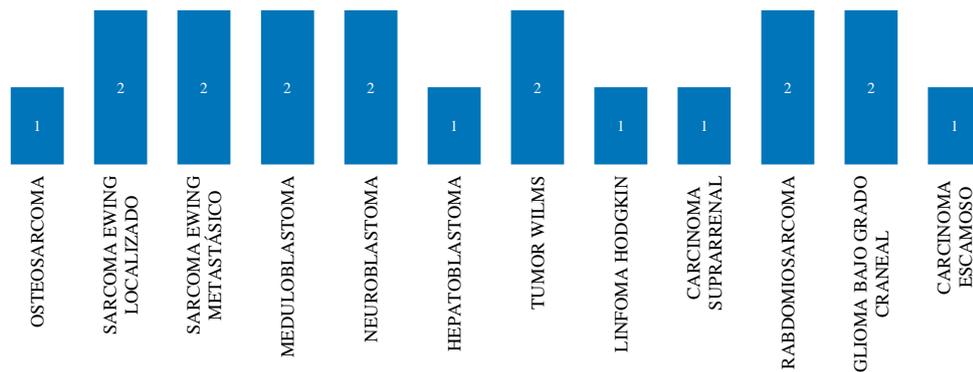
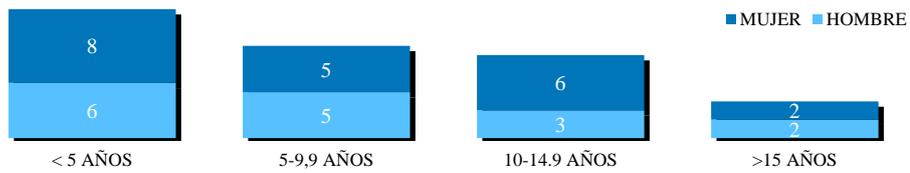


Figura 8. Clasificación de los tipos de tumores sólidos/linfoma de Hodgkin

Se dividió a los pacientes en cuatro grupos de edad: menores de 5 años, entre 5 y 9,9 años, entre 10 y 14,9 años y ≥ 15 años. El primer análisis se realizó por número de pacientes (37) y su primer episodio de fiebre registrado, siendo el grupo menor de 5 años el más numeroso (45,8%) seguido del grupo de entre 5 y 10 años (29,1%). El segundo análisis se realizó por episodios de fiebre (134) observándose que el grupo más numeroso fue aquel menor de 5 años (37,8%) seguido del grupo de 10-14,9 años (31,1%).



Todos estos datos, junto con la distribución por sexo según grupo de edad, se muestran en las Figuras 9 y 10.



Figuras 9. Relación entre el sexo y la edad de los pacientes registrados

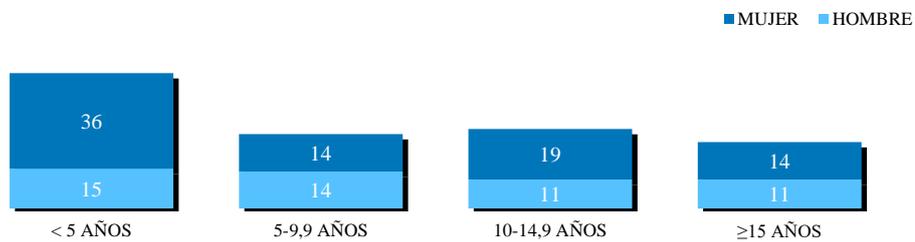
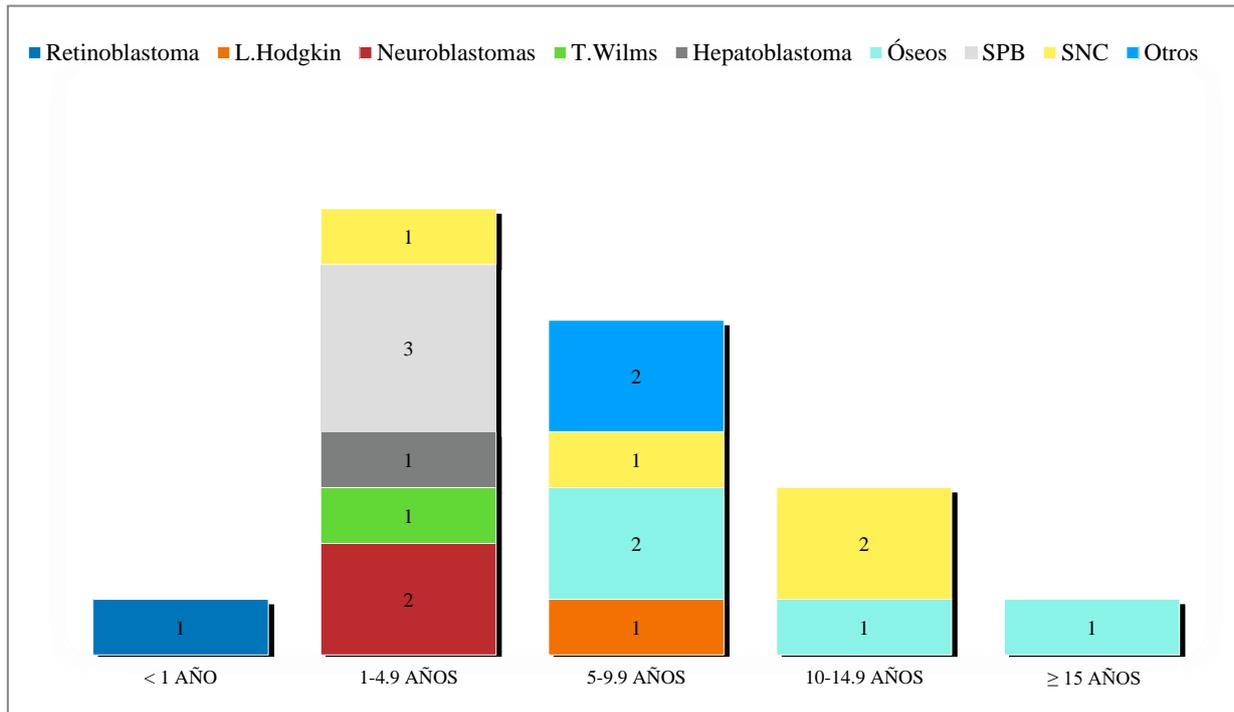


Figura 10. Relación entre el sexo y la edad del total de episodios registrados

Tras analizar los datos previos, no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre la edad de los pacientes en el momento del episodio y el sexo, ni en el primer episodio, ni en todos los episodios ($p=0,839$ y $p=0,285$, respectivamente).



En la Figura 11 se muestra a los 37 pacientes clasificados por grupos de edad y tipo de tumor.



LLA: leucemia linfoblástica aguda. L.Hodgkin: linfoma de Hodgkin. T. Wilms: tumor de Wilms. SPB: sarcoma de partes blandas. SNC: sistema nervioso central.

Figura 11. Clasificación de los pacientes por grupos de edad y tipo de tumor



Se comparó la edad de los individuos en cada episodio agrupándolos según presentaran LLA/LMA/LNH ó tumor sólido/LH no encontrándose diferencias estadísticamente significativas para la media ($p=0,502$). Estos datos se muestran en la Tabla VIII.

Tabla VIII. Edad media de los 37 pacientes clasificados según el tipo de tumor

	MEDIA (AÑOS)	IC 95%
LLA/LMA/LNH	7,7	5,2-10,2
TUMOR SÓLIDO/LH	6,6	4,3-8,9

LLA: leucemia linfoblástica aguda. LMA: leucemia mieloblástica aguda. LNHN: linfoma no Hodgkin. LH: linfoma de Hodgkin. (Chi cuadrado, $p=0,502$).

En último lugar, se muestra la relación entre el sexo y el tipo de tumor de los 37 pacientes (Tabla IX). Esta distribución tampoco presentó asociación estadísticamente significativa.

Tabla IX. Distribución por sexo de los 37 pacientes clasificados según el tipo de tumor

Sexo	HOMBRES	MUJERES	Total
LLA /LMA/LNH	6 (42,9%)	12 (52,2%)	18 (48,6%)
TUMOR SÓLIDO/LH	8 (57,1%)	11 (47,8%)	19 (51,4%)
Total	14 (100%)	23 (100%)	37 (100%)

LLA: leucemia linfoblástica aguda. LMA: leucemia mieloblástica aguda. LNHN: linfoma no Hodgkin. LH: linfoma de Hodgkin. (Chi cuadrado, $p=0,582$).



Analizando los casos diagnosticados en nuestro hospital en los últimos cinco años (2015-2019), 8 pacientes presentaron una edad menor a un año, siendo los tumores del SNC los más frecuentes (37,5%). Neuroblastomas, retinoblastomas y leucemias les siguieron en frecuencia (cada uno de ellos 12,5).

Entre el año y los cuatro años, las leucemias supusieron en nuestro estudio el 32,3% siguiendo en frecuencia los tumores cerebrales (23,5%), neuroblastomas (20,5%) y otros (23,5%). Entre los cinco y nueve años, la suma de las leucemias y los tumores del SNC en nuestro hospital alcanzó el 63,8% del total. Entre los diez y catorce años, las leucemias supusieron el 31,8%, los linfomas el 27,2% y los tumores cerebrales el 18,1%. Los tumores óseos ascendieron al 9% del total. En último lugar, los linfomas supusieron el 50% del total en el grupo de más de quince años (57,2% LH), aumentando los casos de tumores óseos (21,4%) y descendiendo las leucemias y tumores del SNC (en conjunto estos dos grupos, el 21,4%).

En lo relativo al sexo, existió un ligero predominio de las mujeres respecto a los hombres con una razón de 1.1:1.



1.2. DESCRIPCIÓN DEL EPISODIO FEBRIL

1.2.1. Horas de fiebre

Teniendo en cuenta a los 134 episodios febriles analizados, el número medio de horas de fiebre antes de ser valorado por un médico fue de 4,4 horas (IC 95% 3-5,7) con una mediana de 2 (RIQ 4). En la Figura 12 se muestra la distribución de los episodios por horas de evolución de la fiebre.

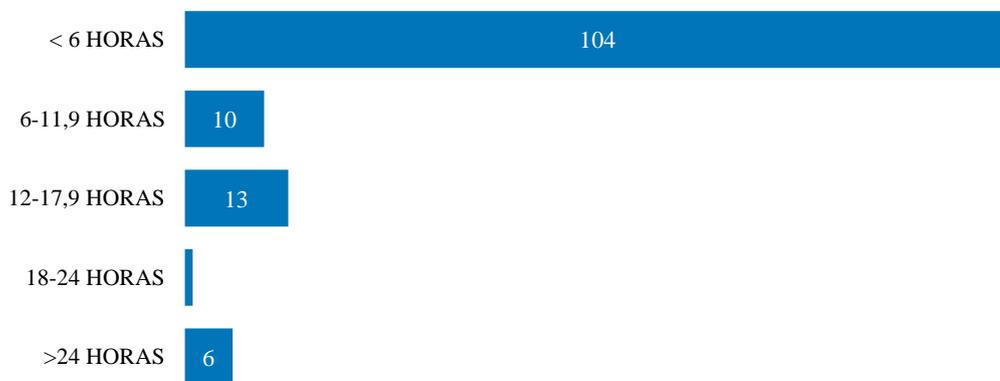


Figura 12. Horas de fiebre transcurridas antes de la valoración por un médico

El 97,1% de los episodios ya hospitalizados al inicio del cuadro febril fueron atendidos en un tiempo menor a 6 horas, mientras que aquellos que procedían de su domicilio lo fueron en el 70,7% ($p < 0,001$).



1.2.2. Tratamiento recibido en el momento del episodio febril

En el momento del episodio febril, los individuos se encontraban en diferentes fases de su tratamiento con agentes inmunosupresores. En la Tabla X se muestra el tipo de tratamiento en cada episodio.

Tabla X. Tipo de tratamiento recibido en el momento del episodio febril

Tipo tratamiento	Inducción	Mantenimiento	TMO	Quimioterapia	Total
	LLA/LMA/LNH	LLA/LMA/LNH		Tumor sólido/LH	
LLA /LMA/ LNH	19	26	15	0	60 (44,7%)
Tumor sólido/LH	0	0	0	74	74 (55,2%)
Total	19 (14,1%)	26 (19,4%)	15 (11,2%)	74 (55,2%)	134 (100%)

LLA: leucemia linfoblástica aguda. LMA: leucemia mieloblástica aguda. TMO: trasplante de médula ósea. LNH: linfoma no Hodgkin. LH: linfoma de Hodgkin.

Los 15 episodios (4 pacientes) que se describen como “trasplante de médula ósea”, fueron todos trasplantes alogénicos de donante no emparentado exceptuando 2 episodios (trasplante alogénico de donante emparentado). En todos ellos, el trasplante se había realizado no más allá de 8 meses antes del episodio de fiebre. Todos ellos se encontraban con tratamiento inmunosupresor oral en el episodio febril registrado. Tres de los 4 pacientes a los que se le realizó un trasplante, habían recaído de su LLA (en el cuarto paciente, el trasplante formaba parte del tratamiento de primera línea).



1.2.3. Situación de la enfermedad, presencia de comorbilidades y síntomas al diagnóstico del episodio febril

De los 134 episodios, 113 tenían la enfermedad controlada (84,3%) mientras que 21 se encontraban en recaída/progresión de su enfermedad (15,6%). Cuando se compararon los episodios con/sin enfermedad controlada según el tipo de tumor no se encontró asociación estadísticamente significativa ($p=0,530$).

Las comorbilidades descritas en nuestra serie fueron: fiebre y neutropenia previa y/o infección fúngica/bacteriana previa y/o infección port-a-cath en los últimos seis meses y/o anomalías endocrinológicas y/o pérdida de peso superior al 10%. En el grupo LLA/LMA/LNH fue más frecuente encontrarlas que en los tumores sólidos/LH ($p=0,018$).

En el 60,4% de las ocasiones (81 episodios) no se encontró ningún tipo de síntoma/alteración visible en el momento del episodio febril. Este dato, fue más frecuente en el grupo de tumores sólidos/LH ($p=0,025$). En la Tabla XI se muestra la relación entre la situación de la enfermedad, la presencia de comorbilidades y síntomas al diagnóstico del episodio febril clasificados por el tipo de tumor.

Tabla XI. Clasificación de los episodios de fiebre según se encontrara la enfermedad controlada o no, la presencia de comorbilidades y de síntomas

	Enfermedad controlada/ Enfermedad no controlada	Sí comorbilidades/ No comorbilidades	Sí síntomas/ No síntomas
LLA/LMA/LNH	53/7	45/15	30/30
TUMOR SÓLIDO/LH	60/14	41/33	23/51
Total	113/21	86/48	53/81

LLA: leucemia linfoblástica aguda. LMA: leucemia mieloblástica aguda. LNH: linfoma no Hodgkin. LH: linfoma de Hodgkin.



En la Figura 13 se resumen los síntomas presentes en los 53 episodios restantes (39,5%).

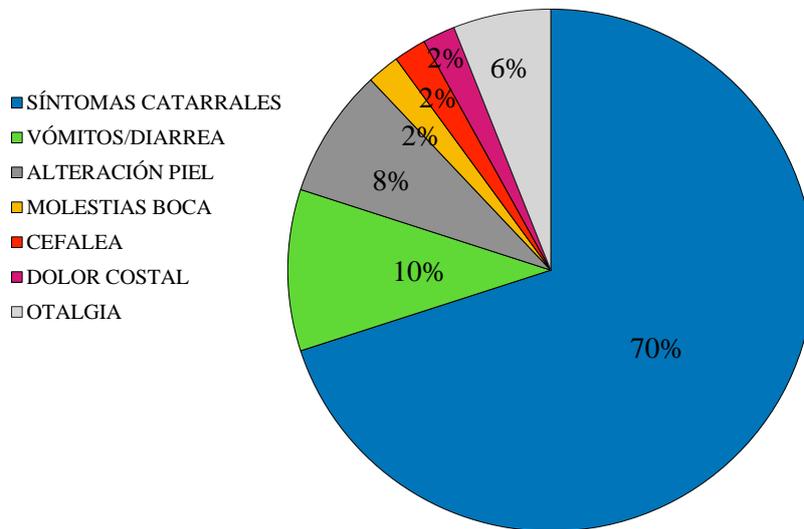


Figura 13. Síntomas presentes en el momento del diagnóstico del episodio febril

Además de las pruebas complementarias básicas realizadas a todos los pacientes en cada episodio, en 11 ocasiones (8,2%) se realizó una radiografía de tórax por síntomas acompañantes (tos, dolor costal y/o cuadro catarral profuso).



1.3. EVOLUCIÓN DEL EPISODIO FEBRIL

1.3.1. Necesidad de transfusión y administración de factor estimulante de colonias de colonias de granulocitos (GCS-F).

En el transcurso del episodio de fiebre, 43 episodios (32%) precisaron en algún momento una transfusión de hemoderivados (sangre y/o plaquetas). Dentro de este grupo, el número medio de transfusiones fue de 1,08 con una mediana de 0 (RIQ 1).

Del total de episodios, 28 (20,9%) se encontraban recibiendo una dosis diaria subcutánea de factor estimulante de colonias de granulocitos (GCS-F). Todos ellos se trataban de tumores sólidos. A ninguno se le inició este tratamiento por el propio episodio febril. En la Tabla XII se describe el número de transfusiones y la administración de GCS-F dependiendo del tipo de tumor.

Tabla XII. Clasificación de los episodios de fiebre según recibieran o no transfusión durante el episodio febril y estuvieran o no recibiendo factor estimulante de colonias de granulocitos, dependiendo del tipo de cáncer

	Transfusión/ No transfusión	GCS-F/ No GCS-F
LLA /LMA/LNH	16/44	0/60
TUMOR SÓLIDO/LH	27/47	28/46
Total	43/91	28/106

GCS-F: factor estimulante de colonias de granulocitos. LLA: leucemia linfoblástica aguda. LMA: leucemia mieloblástica aguda. LN: linfoma no Hodgkin. LH: linfoma Hodgkin.



1.3.2. Descripción de los valores de tensión arterial

En la Tabla XIII se describen los valores de la TAS y TAD en diferentes momentos del episodio febril.

Tabla XIII. Percentiles de la tensión arterial sistólica y diastólica al inicio, 12-24 horas, 25-48 horas y 49-72 horas del episodio de fiebre

	Inicio (96 episodios)	12-24 horas (88 episodios)	25-48 horas (83 episodios)	49-72 horas (71 episodios)
TAS	p<25: 23,9%	p<25: 38,6%	p<25: 21,6%	p<25: 33,8%
	p25-50: 18,7%	p25-50: 21,5%	p25-50: 24%	p25-50: 16,9%
	p51-75: 19,7%	p51-75: 13,6%	p51-75: 25,3%	p51-75: 21,1%
	p76-95: 27%	p76-95: 15,9%	p76-95: 18%	p76-95: 16,9%
	p>95: 10,4%	p>95: 10,2%	p>95: 10,8%	p>95: 11,2%
TAD	p<25: 22,9%	p<25: 22,9%	p<25: 22,9%	p<25: 22,9%
	p25-50: 25%	p25-50: 25%	p25-50: 25%	p25-50: 25%
	p51-75: 25 %	p51-75: 25 %	p51-75: 25 %	p51-75: 25 %
	p76-95: 18,7%	p76-95: 18,7%	p76-95: 18,7%	p76-95: 18,7%
	p>95: 8,3%	p>95: 8,3%	p>95: 8,3%	p>95: 8,3%

TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica.



1.3.3. Descripción de los datos analíticos

En las Tablas XIV, XV, XVI y XVII, se describen los datos analíticos (hemograma y BMs) en los cuatro controles analíticos.

Tabla XIV. Datos analíticos de los episodios al inicio del cuadro febril

Inicio	N	Media	IC 95%	Mediana (RIQ)
Leucocitos (mm/ μ L)	133	5.170	4.292-6.049	3.830 (6.985)
Neutrófilos (mm/ μ L)	133	3.583	2.885-4.281	2.390 (5.635)
Linfocitos (mm/ μ L)	133	946	744-1.148	580 (980)
Monocitos (mm/ μ L)	133	546	440-653	460 (745)
Hemoglobina (gr/dL)	133	10,4	10,1-10,7	10,5 (2,7)
Plaquetas (mm/ μ L)	133	152.007	131.068-172.946	126.000 (190.500)
PCR (mg/dL)	127	4,0	2,9-5,1	1,5 (3,7)
PCT (ng/ml)	127	0,40	0,21-0,59	0,13 (0,15)
IL-6 (pg/mL)	82	269,4	46,5-492,3	59,50 (76,2)
MR-proADM (nmol/L)	69	0,61	0,48-0,74	0,47 (0,14)

PCR: proteína C reactiva. PCT: procalcitonina. IL-6: interleucina-6. MR-proADM: región media de la proadrenomedulina.

N: número de episodios. IC: intervalo de confianza. RIQ: rango intercuartil.



Tabla XV. Datos analíticos de los episodios a las 12-24 horas del cuadro febril

12-24 horas	N	Media	IC 95%	Mediana (RIQ)
Leucocitos (mm/ μ L)	74	2.849	1.941-3.756	1.660 (3.320)
Neutrófilos (mm/ μ L)	74	1.755	1.057-2.453	540 (1.967)
Linfocitos (mm/ μ L)	74	1.755	449-814	350 (762)
Monocitos (mm/ μ L)	74	632	276-509	215 (552)
Hemoglobina (gr/dL)	74	9,0	8,7-9,4	8,7 (1,9)
Plaquetas (mm/ μ L)	74	88.594	68.005-109.183	53.500 (130.500)
PCR (mg/dL)	69	7,3	5,5-9,1	4,3 (8,8)
PCT (ng/ml)	69	2,13	0,11-4,74	0,25 (0,49)
IL-6 (pg/mL)	48	85,0	29,3-140,6	37,0 (54,0)
MR-proADM (nmol/L)	32	0,52	0,45-0,60	0,46 (0,23)

PCR: proteína C reactiva. PCT: procalcitonina. IL-6: interleucina-6. MR-proADM: región media de la proadrenomedulina. N: número de episodios. IC: intervalo de confianza. RIQ: rango intercuartil.



Tabla XVI. Datos analíticos de los episodios a las 25-48 horas del cuadro febril

25-48 horas	N	Media	IC 95%	Mediana (RIQ)
Leucocitos (mm/ μ L)	69	3.166	2.168-4.164	2.020 (3.795)
Neutrófilos (mm/ μ L)	69	1.807	1.060-2.553	590 (2.030)
Linfocitos (mm/ μ L)	69	748	501-996	340 (785)
Monocitos (mm/ μ L)	69	502	333-672	290 (560)
Hemoglobina (gr/dL)	69	9,2	8,9-9,4	9,2 (1,6)
Plaquetas (mm/ μ L)	69	75.043	56.373-93.713	40.000 (103.500)
PCR (mg/dL)	62	7,7	5,8-9,5	4,9 (9,0)
PCT (ng/ml)	61	1,37	0,38-2,36	0,25 (0,47)
IL-6 (pg/mL)	40	45,2	16,7-73,6	17,0 (36,7)
MR-proADM (nmol/L)	18	0,54	0,45-0,64	0,47 (0,22)

PCR: proteína C reactiva. PCT: procalcitonina. IL-6: interleucina-6. MR-proADM: región media de la proadrenomedulina. N: número de episodios. IC: intervalo de confianza. RIQ: rango intercuartil.



Tabla XVII. Datos analíticos de los episodios a las 49-72 horas del cuadro febril

49-72 horas	N	Media	IC 95%	Mediana (RIQ)
Leucocitos (mm/ μ L)	52	3.576	2.152-5.000	1.725 (4.035)
Neutrófilos (mm/ μ L)	52	2.121	1.098-3.144	540 (2.470)
Linfocitos (mm/ μ L)	52	709	479-938	490 (712)
Monocitos (mm/ μ L)	52	665	304-1.025	350 (595)
Hemoglobina (gr/dL)	52	9,4	9,0-9,7	9,2 (1,4)
Plaquetas (mm/ μ L)	52	72.096	49.063-95.128	35.000 (97.500)
PCR (mg/dL)	40	5,8	3,9-7,6	3,5 (6,7)
PCT (ng/ml)	40	0,97	0,20-1,73	0,22 (0,3)
IL-6 (pg/mL)	21	20,2	13,4-27,0	14,0 (19,0)
MR-proADM (nmol/L)	8	0,36	0,22-0,50	0,41 (0,14)

PCR: proteína C reactiva. PCT: procalcitonina. IL-6: interleucina-6. MR-proADM: región media de la proadrenomedulina. N: número de episodios. IC: intervalo de confianza. RIQ: rango intercuartil.



1.4. DIAGNÓSTICOS Y GÉRMENES DEL EPISODIO FEBRIL

En la Tabla XVIII se resumen los diagnósticos finales encontrados en los 134 episodios. Estos diagnósticos se clasificaron en 3 grupos: IB, INB y SRIS. Los criterios de infección bacteriana se cumplieron en 38 (28,3%) episodios: 15 bacilos BGN y 22 BGP más un caso de neumonía por diagnóstico clínico y de imagen, sin aislamiento de germen. Ochenta y ocho episodios (65,6%) tuvieron fiebre, pero no cumplieron con los criterios de SRIS ni de infección bacteriana. En este grupo, hubo 40 episodios con germen documentado (45,4%) incluyendo 2 infecciones fúngicas (2,2%) y 38 infecciones virales (43,1%), mientras que no se encontró germen en 48 (54,45%). Finalmente, se diagnosticaron ocho episodios (5,9%) de SRIS.

Tabla XVIII. Diagnósticos finales de los episodios clasificados según presentaran infección bacteriana, infección no bacteriana o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

	IB (n=38)	INB (n=88)	SRIS (sin infección documentada) (n=8)
Bacteriemia	6 (4,4%)	Infección cutánea	2 (1,4%)
Infección de catéter	3(2,2%)	FOD	36 (26,8%)
Gastroenteritis	4 (2,9%)	Candidiasis cavidad bucal	2 (1,4%)
Neumonía	1 (0,7%)	IAVRS	48 (35,8%)
Infección ORL	2 (1,4%)		
ITU	18 (13,4%)		
Sepsis	4 (2,9%)		

N: número de episodios. IB: infección bacteriana. INB: infección no bacteriana. SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. ITU: infección de tracto urinario. FOD: fiebre de origen desconocido. IAVRS: infección aguda de vías respiratorias superiores.



En la Tabla XIX se describen los gérmenes encontrados.

Tabla XIX. Resumen de los gérmenes aislados en los episodios de fiebre

CAUSAS INFECCIONES	GERMEN
BACTERIAS	<p><i>Clostridium difficile</i> (3)</p> <p><i>Enterococo faecalis</i> (4)</p> <p><i>Enterococo faecium</i> (1)</p> <p><i>Estafilococo epidermidis</i> (10)</p> <p><i>Escherichiacoli</i> (9)</p> <p><i>Mycoplasma</i> (3)</p> <p><i>Providencia rettgeri</i> (1)</p> <p><i>Pseudomona aeruginosa</i> (4)</p> <p><i>Rothia mucilaginosa</i> (1)</p> <p><i>Estafilococo aureus</i> (1)</p> <p><i>Estreptococo pyogenes</i> (1)</p> <p><i>Estreptococo mitis</i> (1)</p>
VIRUS	<p><i>Adenovirus</i> (3)</p> <p><i>Citomegalovirus</i> (3)</p> <p><i>Coronavirus</i> (3)</p> <p><i>Enterovirus</i> (4)</p> <p><i>Epstein Barr</i> (4)</p> <p><i>Herpes 1</i> (1)</p> <p><i>Herpes 7</i> (9)</p> <p><i>Herpes varicela-zoster</i> (2)</p> <p><i>Influenzae A</i> (9)</p> <p><i>Parainfluenzae</i> (5)</p> <p><i>Picornavirus</i> (1)</p> <p><i>Rhinovirus</i> (1)</p> <p><i>Virus Respiratorio Sincitial</i> (8)</p>
HONGOS	<p><i>Candida albicans</i> (2)</p>

El 44,1% de los episodios con neutropenia (neutrófilos < 500/ μ L ó < 1.000/ μ L con descenso a < 500/ μ L en siguientes 48 horas) presentó una IB. En el 57,8% de las ocasiones estas IB fueron causadas por un BGP, destacando el *Staphylococcus coagulasa negativo*.



1.5. RELACIÓN DE LAS VARIABLES CON EL DIAGNÓSTICO FINAL DEL EPISODIO

Los episodios fueron clasificados de acuerdo con el diagnóstico final. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre estos tres grupos en cuanto al número de horas antes de recibir asistencia y la cifra de leucocitos y neutrófilos totales (Tabla XX). En el estudio “*a posteriori*”, sin embargo, no se encontraron diferencias en el número de horas (penalización de la p por escasez de muestra en algunos grupos).

Tabla XX. Comparación de la muestra total de episodios según el diagnóstico final que presentaran (infección bacteriana, infección no bacteriana y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica)

Diagnóstico final	IB (n=38)	INB (n=88)	SRIS (n=8)	Valor p
Edad episodio (mediana y RIQ)	9,69 (10,9)	6,69 (7,6)	6,62 (12,5)	0,256
Tumor sólido/LH	18	52	4	0,413
Horas de fiebre (mediana y RIQ)	1,0 (2)	2,0 (5)	0,5 (2)	0,022
Sífo al diagnóstico	13	35	5	0,364
Sícomorbilidades	29	51	6	0,120
Enfermedad controlada	32	74	7	1
Tipo de tratamiento				
Tumor sólido/LH	18	52	4	
TMO	4	8	3	0,171
Inducción LLA/LMA/LNH	9	10	0	
Mantenimiento LLA/LMA/LNH	7	18	1	
Hemograma inicial (mediana y RIQ):				
Leucocitos (mm/μL)	2.850 (5.550)	4.120 (6.752)	7.130 (9.082,50) *	0,012
Neutrófilos (mm/μL)	720 (2.805)	2.945 (5.495)	6.225 (7.787,5) **	0,003
Linfocitos (mm/μL)	310 (905)	675 (958,25)	625 (3.007,5)	0,230
Monocitos (mm/μL)	250 (795)	475 (705)	475 (535)	0,269
Hemoglobina (gr/dL)	10 (2,5)	10,7 (3,03)	10,9 (2,2)	0,129
Plaquetas (mm/μL)	83.000 (179.500)	139.000 (175.000)	195.500 (216.500)	0,063

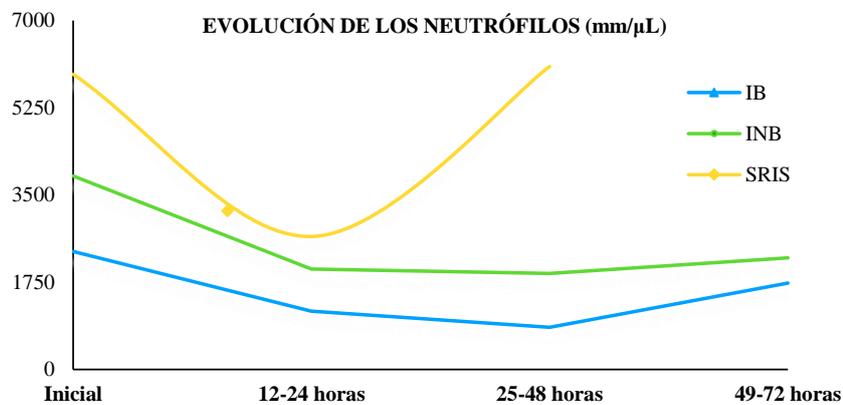
RIQ: rango intercuartil. LH: linfoma Hodgkin. TMO: trasplante de médula ósea. LLA: leucemia linfoblástica aguda. LMA: leucemia mieloblástica aguda. LNH: linfoma no Hodgkin.

(Kruskal-Wallis. Valores p en el análisis “*a posteriori*” con test de Tukey: *p < 0,05 respecto a IB-SRIS ** p < 0,05 respecto a IB-INB e IB-SRIS).



En 42 episodios, la cifra de neutrófilos en el primer control analítico fue $< 500/\mu\text{L}$ mientras que 83 (62,4%) presentaron valores $> 1500/\mu\text{L}$.

A continuación, se muestra en la Figuras 14,15 y 16 la evolución de los neutrófilos, monocitos y plaquetas en los 4 puntos analíticos, divididos según su diagnóstico final. Se objetivó una cifra más baja de las tres series en aquellos episodios con diagnóstico final de IB.

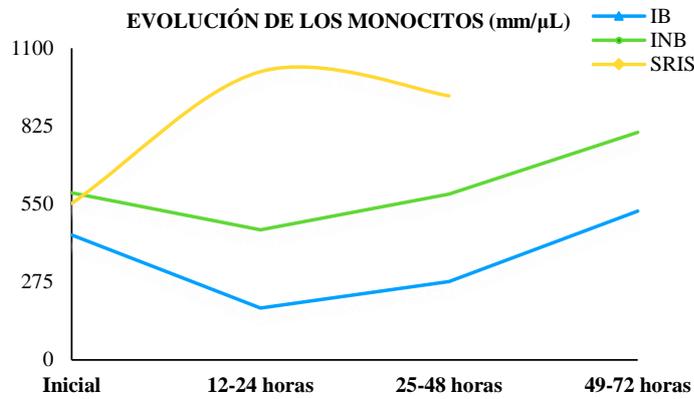


IB: infección bacteriana. INB: infección no bacteriana. SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Figura 14. Evolución de la cifra de los neutrófilos en todos los episodios al diagnóstico, 12-24 horas, 25-48 horas y 49-72 horas (media de valores)

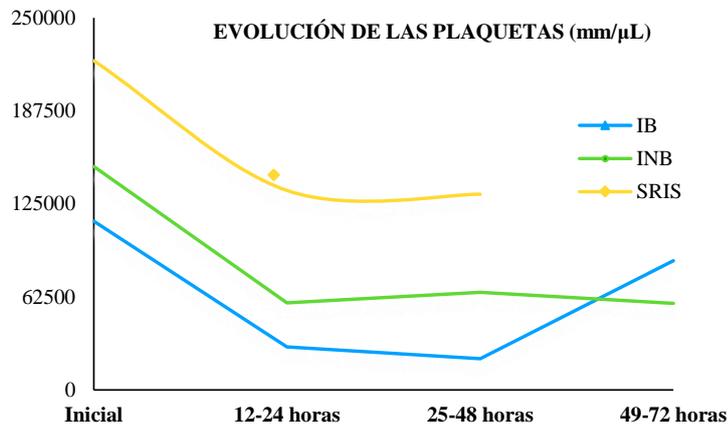


1



IB: infección bacteriana. INB: infección no bacteriana. SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Figura 15. Evolución de la cifra de los monocitos en todos los episodios al



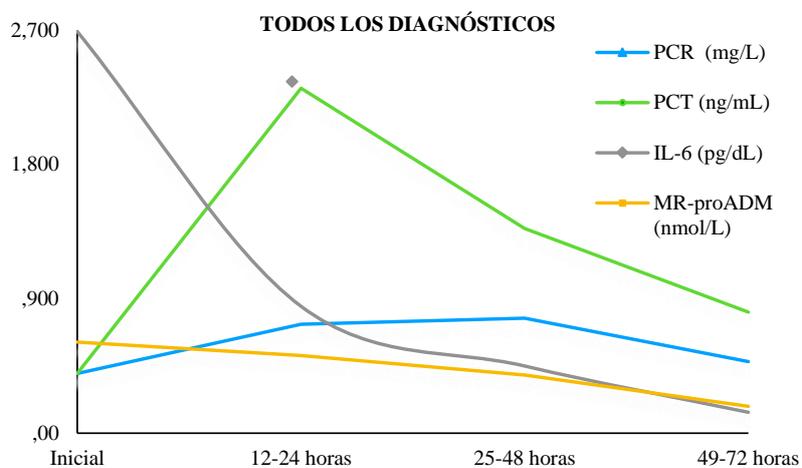
IB: infección bacteriana. INB: infección no bacteriana. SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Figura 16. Evolución de la cifra de las plaquetas en todos los episodios al diagnóstico. 12-24 horas. 25-48 horas v 49-72 horas (media de valores)

2. ANÁLISIS DE LOS BIOMARCADORES

2.1. CINÉTICA DE LOS BIOMARCADORES

En la figura 17 se muestra la cinética de los cuatro BMs en los 134 episodios acorde al momento de la extracción de la analítica.

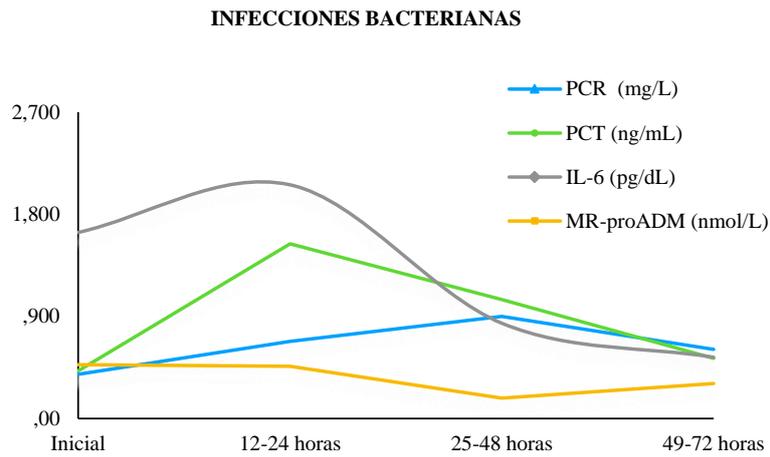


PCR: proteína C reactiva. PCT: procalcitonina. IL-6: interleucina 6. MR-proADM: región media de la proadrenomedulina.

Figura 17. Cinética de la proteína C reactiva medida en mg/L, procalcitonina medida en ng/mL, interleucina-6 medida en pg/dL y región media de la pro-adrenomedulina medida en nmol/L en los 134 episodios al diagnóstico, 12-24 horas, 25-48 horas y 49-72 horas (media de los valores).



En las siguientes figuras 18, 19 y 20, se desglosa la cinética de los 4 BMs según el diagnóstico final.

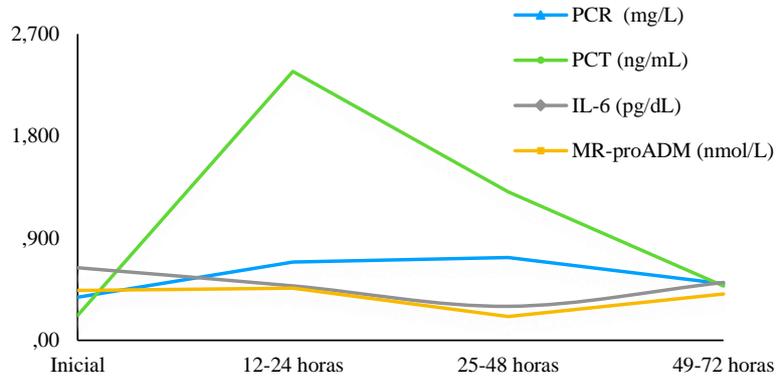


PCR: proteína C reactiva. PCT: procalcitonina. IL-6: interleucina 6. MR-proADM: región media de la proadrenomedulina.

Figura 18. Cinética de la proteína C reactiva medida en mg/L, procalcitonina medida en ng/mL, interleucina-6 medida en pg/dL y región media de la pro-adrenomedulina medida en nmol/L en los episodios con diagnóstico de infección bacteriana al diagnóstico, 12-24 horas, 25-48 horas y 49-72 horas (media de los valores)

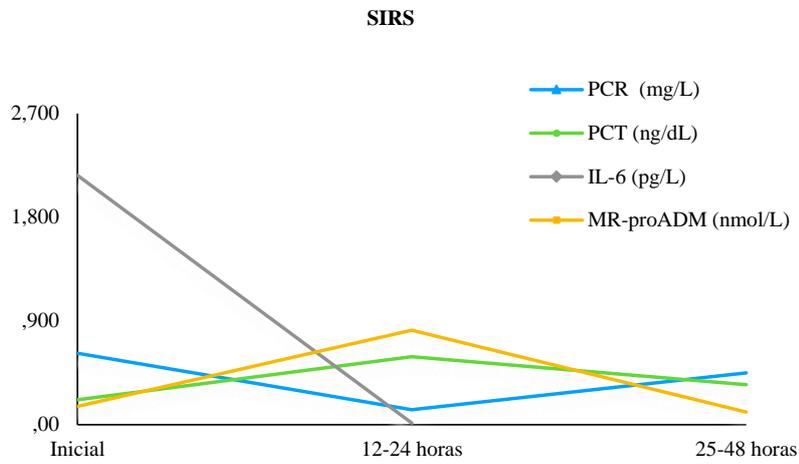


INFECCIONES NO BACTERIANAS



PCR: proteína C reactiva. PCT: procalcitonina. IL-6: interleucina 6. MR-proADM: región media de la proadrenomedulina.

Figura 19. Cinética de la proteína C reactiva medida en mg/L, procalcitonina medida en ng/mL, interleucina-6 medida en pg/dL y región media de la pro-adrenomedulina medida en nmol/L en los episodios con diagnóstico de infección bacteriana al diagnóstico, 12-24 horas, 25-48 horas y 49-72 horas (media de los valores)



PCR: proteína C reactiva. PCT: procalcitonina. IL-6: interleucina 6. MR-proADM: región media de la proadrenomedulina. SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Figura 20. Cinética de la proteína C reactiva medida en mg/L, procalcitonina medida en ng/dL, interleucina-6 medida en pg/L y región media de la pro-adrenomedulina medida en nmol/L en los episodios con diagnóstico de infección no bacteriana al diagnóstico, 12-24 horas, 25-48 horas y 49-72 horas (media de los valores). Unidades de la PCT e IL-6 modificadas para la gráfica.



A continuación, se muestran los valores representados en las gráficas en los cuatro puntos analíticos y clasificados según el diagnóstico final.

1. Analítica inicial

En el control analítico inicial, la IL-6 presentó niveles más elevados en los episodios de SRIS, datos que se muestran en la Tabla XXI.

Tabla XXI. Relación entre el tipo de infección y el valor de los biomarcadores en el control analítico inicial

BMs (Inicial)	DIAGNÓSTICO	N	Mediana	RIQ	Valor p
PCR (mg/dL)	IB	34	1,45	4,7	0,95
	INB	85	1,6	3,6	
	SRIS	8	1,45	5,7	
PCT (ng/mL)	IB	34	0,15	0,15	0,15
	INB	85	0,13	0,12	
	SRIS	8	0,32	4,49	
IL-6 (pg/mL)	IB	21	78*	53	0,004
	INB	54	52	55,5	
	SRIS	7	112**	4.143	
MR-proADM (nmol/L)	IB	19	0,47	0,16	0,060
	INB	44	0,47	0,12	
	SRIS	5	0,75	2,67	

BMs: biomarcadores. PCR: proteína C reactiva. PCT: procalcitonina. IL-6: interleucina-6. MR-proAD: región media de proadrenomedulina. N: número de episodios. RIQ: rango intercuartil. IB: infección bacteriana. INB: infección no bacteriana. SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

(*Test inicial Kruskal-Wallis. $p < 0,05$ a favor de IB, tras la exclusión de los episodios de SRIS y realizando el análisis entre IB e INB (U de Mann-Whitney)).

(**Test inicial Kruskal-Wallis. Valores p en el análisis “a posteriori” (test de Dunn): $p < 0,005$ respecto a SRIS-INB).



2. Analítica 12-24 horas

En el segundo control analítico, se encontraron niveles más altos de IL-6 en los episodios de IB (Tabla XXII).

Tabla XXII. Relación entre el tipo de infección y el valor de los biomarcadores en el control analítico de las 12-24 horas

BMs (12-24 horas)	DIAGNÓSTICO	N	Mediana	RIQ	Valor p
PCR (mg/dL)	IB	22	4,45	5,9	0,842
	INB	43	4,30	9,9	
	SRIS	4	12,95	25,13	
PCT (ng/mL)	IB	22	0,35	2,14	0,089
	INB	43	0,2	0,33	
	SRIS	4	2,43	14,85	
IL-6 (pg/mL)	IB	12	75,50* **	163	0,004
	INB	32	33,5	51,25	
	SRIS	4	14,0	17	
MR-proADM (nmol/L)	IB	8	0,46	0,27	0,378
	INB	21	0,46	0,19	
	SRIS	3	0,9	-	

BMs: biomarcadores. PCR: proteína C reactiva. PCT: procalcitonina. IL-6: interleucina-6. MR-proAD: región media de proadrenomedulina. N: número de episodios. RIQ: rango intercuartil. IB: infección bacteriana. INB: infección no bacteriana. SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

(* Test inicial Kruskal-Wallis. Valor p en el estudio "a posteriori" (test de Dunn): $p < 0,05$ respecto a IB-SIRS e IB-INB).

(** Test inicial Kruskal-Wallis. $p=0,005$ a favor de la IB, tras la exclusión de los episodios de SRIS y realizando el análisis entre IB e INB (U de Mann-Whitney)).



3. Analítica 25-48 horas

En el tercer control, no hubo diferencias estadísticamente significativas en los niveles de ningún BM en relación con el diagnóstico final (Tabla XXIII).

Tabla XXIII. Relación entre el tipo de infección y el valor de los biomarcadores en el control analítico de las 25-48 horas

BMs (25-48 horas)	DIAGNÓSTICO	N	Mediana	RIQ	Valor p
PCR (mg/dL)	IB	19	5,20	8,30	0,360
	INB	39	4,70	9,5	
	SRIS	4	3,45	8,6	
PCT (ng/mL)	IB	19	0,40	0,74	0,423
	INB	38	0,21	0,43	
	SRIS	4	1,13	8,99	
IL-6 (pg/mL)	IB	12	29,00	92	0,054
	INB	26	17,00	35,25	
	SRIS	2	6,00	-	
MR-proADM (nmol/L)	IB	5	0,43	0,34	0,333
	INB	12	0,47	0,20	
	SRIS	1	0,93	-	

BMs: biomarcadores. PCR : proteína C reactiva. PCT: procalcitonina. IL-6: interleucina-6. MR-proAD: región media de proadrenomedulina. N: número de episodios. RIQ: rango intercuartil. IB: infección bacteriana. INB: infección no bacteriana. SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. (Kruskal-Wallis).



4. Analítica 49-72 horas

En el cuarto control analítico, no hubo diferencias estadísticamente significativas en los niveles de ningún BM en relación con el diagnóstico final (Tabla XXIV).

Tabla XXIV. Relación entre el tipo de infección y el valor de los biomarcadores en el control analítico de las 49-72 horas

BMs (49-72 horas)	DIAGNÓSTICO	N	Mediana	RIQ	Valor p
PCR (mg/dL)	IB	21	3,70	7,20	0,935
	INB	19	3,10	7,10	
	SRIS	-	-	-	
PCT (ng/mL)	IB	21	0,31	0,59	0,665
	INB	19	0,18	0,27	
	SRIS	-	-	-	
IL-6 (pg/mL)	IB	9	14	15	1
	INB	12	15,5	30,75	
	SRIS	-	-	-	
MR-proADM (nmol/L)	IB	4	0,41	0,34	0,773
	INB	4	0,41	0,21	
	SRIS	-	-	-	

BMs: biomarcadores. PCR : proteína C reactiva. PCT: procalcitonina. IL-6: interleucina-6. MR-proAD: región media de proadrenomedulina. N: número de episodios. RIQ: rango intercuartil. IB: infección bacteriana. INB: infección no bacteriana. SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. (Kruskal-Wallis).



En último lugar, se quiso relacionar el valor de los BMs en el primer control analítico según la cifra de neutrófilos clasificada en tres grupos: $< 500/\mu\text{L}$, $500-1.500/\mu\text{L}$ y $> 1.500/\mu\text{L}$. Tal y como se muestra en la Tabla XXV, ninguno de ellos mostró significación estadística.

Tabla XXV. Relación entre la cifra de neutrófilos y el valor de los biomarcadores en el control analítico inicial

BMs (Inicial)	Cifra neutrófilos	N	Mediana	RIQ	Valor p
PCR (mg/dL)	$> 1.500/\mu\text{L}$	83	1,4	3,20	0,373
	$500-1.500/\mu\text{L}$	7	2,6	5,20	
	$< 500/\mu\text{L}$	37	1,9	4,40	
PCT (ng/mL)	$> 1.500/\mu\text{L}$	83	0,12	0,13	0,067
	$500-1.500/\mu\text{L}$	7	0,20	0,13	
	$< 500/\mu\text{L}$	37	0,15	0,15	
IL-6 (pg/mL)	$> 1.500/\mu\text{L}$	46	59,5	85,5	0,411
	$500-1.500/\mu\text{L}$	6	41,5	105,25	
	$< 500/\mu\text{L}$	30	64	60	
MR-proADM (nmol/L)	$> 1.500/\mu\text{L}$	40	0,48	0,22	0,252
	$500-1.500/\mu\text{L}$	5	0,52	0,18	
	$< 500/\mu\text{L}$	23	0,46	0,13	

BMs: biomarcadores. PCR : proteína C reactiva. PCT: procalcitonina. IL-6: interleucina-6. MR-proAD: región media de proadrenomedulina. N: número de episodios. RIQ: rango intercuartil. IB: infección bacteriana. INB: infección no bacteriana. SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. (Kruskal-Wallis).



2.2. RELACIÓN ENTRE LOS CUATRO BIOMARCADORES

En la Tabla XXVI se muestra la correlación entre los 4 BMs. En todas, excepto en la realizada para la PCR-MR-proADM, el valor de p fue $< 0,05$.

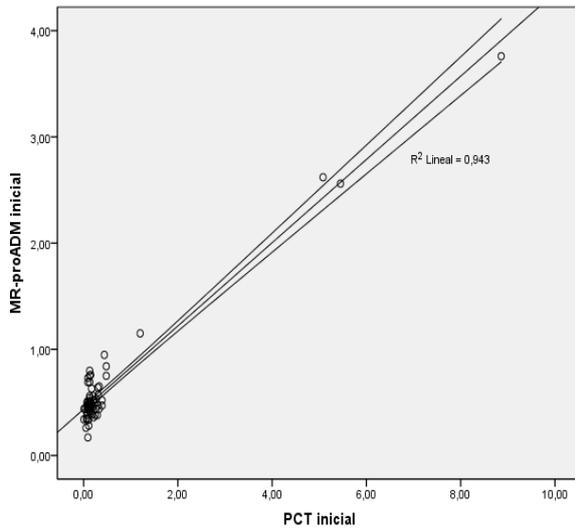
Tabla XXVI. Correlación de la proteína C reactiva, procalcitonina, interleucina-6 y región media de la proadrenomedulina al inicio del episodio febril

Analítica inicial	PCR (Valor p)	PCT (Valor p)	IL-6 (Valor p)	MR-proADM (Valor p)
PCR	-	< 0,001	0,043	0,261
PCT	< 0,001	-	0,045	< 0,001
IL-6	0,043	0,045	-	< 0,001
MR-proADM	0,261	< 0,001	< 0,001	-

PCR: proteína C reactiva. PCT: procalcitonina. IL-6: interleucina 6. MR-proADM: región media de la proadrenomedulina.



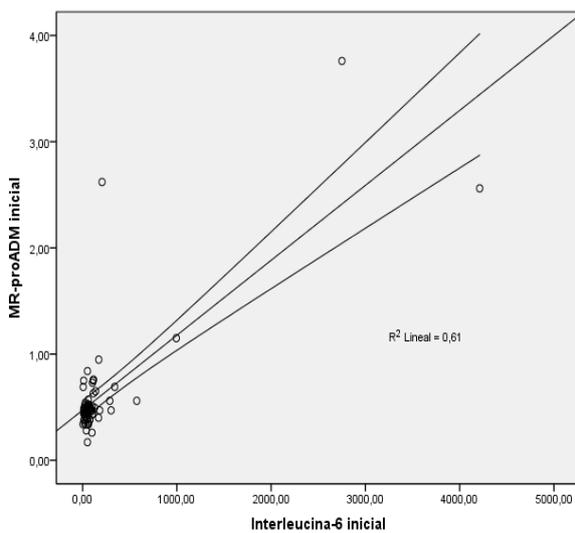
En la Figura 21, se presenta la regresión lineal entre los valores de la MR-proADM y los valores de la PCT en el control analítico inicial ($R^2= 0,943$).



MR-proADM: región media de la proadrenomedulina.
PCT: procalcitonina.

Figura 21. Relación mediante regresión lineal de los valores de la región media de la proadrenomedulina y la procalcitonina al diagnóstico del episodio febril
($MR-proADM= 0,436 + 0,392 \times PCT$)

En la Figura 22, se muestra la regresión lineal entre los valores de la MR-proADM y la IL-6 ($R^2= 0,61$).

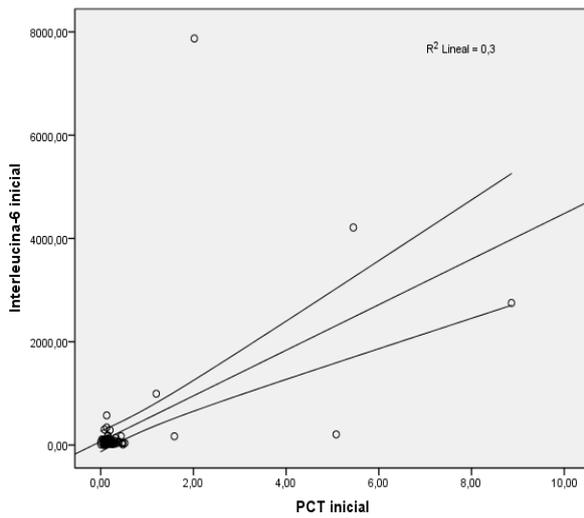


MR-proADM: región media de la proadrenomedulina. IL-6: interleucina 6.

Figura 22. Relación mediante regresión lineal de los valores de la región media de la proadrenomedulina y la interleucina-6 al diagnóstico del episodio febril
($MR-proADM= 0,472 + 0,001 \times IL-6$)



En la Figura 23, se muestra la regresión lineal entre los valores de la PCT y la IL-6 ($R^2=0,3$).

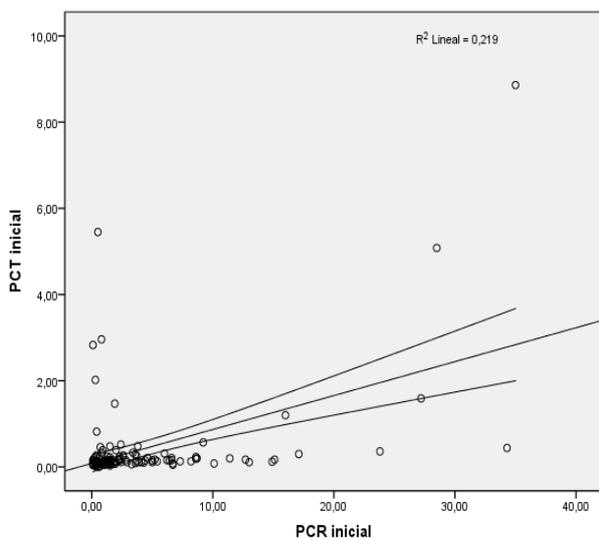


PCT: procalcitonina. IL-6: interleucina-6.

Figura 23. Relación mediante regresión lineal de los valores de la interleucina-6 y la procalcitonina al diagnóstico del episodio febril

$$(IL-6 = 69,441 + 441,414 \times PCT)$$

En la Figura 24, se muestra la regresión lineal entre los valores de la PCT y la PCR ($R^2=0,219$).



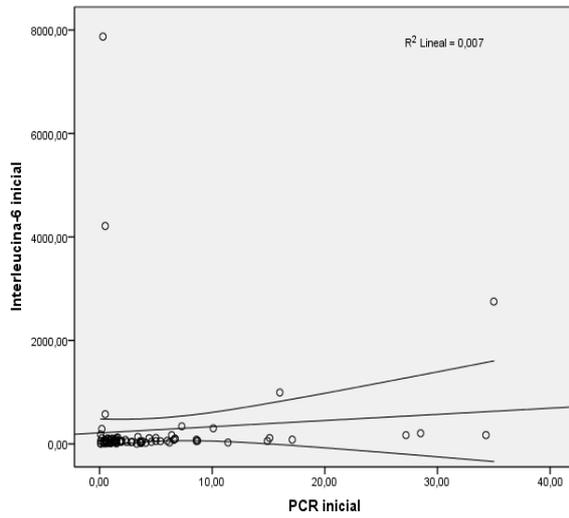
PCT: procalcitonina. PCR: proteína C reactiva.

Figura 24. Relación mediante regresión lineal de los valores de la procalcitonina y la proteína C reactiva al diagnóstico del episodio febril

$$(PCT = 0,084 + 0,079 \times PCR)$$



En último lugar, en la Figura 25, se muestra la regresión lineal entre los valores de la IL-6 y la PCR ($R^2= 0,007$).



PCR: proteína C reactiva. IL-6: interleucina 6.

Figura 25. Relación mediante regresión lineal de los valores de la interleucina-6 y la proteína C reactiva al diagnóstico del episodio febril

$$(PCT= 0,084 + 0,079 \times PCR)$$



2.3. PUNTOS DE CORTE DE LOS BIOMARCADORES Y DIAGNÓSTICO FINAL

2.3.1. Datos del primer control analítico

La PCT > 0,5 ng/mL y la IL-6 > 85 pg/mL presentaron asociación estadísticamente significativa con el diagnóstico de SRIS, datos reflejados en la Tabla XXVII.

Tabla XXVII. Análisis de los episodios clasificados según el punto de corte establecido para los cuatro biomarcadores y el diagnóstico final del episodio en el primer control analítico

Analítica inicial	IB	INB	SRIS	Valor p
PCR > 4 mg/dL/ ≤ 4 mg/dL	9/25	22/63	3/5	0,796
PCT > 0,5 ng/mL/ ≤ 0,5 ng/mL	3/31	5/80	4/4*	0,003
IL-6 > 85 pg/mL/ ≤ 85 pg/mL	10/11	12/42**	5/2	0,007
MR-proADM > 0,5 nmol/L/ ≤ 0,5 nmol/L	8/11	14/30	4/1	0,115

PCR: proteína C reactiva. PCT: procalcitonina. IL-6: interleucina-6. MR-proADM: región media de la proadrenomedulina. IB: infección bacteriana. INB: infección no bacteriana. SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

(*respecto a SRIS-IB y SRIS-INB, tras realizar el primer análisis en conjunto y el segundo por parejas con chi-cuadrado).

(**respecto a INB-IB E INB-SRIS, tras realizar el primer análisis en conjunto y el segundo por parejas con chi-cuadrado).



2.3.2. Datos analíticos 12-24 horas

En el control analítico de las 12-24 horas, no hubo asociaciones estadísticamente significativas con ninguno de los 4 BMs (Tabla XXVIII).

Tabla XXVIII. Análisis de los episodios clasificados según el punto de corte establecido para los cuatro biomarcadores y el diagnóstico final del episodio en el control de las 12-24 horas

Analítica 12-24 horas	IB	INB	SRIS	Valor p
PCR > 4 mg/dL/ ≤ 4 mg/dL	11/11	22/21	2/2	1
PCT > 0,5 ng/mL/ ≤ 0,5 ng/mL	8/14	10/33	2/2	0,267
IL-6 > 85 pg/mL/ ≤ 85 pg/mL	5/7	4/28	0/4	0,087
MR-proADM > 0,5 nmol/L/ ≤ 0,5 nmol/L	3/5	7/14	2/1	0,631

PCR: proteína C reactiva. PCT: procalcitonina. IL-6: interleucina-6. MR-proADM: región media de la proadrenomedulina. IB: infección bacteriana. INB: infección no bacteriana. SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. (Chi-cuadrado).



2.3.3. Datos analíticos 25-48 horas

Ninguno de los puntos de corte de BMs mostró asociación con el diagnóstico final en el tercer control analítico obtenido (Tabla XXIX).

Tabla XXIX. Análisis de los episodios clasificados según el punto de corte establecido para los cuatro biomarcadores y el diagnóstico final del episodio en el control de las 25-48 horas

Analítica 25-48 horas	IB	INB	SRIS	Valor p
PCR > 4 mg/dL/ ≤ 4 mg/dL	14/5	21/18	2/2	0,343
PCT > 0,5 ng/mL/ ≤ 0,5 ng/mL	7/12	11/27	2/2	0,615
IL-6 > 85 pg/mL/ ≤ 85 pg/mL	3/9	1/25	0/2	0,175
MR-proADM > 0,5 nmol/L/ ≤ 0,5 nmol/L	1/4	5/7	1/0	0,295

PCR: proteína C reactiva. PCT: procalcitonina. IL-6: interleucina-6. MR-proADM: región media de la proadrenomedulina. IB: infección bacteriana. INB: infección no bacteriana. SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. (Chi-cuadrado).



2.3.4. Datos analíticos 49-72 horas

En este control, no se encontró asociación para ninguno de los 4 BMs (Tabla XXX).

Tabla XXX. Análisis de los episodios clasificados según el punto de corte establecido para los cuatro biomarcadores y el diagnóstico final del episodio en el control de las 48-72 horas

Analítica 49-72 horas	IB	INB	SRIS	Valor p
PCR > 4 mg/dL/ ≤ 4 mg/dL	10/11	9/10	0/0	1
PCT > 0,5 ng/mL/ ≤ 0,5 ng/mL	5/16	3/16	0/0	0,698
IL-6 > 85 pg/mL/ ≤ 85 pg/mL	0/9	12/0	0/0	-
MR-proADM > 0,5 nmol/L/ ≤ 0,5 nmol/L	0/4	1/3	0/0	1

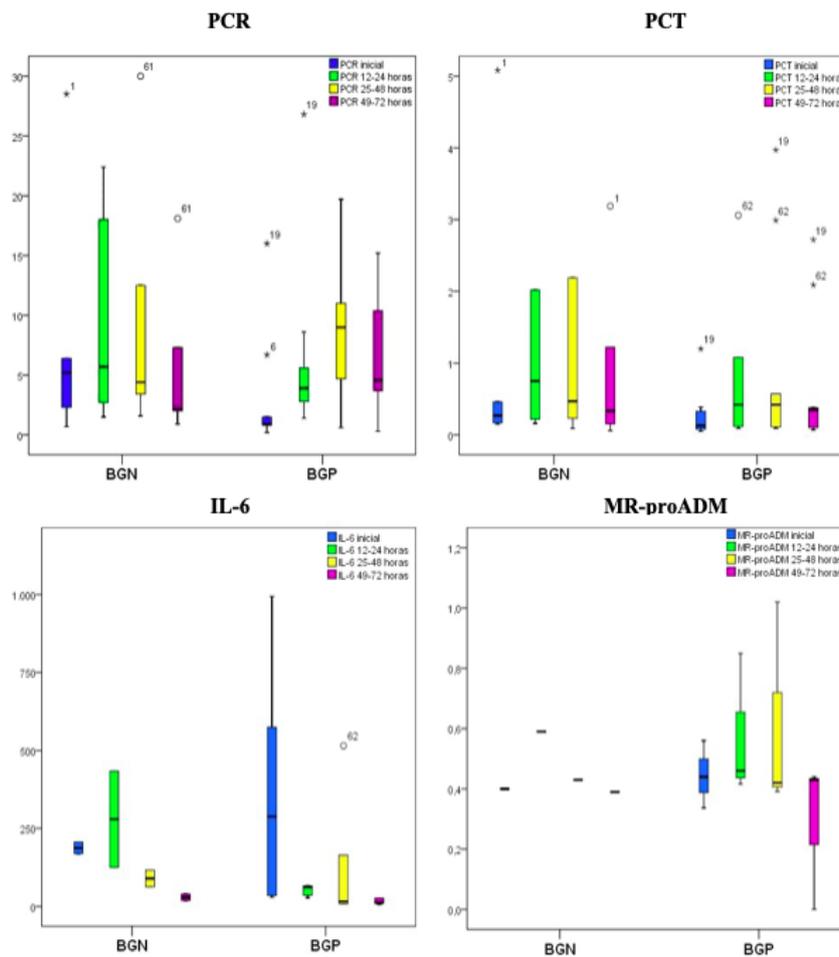
PCR: proteína C reactiva. PCT: procalcitonina. IL-6: interleucina-6. MR-proADM: región media de la proadrenomedulina. IB: infección bacteriana. INB: infección no bacteriana. SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. (Chi-cuadrado).



2.4. BIOMARCADORES Y TIPO DE INFECCIÓN BACTERIANA

Para realizar este análisis se eliminó un episodio catalogado de neumonía por clínica e imagen. En total, la muestra analizada fue de 37 episodios divididos en 15 episodios causados por BGN y 19 por BGP.

En la Figura 26 se muestran los valores de los BMs en los cuatro momentos del estudio. No se observaron diferencias entre BGN y BGP en los valores de BMs.



PCR: proteína C reactiva. PCT: procalcitonina. IL-6: interleucina 6. MR-proADM: región media de la proadrenomedulina

Figura 26. Valor (mediana) de los cuatro biomarcadores en sus cuatro puntos analíticos según infección por bacilo gram negativo y bacilo gram positivo



En cuanto al análisis por puntos de corte, se muestra en la Tabla XXXI. No se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa entre el punto de corte de los diferentes BMs y el diagnóstico de BGN ó BGP.

Tabla XXXI. Relación infección por bacilo gram negativo/positivo y punto de corte de los biomarcadores en el primer y segundo control analítico

BMs (Inicial)	INFECCIÓN	N	Valor p
PCR > 4 mg/dL/total	BGN	5/14	0,442
	BGP	4/19	
PCT > 0,5 ng/mL/total	BGN	1/13	1
	BGP	2/19	
IL-6 > 85 pg/mL/total	BGN	2/6	0,635
	BGP	8/15	
MR-proADM > 0,5 nmol/L/total	BGN	2/6	1
	BGP	6/13	
BMs (12-24 horas)			
PCR > 4 mg/dL/total	BGN	6/10	0,670
	BGP	5/12	
PCT > 0,5 ng/mL/total	BGN	3/10	0,675
	BGP	5/12	
IL-6 > 85 pg/mL/total	BGN	3/4	0,222
	BGP	2/8	
MR-proADM > 0,5 nmol/L/total	BGN	2/2	0,107
	BGP	1/6	

BMs: biomarcadores. PCR : proteína C reactiva. PCT: procalcitonina. IL-6: interleucina-6. MR-proAD: región media de proadrenomedulina. BGN: bacilo gram negativo. BGP: bacilo gram positivo. N: número de episodios. RIQ: rango intercuartil. (Chi-cuadrado).



2.5 BIOMARCADORES Y SU RELACIÓN CON DIFERENTES VARIABLES

En último lugar, se relacionaron los BMs con el tipo de tumor, la presencia de foco y comorbilidades, el estado de la enfermedad (controlada o no) y el tratamiento administrado (Tabla XXXII).

Tabla XXXII. Relación entre el valor de los biomarcadores en el control analítico inicial y la presencia o no de comorbilidades, enfermedad controlada o no y tipo de tratamiento

BMs	PCR		PCT		IL-6		MR-proADM	
	mediana (RIQ)	p	mediana (RIQ)	p	mediana (RIQ)	p	mediana (RIQ)	p
Sí Foco	1,2 (2,15)	0,034	0,12 (0,12)	0,081	64 (89,0)	0,805	0,49 (0,19)	0,609
No foco	1,9 (4,75)		0,15 (0,16)		57 (64,0)		0,47 (0,15)	
Tumor sólido/LH	2,1 (5,9)	0,002	0,13 (0,14)	0,686	59,5 (72,0)	0,377	0,47 (0,10)	0,111
LLA/LMA/LNH	1,3 (1,9)		0,13 (0,16)		57,5 (90,5)		0,66 (0,33)	
Sí comorbilidades/	1,50 (3,2)	0,899	0,15 (0,16)	0,116	52,00 (81,0)	0,170	0,47 (0,18)	0,678
No comorbilidades	1,50 (4,4)		0,12 (0,11)		64,00 (57,0)		0,48 (0,12)	
Controlada/	1,4 (3,0)	< 0,001	0,13 (0,11)	0,059	57 (73,0)	0,160	0,47 (0,13)	0,288
No controlada	6,3 (19,6)		0,21 (0,29)		78 (115,0)		0,51 (0,36)	
Tratamiento:								
Tumor sólido/LH	2,1 (5,9)		0,13 (0,14)		59,0 (72,0)		0,47 (0,10)	
TMO	1,2 (2,1)	0,018	0,13 (0,33)	0,945	19,0 (4,206)	0,705	0,75 (0,45)	0,441
Ind. LLA/LMA/LNH	1,4 (3,7)		0,15 (0,12)		77,5 (97,0)		0,55 (-)	
Mant. LLA/LMA/LNH	1,2 (1,9)		0,13 (0,18)		38,0 (-)		-	

RIQ: rango intercuartil. PCR : proteína C reactiva. PCT: procalcitonina. IL-6: interleucina-6. MR-proAD: región media de proadrenomedulina. LH: linfoma Hodgkin. TMO: trasplante médula ósea. Ind. LLA/LMA/LNH: inducción leucemia linfoblástica aguda. /leucemia mieloblástica aguda/linfoma no Hodgkin. Mant. LLA/LMA/LNH: mantenimiento leucemia linfoblástica aguda. /leucemia mieloblástica aguda/linfoma no Hodgkin. (U de Mann-Whitney).



El valor medio de la PCR en aquellos episodios con neutrófilos $\geq 500/\mu$ fue de 4,3 mg/dL (mediana 1,5 mg/dL) frente a 3,27 mg/dL (mediana 1,9 mg/dL) en aquellos con $< 500/\mu$ L. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,278$).

Se realizó el análisis multivariante con los valores de la PCR como variable dependiente y la cifra de neutrófilos $<500/\mu$ L, el tipo de tumor y la situación de la enfermedad (controlada/no controlada) como variables independientes. Las dos últimas variables se relacionaron de forma estadísticamente estadística (ambas con $p < 0,002$) mientras que la cifra de neutrófilos, no.

El valor de la PCT en el estudio de enfermedad controlada/no controlada presentó valores cercanos a la significación estadística, incluso cuando se analizó sólo al grupo de tumores sólidos/LH clasificados como enfermedad controlada/no controlada ($p=0,052$). Sin embargo, no se mostró más elevada en aquellos episodios con enfermedad no controlada con neutropenia $<500/\mu$ L ($p=0,139$) ni con cifra de neutrófilos $>1.500/\mu$ L ($p=0,187$).



3. RELACIÓN DE LAS VARIABLES CON LA LOCALIZACIÓN DEL PACIENTE

3.1. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS Y ANALÍTICOS

Se analizaron los datos de cada uno de los episodios que acudieron desde su domicilio frente a aquellos que se encontraban ingresados. El 71,4% de estos últimos se encontraban hospitalizados debido a la administración de tratamiento quimioterápico. El resto, 5 precisaron ingreso por mal control del dolor, 2 por cuadro de vómitos, 1 por sangrado abundante y dos por mal estado general en el contexto de aplasia medular post-tratamiento. El 76,1% de los episodios febriles iniciados en domicilio con LLA/LMA/LNH ó TMO se encontraban en fase de mantenimiento/toma de inmunosupresores orales.

Existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al número de horas de fiebre transcurridas antes de recibir asistencia médica (asistencia más rápida en ingresados) y asociación estadísticamente significativa con la existencia o no de enfermedad controlada (más número de episodios con enfermedad no controlada en aquellos ingresados). Estos datos se reflejan en la Tabla XXXIII.

Tabla XXXIII. Comparación de los episodios según su localización al inicio del cuadro febril

Lugar de origen	DOMICILIO (n=99)	HOSPITAL (n=35)	Valor p
Edad episodio (mediana y RIQ)	7,0 (8,0)	9,8 (12,7)	0,731
Tumor sólido/LH	57 (77%)	17 (23%)	0,357
Horas de fiebre (mediana y RIQ)	2,0 (7)	0,0 (0)	< 0,001
Enfermedad controlada	89 (78,7%)	24 (21,6%)	0,003
Sí comorbilidades	59 (68,6%)	27 (31,3%)	0,630

N: número. RIQ: rango intercuartil. IC: intervalo de confianza. LH:linfoma Hodgkin. (Chi-cuadrado).



Se analizó la relación entre el lugar de origen del episodio y los valores de hemograma y BMs. Todos los valores del hemograma presentaron valores menores en aquellos que se encontraban ingresados (Tabla XXXIV).

Tabla XXXIV. Comparación de los datos de hemograma y biomarcadores al inicio del episodio febril según la localización de los pacientes

Lugar de origen	DOMICILIO (n=99)	HOSPITAL (n=35)	Valor p
Hemograma inicial (mediana y RIQ):			
Leucocitos (mm/μL)	4.600 (5.960)	1.580 (4.277)	0,001
Neutrófilos (mm/μL)	2980 (5.590)	420 (2.685)	0,001
Linfocitos (mm/μL)	900 (1.355)	460 (720)	< 0,001
Monocitos (mm/μL)	490 (680)	75 (722)	0,002
Hemoglobina (gr/dL)	10,9 (2,6)	9,2 (2,1)	< 0,001
Plaquetas (mm/μL)	161.000 (174.000)	50.500 (129.750)	< 0,001
Marcadores iniciales (mediana y RIQ):			
PCR (mg/dL)	1,5 (3,7)	1,5 (4,05)	0,968
PCT (ng/mL)	0,13 (0,12)	0,15 (0,23)	0,451
IL-6 (pg/mL)	60 (72)	58,5 (85,5)	0,811
MR-proADM (nmol/L)	0,48 (0,11)	0,47 (0,23)	0,891
Infección bacteriana, n (%)			
Infección bacteriana, n (%)	25 (25,2%)	13 (37,1%)	0,180
Infección no bacteriana, n (%)			
Infección no bacteriana, n (%)	68 (68,6%)	20 (57,1%)	0,142
SRIS, n (%)			
SRIS, n (%)	6 (6,06%)	2 (5,7%)	0,941

N: número de muestras. RIQ: rango intercuartil. PCR: proteína C reactiva. PCT: procalcitonina. IL-6: interleucina-6. MR-proADM: región media de la proadrenomedulina. UCIP; unidad de cuidados intensivos pediátricos. (U de Mann-Whitney).

No se hallaron diferencias entre los 4 BMs según los puntos de corte establecidos en nuestro estudio y la procedencia de los episodios.



3.2. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS Y ANALÍTICOS DE LOS EPISODIOS SEGÚN EL LUGAR DE DESTINO

En la Tabla XXXV, se muestran los datos del hemograma y de los BMs según el lugar donde finalizaron el mismo. Todos estos valores, a excepción de la MR-proADM, pudieron ser visualizados y tomados en consideración para toma de decisiones en cada episodio febril.

Las muestras obtenidas para el análisis de la MR-proADM fueron congeladas y procesadas por el laboratorio “*a posterior*”. Al comparar los valores de este BM entre ambos grupos, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,803$).

En cuanto a la relación del destino final con el diagnóstico, se halló asociación estadísticamente significativa entre destino hospital e IB y entre destino domicilio e INB.



Tabla XXXV. Comparación de los datos analíticos (hemograma y biomarcadores) según el destino final

Destino final	DOMICILIO (n=42)	HOSPITAL (n=92)	Valor p
Hemograma inicial (mediana y RIQ):			
Leucocitos (mm/μL)	7.055 (5.535)	2.610 (4.630)	< 0,001
Neutrófilos (mm/μL)	5.000 (5.075)	940 (3.260)	< 0,001
Linfocitos (mm/μL)	900 (1.355)	330 (750)	< 0,001
Monocitos (mm/μL)	730 (530)	210 (660)	< 0,001
Hemoglobina (gr/dL)	11,3 (2,0)	9,8 (2,6)	< 0,001
Plaquetas (mm/μL)	209.500 (118.250)	93.000 (137.000)	< 0,001
Marcadores iniciales (mediana y RIQ):			
PCR (mg/dL)	1,1 (1,8)	1,9 (4,9)	0,046
PCT (ng/mL)	0,11 (0,08)	0,15 (0,19)	0,003
IL-6 (pg/mL)	44,5 (55,0)	63,0 (79)	0,044
MR-proADM (nmol/L)	0,46 (0,21)	0,48 (0,14)	0,803*
Infección bacteriana, n (%)			
Infección bacteriana, n (%)	5 (11,9%)	33 (35,8%)	0,004
Infección no bacteriana, n (%)			
Infección no bacteriana, n (%)	34 (80,9%)	54 (58,6%)	0,007
SRIS, n (%)			
SRIS, n (%)	3 (7,1%)	5 (5,4%)	0,705

RIQ: rango intercuartil. PCR: proteína C reactiva. PCT: procalcitonina. IL-6: interleucina-6. MR-proADM: región media de la proadrenomedulina. UCIP; unidad de cuidados intensivos pediátricos. (U de Mann-Whitney).

*No diferencias estadísticamente significativas en el valor de la MR-proADM entre aquellos que finalizaron el episodio en domicilio vs. Hospitalizados.



Todos los episodios ya hospitalizados, finalizaron el episodio en el hospital. De los 99 episodios que acudieron desde su domicilio, 57 (57,7%) ingresaron. Se observó que este grupo presentaba menor recuento de todos los valores del hemograma y mayor nivel de los BMs, a excepción de la MR-proADM (Tabla XXXVI).

Tabla XXXVI. Comparación de los datos de hemograma y biomarcadores de los episodios que procedían de su domicilio según lugar de destino

Destino final (Grupo inicio domicilio)	DOMICILIO (n=42)	HOSPITAL (n=57)	Valor p
Recuentos sanguíneos (mediana y RIQ)			
Leucocitos (mm/μL)	7.055 (5.535)	2.670 (5.750)	< 0.001
Neutrófilos (mm/μL)	5.000 (5.075)	1.490 (4.820)	< 0.001
Linfocitos (mm/μL)	900 (1.355)	520 (785)	< 0.001
Monocitos (mm/μL)	730 (530)	290 (600)	< 0.001
Hemoglobina (gr/dL)	11,3 (2,05)	10 (2,65)	< 0.001
Plaquetas (mm/μL)	209.500 (118.250)	106.000 (144.000)	< 0.001
Biomarcadores (mediana y RIQ)			
PCR (mg/dL)	1.1 (1.88)	2.15 (5.53)	0.028
PCT (ng/mL)	0.11 (0.08)	0.15 (0.15)	0.003
IL-6 (pg/mL)	44.5 (55.0)	65.5 (84.75)	0.016
MR-proADM (nmol/L)	0.46 (0.21)	0.48 (0.11)	0.794
Infección bacteriana, n (%)			
Infección bacteriana, n (%)	5 (11.9%)	20 (35%)	0.009
Infección no bacteriana, n (%)			
Infección no bacteriana, n (%)	34 (80.9%)	34 (59.6%)	0.018
SRIS, n (%)			
SRIS, n (%)	3 (7.1%)	3 (5.2%)	0.754
Tratamiento con antibióticos			
Tratamiento con antibióticos	23 (54.7%)	57 (100%)	< 0.001

RIQ: rango intercuartil. PCR: proteína C reactiva. PCT: procalcitonina. IL-6: interleucina-6. MR-proADM: región media de la proadrenomedulina. UCIP; unidad de cuidados intensivos pediátricos. (U de Mann-Whitney).



El diagnóstico de IB fue más frecuente en el grupo de pacientes ingresados ($p=0,009$) mientras que el diagnóstico de INB fue más frecuente en los que regresaron a su domicilio ($p=0,018$). También se encontró una asociación estadísticamente significativa entre aquellos hospitalizados y la toma de antibióticos.

Todos los episodios que finalizaron su episodio en el hospital (92) recibieron antibiótico intravenoso, desapareciendo la fiebre dentro de las primeras 72 horas sin requerir cambio de antibioterapia. De los 42 episodios que fueron dados de alta, 23 (54,7%) recibieron antibiótico oral y el resto no recibieron antibiótico. No hubo ningún alta a domicilio de episodios iniciados en el hospital.

Cinco episodios con IB fueron dados de alta a domicilio. En cuanto a los valores analíticos, ninguno presentó ni neutropenia ni valores de los 4 BMs elevados por encima del punto de corte establecido en el estudio (excepto un caso que presentó una PCR de 11,4 mg/dL pero con foco claro respiratorio). Ninguno de ellos reacudió al Hospital por persistencia de la sintomatología. Todos ellos menos un caso recibió antibiótico para domicilio. En los tres episodios que reacudieron al Hospital, se repitieron las pruebas analíticas con cifra de neutrófilos $> 1.500 \text{ mm}^3$ y PCR $< 4 \text{ mg/dL}$ y PCT $< 0,5 \text{ ng/mL}$. En ninguno de ellos se obtuvo el valor de la IL-6 y de la MR-proADM.



4. ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN BACTERIANA

Distintos factores pueden predisponer al desarrollo de una IB. Aunque la neutropenia es por sí misma el principal factor de riesgo, existen otros factores como temperatura $\geq 39^{\circ}\text{C}$, TAS y TAD disminuidas y taquicardia, que se pueden considerar a la hora de valorar al paciente oncológico con fiebre⁸⁹. A continuación, se analizan dichos factores a fin de relacionarlos con el diagnóstico final y el valor de los diferentes BMs.

4.1. CONSTANTES VITALES AL INICIO DEL CUADRO

4.1.1. Fiebre

4.1.1.1. Relación con el diagnóstico final

La fiebre, considerada como $\geq 38^{\circ}\text{C}$, se halló en el 60,4% de los episodios como único síntoma presente. Nueve episodios (6,8%) presentaron una temperatura $\geq 39^{\circ}\text{C}$, encontrándose en 5 casos una IB (12,2% del total de ellas).

En la Tabla XXXVII se muestran los episodios febriles según la temperatura corporal al inicio del cuadro. No se encontró asociación entre la temperatura $\geq 39^{\circ}\text{C}$ y el diagnóstico final. ($p=0,199$). Tampoco cuando los episodios se clasificaron en IB vs. resto ($p=0,117$) y SRIS vs. resto ($p=1$).

Tabla XXXVII. Relación de los episodios según el rango de la temperatura $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ó $< 39^{\circ}\text{C}$ y el diagnóstico final

	IB	INB	SRIS	TOTAL
$<39^{\circ}\text{C}$	33 (44,4%)	84 (95,4%)	8 (100%)	125 (40,6%)
$\geq 39^{\circ}\text{C}$	5 (55,5%)	4 (4,5%)	0 (0%)	9 (6,7%)
TOTAL	38 (100%)	88 (100%)	8 (100%)	134 (100%)

IB: infección bacteriana. INB: infección no bacteriana. SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. (Chi-cuadrado, $p=0,199$).



4.1.2. Tensión arterial sistólica y diastólica menor del percentil veinticinco.

4.1.2.1. Relación TAS/TAD y diagnóstico final

Aquellos episodios que presentaban un percentil de TAS < p25 como de TAD <p25 en la exploración inicial, mostraron una mayor probabilidad de presentar como diagnóstico final IB ó SRIS. Estos datos se muestran en las Tablas XXXVIII y XXXIX.

Tabla XXXVIII. Relación entre tensión arterial sistólica menor del percentil veinticinco y diagnóstico final del episodio

	IB	INB	SRIS	TOTAL
TAS < p25	12 (36,3%)	7 (12,5%) *	4 (57,1%)	23 (24%)
TAS ≥ p25	21 (63,6%)	49 (87,5%)	3 (42,8%)	73 (76%)
TOTAL	33 (100%)	56 (100%)	7 (100%)	96 (100%)

TAS <p25: tensión arterial sistólica menor del percentil veinticinco. TAD <p25: tensión arterial diastólica menor del percentil veinticinco. IB: infección bacteriana. INB: infección no bacteriana. SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

(*p< 0,05 respecto a INB-IB e INB-SRIS, tras realizar el primer análisis en conjunto y el segundo por parejas con chi-cuadrado).

Tabla XXXIX. Relación entre tensión arterial diastólica menor del percentil veinticinco y diagnóstico final del episodio

	IB	INB	SRIS	TOTAL
TAD < p25	14 (42,4%)	5 (8,9%) *	3 (42,8%)	22 (23%)
TAD ≥ p25	19 (57,5%)	51 (91,1%)	4 (57,1%)	74 (77%)
TOTAL	33 (100%)	56 (100%)	7 (100%)	96 (100%)

TAS <p25: tensión arterial sistólica menor del percentil veinticinco. TAD <p25: tensión arterial diastólica menor del percentil veinticinco. IB: infección bacteriana. INB: infección no bacteriana. SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

(*p< 0,05 respecto a INB-IB e INB-SRIS, tras realizar el primer análisis en conjunto y el segundo por parejas con chi-cuadrado).



Tras excluir los episodios de SRIS, ambas mediciones siguieron presentando asociación estadísticamente significativa con el diagnóstico de IB ($p=0,008$ para TAS $< p25$ y $p < 0,001$ para TAD $< p25$). Se obtuvo una OR para la TAS $< p25$ de 4,16 (IC 95% 2,47-7,01) en relación con presentar una IB. Para la TAD $< p25$, la OR fue de 7,81 (IC 95% 4,27-14,28).

Tanto la TAS $< p25$ como la TAD $< p25$ presentaron un alta E con una baja S, datos que se muestra en la Tabla XL.

Tabla XL. Capacidad de las tensiones arteriales menores del percentil 25 para detectar infección bacteriana

	S (IC 95%)	E (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)	RVP (IC 95%)	RVN (IC 95%)
TAS $< p25$	36,3% (19,9-52,7)	87,5% (78,8-96,1)	63,1% (41,4-84,8)	70% (59,2-80,7)	2,90 (1,2-6,6)	0,72 (0,5-0,9)
TAD $< p25$	42,4% (25,5-59,2)	91,0% (83,6-98,5)	73,6% (53,8-93,4)	72,8% (62,4-83,2)	4,75 (1,8-11,9)	0,63 (0,4-0,8)

TAS $< p25$: tensión arterial sistólica menor del percentil 25. TAD $< p25$: tensión arterial diastólica menor del percentil 25. S: sensibilidad. E: especificidad. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo. P: prevalencia. RVP: razón de verosimilitud positiva. RVN: razón de verosimilitud negativa. IC: intervalo de confianza.



4.1.3. Presencia de taquicardia

4.1.3.1. Relación entre taquicardia y diagnóstico final

Se dividió a los 98 episodios con FC inicial registrada según el diagnóstico final (Tabla XLI). No se halló asociación entre presentar una FC mayor del rango de la normalidad por edad y el diagnóstico final ($p=0,087$). Tampoco cuando se excluyeron los 8 episodios de SRIS ($p=0,140$).

Tabla XLI. Relación del tipo de infección y la presencia de taquicardia

	IB	INB	SRIS	TOTAL
RANGO NORMAL FC	18 (52,9%)	39 (68,4%)	2 (28,5%)	59 (60,2%)
> RANGO NORMAL FC	16 (47,1%)	18 (31,5%)	5 (71,4%)	39 (39,7%)
TOTAL	34 (100%)	57 (100%)	7 (100%)	98 (100%)

FC: frecuencia cardiaca. IB: infección bacteriana. INB: infección no bacteriana. SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. (Chi-cuadrado, $p=0,087$).



4.1.4. Relación entre los factores de riesgo y el diagnóstico final

Se realizó un análisis de los 4 factores (TAS y TAD < p25, taquicardia y temperatura $\geq 39^{\circ}\text{C}$) según el diagnóstico final (tabla XLII). Se observó que, a mayor número de factores, la probabilidad de presentar una INB disminuía.

Tabla XLII. Número de factores de riesgo (TAS y TAD < p25, FC y temperatura $\geq 39^{\circ}\text{C}$) y porcentajes de riesgo según diagnóstico final

	IB	INB	SRIS	TOTAL
0	9 (27,3%)	31 (56,4%)	0 (0%)	42,1 %
1	8 (24,2%)	17 (30,9%)	3 (42,9%)	29,5 %
2	10 (30,3%)	7 (12,3%)	3 (42,9%)	21,1 %
3	5 (15,2%)	0 (0%)	1 (14,3%)	6,3 %
4	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	1,1 %
TOTAL	100 %	100 %	95 (100%)	100 %

IB: infección bacteriana. INB: infección no bacteriana. SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.



En el estudio multivariante con los 4 factores de riesgo descritos y teniendo como variable dependiente el diagnóstico final de IB, la variable TAD < p25 presentó asociación estadísticamente significativa con IB. El valor de la OR fue de 7,37(Tabla XLIII).

Tabla XLIII. Relación de la tensión arterial, frecuencia cardiaca y temperatura con el diagnóstico final de infección bacteriana

	OR (exponente beta)	IC 95%	Valor p
FC	2,01	0,74-5,45	0,166
TAS < p25	1,06	0,22-4,98	0,939
TAD < p25	7,37	1,55-34,95	0,012
Temperatura \geq 39°C	4,48	0,71-28,13	0,109

FC: frecuencia cardiaca. TAS <p25: tensión arterial sistólica menor del percentil 25. TAD <p25: tensión arterial diastólica menor del percentil 25. IC: intervalo de confianza. (Estudio multivariante con variable dependiente de IB, donde factor de riesgo TAD < p25 presenta p=0,012).



4.2. EDAD DEL PACIENTE, NEUTROPENIA ESPERADA > 7 DÍAS E INTERVALO DE TIEMPO TRANSCURRIDO ENTRE LA ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR Y EL EPISODIO FEBRIL < 7 DÍAS

En la literatura se describe una mayor probabilidad de IB en aquellos individuos menores de 1 año y mayores de 12 años. En nuestra serie, una paciente fue diagnosticada de su enfermedad con menos de 12 meses. En el momento del episodio febril, presentaba 13 meses de vida, siendo diagnosticada de IB.

Los pacientes con edad mayor de 12 años presentaron 39 episodios lo que supuso el 29% del total de los episodios. Para este grupo no se objetivó una asociación estadísticamente significativa entre mayor edad y el diagnóstico final de IB/INB/SRIS ($p=0,167$) ni para IB/INB excluyendo los episodios de SRIS ($p=0,075$).

En cuanto a la presencia de una neutropenia estimada > 7 días no se observó una asociación estadísticamente significativa con el diagnóstico final de IB ($p=0,183$) ni tampoco con los valores de los BMs. Dentro del grupo de episodios procedentes de domicilio, aquellos con neutropenia prolongada ingresaron con mayor frecuencia siendo el 14,7% dados de alta nuevamente a domicilio.

El intervalo de tiempo transcurrido entre la administración del ciclo de quimioterapia y el episodio de fiebre < de 7 días, tampoco presentó una asociación estadísticamente significativa ($p=0,110$) con el diagnóstico de IB. Sin embargo, los valores de la IL-6 y de la MR-proADM sí fueron valores más elevados (ambos $p < 0,005$) en este grupo de episodios.



4.3. DATOS ANALÍTICOS RELACIONADOS CON INFECCIÓN BACTERIANA

En último lugar, se analizaron diferentes factores analíticos relacionados con posible presencia de IB: PCR > 9 mg/dL, número de plaquetas \leq 50.000/ μ L y cifra de neutrófilos/monocitos \leq 100/ μ L. Los datos analizados se muestran en la Tabla XLIV.

Tabla XLIV. Relación factores de riesgo analíticos (proteína C reactiva > 9 mg/dL, cifra de plaquetas \leq 50.000/ μ L, neutrófilos y monocitos \leq 100/ μ L) y diagnóstico final de infección bacteriana

	S (IC 95%)	E (IC 95%)	VPP IC 95%	VPN IC 95%	RVP IC 95%	RVN IC 95%
PCR > 9 mg/dL	14,7% (2,8-26,6)	90,5% (84,3-96,7)	38,4% (12,0-64,9)	72,6% (64,1-81,1)	1,56 (0,5-4,4)	0,94 (0,7-1,1)
Plaquetas \leq 50.000/ μ L	37,8% (22,2-53,4)	77,2% (68,5-86,0)	41,1% (24,6-57,7)	74,7% (65,7-83,6)	1,66 (0,9-2,9)	0,80 (0,5-1,0)
Neutrófilos \leq 100/ μ L	45,9% (29,8-62,0)	77,7% (69,1-86,3)	45,9% (29,8-62,0)	77,7% (68,5-86,0)	2,02 (1,2-3,4)	0,7 (0,4-0,9)
Monocitos \leq 100/ μ L	45,9% (29,8-62,0)	77,7% (69,1-86,3)	45,9% (29,8-62,0)	77,7% (69,1-86,3)	2,02 (1,2-3,4)	0,7 (0,4-0,9)

PCR: proteína C reactiva. S: sensibilidad. E: especificidad. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo. P: prevalencia. RVP: razón de verosimilitud positiva. RVN: razón de verosimilitud negativa. IC: intervalo de confianza.

Se observó una asociación estadísticamente significativa para los valores, tanto de neutrófilos como de monocitos \leq 100/ μ L con el diagnóstico de IB ($p=0,009$ en ambos casos).



Se realizó el análisis en conjunto de los 4 factores analíticos (proteína C reactiva > 9 mg/dL, cifra de plaquetas \leq 50.000/ μ L, neutrófilos y monocitos \leq 100/ μ L) según el tipo de diagnóstico final, datos reflejados en la Tabla XLV. Se objetivó que, a mayor número de factores de riesgo, la probabilidad de INB disminuía.

Tabla XLV. Número de factores de riesgo analíticos (proteína C reactiva > 9 mg/dL, cifra de plaquetas \leq 50.000/ μ L, neutrófilos y monocitos \leq 100/ μ L) y porcentajes de riesgo según diagnóstico final

	IB	INB	SRIS	Porcentaje (%)
0	14 (41,2%)	53 (62,4%)	6 (75%)	57,5 %
1	5 (14,7%)	16 (18,8%)	2 (25%)	18,1 %
2	4 (11,8%)	3 (3,5%)	0 (0%)	5,5 %
3	11 (32,4%)	12 (14,1%)	0 (0%)	18,1 %
4	0 (0%)	1 (1,2%)	0 (0%)	0,8 %
TOTAL	34 (100%)	85 (100%)	8 (100%)	100 %

IB: infección bacteriana. INB: infección no bacteriana. SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.



Para el estudio multivariante se excluyeron los episodios de SRIS. No se halló asociación estadísticamente significativa para ninguno de los 4 factores de riesgo (Tabla XLVI).

Tabla XLVI. Relación de los diferentes factores de riesgo analíticos (proteína C reactiva > 9 mg/dL, cifra de plaquetas $\leq 50.000/\mu\text{L}$, neutrófilos y monocitos $\leq 100/\mu\text{L}$) con el diagnóstico de infección bacteriana/infección no bacteriana

	OR (exponente beta)	IC 95%	Valor p
PCR > 9 mg/dL	2,10	0,59-7,46	0,251
Plaquetas $\leq 50.000/\mu\text{L}$	0,46	0,10-2,04	0,309
Neutrófilos $\leq 100/\mu\text{L}$	2,94	0,58-14,88	0,193
Monocitos $\leq 100/\mu\text{L}$	2,20	0,53-9,17	0,276

PCR: proteína C reactiva. OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza.

Se quiso relacionar el valor de la PCR > 9 mg/dL con la presencia de infección documentada encontrándose una asociación estadísticamente significativa ($p=0,004$) entre ambas. Sin embargo, este BM no se relacionó con la causa de la infección (bacteria, virus ó fúngica).



Para finalizar, se exponen en la Tabla XLVII los factores de riesgo ya descritos y su relación con el lugar de origen de los episodios.

Table XLVII. Factores de riesgo de infección bacteriana y lugar de origen de los episodios

FACTORES DE RIESGO	DOMICILIO (n=99)	HOSPITAL (n=35)	Valor p
PCR > 9mg/dL/dL	11 (11,1%)	3 (8,5%)	1
Plaquetas < 50.000/ μ L	17 (17,2%)	17 (48,6%)	< 0,001
Quimioterapia-fiebre < 7 días	92 (92,9%)	31 (88,5%)	0,476
TAS < p25	14 (14,1%)	9 (25,7%)	0,760
TAD < p25	12 (12,1%)	10 (28,5%)	0,318
Edad > 12 años	25 (25,2%)	14 (40%)	0,099
Duración neutropenia > 7 días	42 (42,4%)	30 (85,7%)	< 0,001
Fiebre \geq 39°C	7 (7,07%)	2 (5,7%)	1
Neutrófilos \leq 100/ μ L	21 (21,2%)	16 (45,7%)	< 0,005
Monocitos \leq 100/ μ L	20 (20,2%)	18 (51,4%)	< 0,001
Compromiso respiratorio y/o intestinal	0	0	-

PCR: proteína C reactiva. (Chi-cuadrado).

DISCUSIÓN



1. MARCO GLOBAL

La fiebre continúa siendo uno de los problemas fundamentales en los pacientes pediátricos con cáncer puesto que supone una importante causa de morbi-mortalidad. Se estima que la tercera parte de este grupo presentará fiebre cuando su cifra de neutrófilos descienda a $< 500 \text{ mm}^3/\mu\text{L}$. Las infecciones en estos individuos se caracterizan por la escasa expresividad clínica y el poco tiempo que puede transcurrir entre el inicio de la infección y la respuesta sistémica. Por este motivo, es fundamental la obtención de herramientas que puedan predecir la evolución del cuadro e iniciar tratamiento antimicrobiano lo más precozmente posible.

Los pacientes neutropénicos no son un grupo homogéneo, sino que se pueden categorizar en diferentes grupos de riesgo atendiendo fundamentalmente al tipo de infección, la enfermedad de base y otras afecciones asociadas, así como la intensidad del tratamiento. Establecer grupos de riesgo lleva a realizar una valoración individual de cada caso concreto y con ello a determinar la terapia antimicrobiana y su lugar de administración (hospital vs. ambulatorio).

El objetivo principal de este estudio fue analizar el papel de la PCR, PCT, IL-6 y MR-proADM para predecir la evolución clínica de los pacientes pediátricos en tratamiento con cáncer que iniciaban un cuadro febril. Además, se quiso conocer las posibles diferencias de los individuos según su lugar de procedencia (domicilio vs. hospital) al inicio del cuadro febril, el comportamiento de los BMs en las infecciones bacterianas según fuera causadas por BGP ó BGN y la existencia o no de similitudes entre factores de riesgo de infección bacteriana publicados en la literatura y nuestra muestra.

De esta manera, observamos que la cinética de estos 4 BMs presentaba un comportamiento similar a la descrita en pacientes no oncológicos con una evolución favorable del cuadro febril. En nuestros pacientes con fiebre, cáncer y evolución favorable, tras un aumento inicial de BMs concordante con su cinética se producía un descenso inmediato de los mismos. También observamos que los episodios ingresados al inicio del cuadro febril,



presentaban valores más bajos del hemograma y más altos de los BMs, respecto a los episodios que no ingresaban.

En cuanto a las infecciones producidas por BGN y BGP, no pudimos encontrar diferencias entre los BMs, aunque sí que los valores de todos ellos tendieron a ser más elevados en estos últimos.

En último lugar, cuando comparamos nuestros datos con factores de riesgo reconocidos de IB, objetivamos que en nuestra muestra esta asociación también era evidente con la presencia en la exploración física de hipotensión o una cifra de neutrófilos y/o monocitos $\leq 100 /\mu\text{L}$ en el control analítico.



1.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER PEDIÁTRICO: EDAD Y SEXO

En el HUCA, hospital de referencia donde son derivados todos los tumores pediátricos diagnosticados en la propia Comunidad Autónoma, se diagnostican aproximadamente 20-25 casos nuevos cada año de pacientes menores de dieciocho años con enfermedades hemato-oncológicas. Aunque el tumor más frecuente en la edad pediátrica es la LLA, en Asturias la relación entre tumores hematológicos y tumores sólidos/linfomas de Hodgkin es aproximadamente 1:1,7 cada año. Cabe señalar que nuestro Centro, igual que otros muchos, contabiliza como tumores sólidos no sólo a las tumoraciones malignas sino a los benignas como teratomas o ganglioneuromas lo que aumenta el número total de tumores clasificados como sólidos. Ello podría explicar los datos expuestos previamente.

1.1.1. EDAD

En cuanto a la incidencia por edad y acorde a la literatura publicada, la distribución relativa varía para cada rango de años⁹⁰. Como ya se mostró previamente, los casos diagnosticados en nuestro Hospital en los últimos cinco años (2015-2019), 8 pacientes presentaron una edad menor a un año, siendo los tumores del SNC los más frecuentes (37,5%). Neuroblastomas, retinoblastomas y leucemias les siguieron en frecuencia (cada uno de ellos 12,5%). Estos datos no concuerdan con los publicados en los que los dominantes en este grupo de edad son los neuroblastomas (34%) seguidos de las leucemias (16%), tumores del SNC (14%), retinoblastomas (11%) y tumores renales (8%). Ello pudiera deberse al menor número de casos nuevos anuales diagnosticados en esta franja de edad en nuestro Centro respecto a otras Comunidades Autónomas nacionales en los que el número de casos nuevos/año puede llegar a ser hasta diez veces superior. Entre el año y los cuatro años, las leucemias supusieron en nuestro estudio, al igual que en la literatura, el 32,3% siguiendo en frecuencia los tumores cerebrales (23,5%), neuroblastomas (20,5%) y otros (23,5%). Entre los cinco y nueve años, la suma de las leucemias y los tumores del SNC en nuestro hospital alcanzó el 63,8% del total, datos también concordantes con los ya conocidos. Entre los diez y catorce años, las leucemias supusieron el 31,8%, los linfomas el 27,2% y los tumores cerebrales el 18,1%.



Los tumores óseos ascendieron al 9% del total. Es en este grupo de edad donde se describe cómo el grupo leucemias, tumores del SNC y linfomas suponen aproximadamente un cuarto cada una, alcanzando en estas edades mayor importancia los tumores óseos (13%). En último lugar, los linfomas supusieron el 50% del total en el grupo de más de quince años (57,2% LH), aumentando los casos de tumores óseos (21,4%) y descendiendo las leucemias y tumores del SNC (en conjunto estos dos grupos, el 21,4%). Estos hallazgos también concuerdan con lo publicado donde se señala que el grupo más frecuente son los linfomas (la mayoría LH) con aumento de la frecuencia de los tumores óseos y germinales y disminución de las leucemias y los tumores del SNC.

De esta manera, se observa una tendencia similar a lo ya divulgado, aunque con ligeras diferencias, sobre todo en el grupo menor de un año. Estas diferencias, como ya se ha mencionado previamente, pudieran ser debidas a una población de base mucho menor.

1.1.2. SEXO

En lo relativo al sexo, en nuestro Hospital, según los datos registrados entre los años 2015-2019, existió un ligero predominio de las mujeres respecto a los hombres con una razón de 1.1:1. Sin embargo, es sabido que la incidencia de cáncer en la infancia es mayor en niños que en niñas con una razón aproximada de 1.2:1⁹⁰. Esto ocurre en tumores como las leucemias, linfomas, tumores del SNC, hepáticos, óseos y sarcomas de partes blandas. La escasez de muestra global podría de nuevo explicar esta diferencia. Es a partir de los quince años, edad en la que la incidencia de tumores en nuestro estudio aumenta en las mujeres (66% del total), cuando los datos sí coinciden con la literatura.



1.2. SÍNTOMAS

El síntoma predominante en los pacientes oncológicos con infección es la fiebre. Sin embargo, ésta puede no encontrarse siempre presente. En nuestro estudio, el 18,6% de los episodios presentaron una temperatura inicial de 37,5°C-37,9°C encontrándose una IB en el 12% de ellos. Es por ello por lo que a todo paciente con cáncer y fiebre ó febrícula persistente, se les indica acudir al Hospital para una valoración precoz por el equipo médico.

La fiebre y neutropenia grave, definida como cifra de neutrófilos $< 500/\mu\text{L}$ ó descenso esperado a $< 500/\mu\text{L}$ en las siguientes 48 horas, ocurre entre el 10 y el 50% de los pacientes con tumores sólidos y en más del 80% de las neoplasias hematológicas que han recibido tratamiento quimioterápico reciente⁹¹. Teniendo en cuenta al número total de tumores diagnosticados entre los años 2018 y 2019, años de la recogida de las muestras en nuestro estudio, un 33,7% de los episodios con tumores sólidos presentaron algún episodio de fiebre y neutropenia grave mientras que esta fiebre se presentó en el 28,3% de los pacientes con tumores hematológicos. En este último grupo, donde los tratamientos pueden prolongarse hasta dos años tras el diagnóstico, nuestras cifras referidas pueden encontrarse sesgadas ya que algunos pacientes pudieron presentar cuadros febriles antes o después de este intervalo de tiempo y no contabilizarse en el cómputo total de “*paciente con tumor hematológico febril + neutropenia*”.

El 60,3% de los episodios no presentaron síntomas al inicio, datos que concuerdan con la literatura donde se refleja que en más de la mitad de las ocasiones los pacientes febriles se encuentran asintomáticos a excepción de la fiebre⁹². En aquellos con neutropenia $< 500/\mu\text{L}$, el 50-70% de los episodios febriles quedan sin diagnóstico etiológico a pesar de una búsqueda exhaustiva⁹³⁻⁹⁴, lo que supone el 40,4% de todos los episodios de nuestro estudio. Hay que destacar que un mayor número de episodios con tumor sólido/LH no presentaron síntomas al diagnóstico. Ello pudiera ser debido a que, con frecuencia, los tumores sólidos presentan elevación de la temperatura por otros factores, como la propia destrucción del tumor por el tratamiento quimioterápico, sin existir necesariamente una infección.



1.3. AGENTES CAUSALES

Los virus respiratorios representan la etiología más común de fiebre en niños sanos siendo causa importante de fiebre en niños inmunocomprometidos. Aquellos que con mayor frecuencia afectan a estos pacientes son el “*virus respiratorio sincitial*”, *virus Influenzae*, *Adenovirus*, *virus Parainfluenza*, y *Metapneumovirus humano*. En nuestra serie, en el 33,5 % de los episodios se aisló al menos un virus en el exudado faríngeo, mediante detección de ácidos nucleicos con reacción de polimerasa en cadena (RCP) en el momento del inicio del episodio febril, suponiendo el 13,9% en aquellos con neutropenia. El 40,2% del total con clínica respiratoria, tuvo cultivos negativos. Un estudio realizado por Torres et al.⁹⁵ con una muestra de 1.044 episodios en 525 niños con neutropenia febril, encontró que el 46% presentaba al diagnóstico al menos un virus respiratorio. Otro trabajo publicado por Söderman et al.⁹⁶ sobre una muestra de 87 episodios de neutropenia febril halló resultados similares, siendo el *Rhinovirus* el agente más frecuentemente detectado. Es posible que, en nuestro estudio, bien debido a una inadecuada extracción de la muestra, bien a una obtención de ésta en fase muy precoz (incluso con períodos de fiebre menor a una-dos horas) no se obtuvieran un mayor número de resultados positivos disminuyendo así el porcentaje total. Por otro lado, los virus más frecuentemente aislados en nuestra serie (suponiendo cada uno de ellos el 6,7%) fueron el *virus Herpes 7* y *virus Influenzae A*. Hay que destacar que varios pacientes no fueron vacunados de la gripe en época invernal por encontrarse con algún otro proceso concomitante.

Las bacterias constituyen el segundo grupo de infecciones más frecuentes en los pacientes neutropénicos. El uso de catéteres centrales, la presencia de mucositis graves por la administración de quimioterapias intensivas y la selección microbiológica ocasionada por la administración de terapias antimicrobianas combinadas de amplio espectro más activas frente a los BGN, han incrementado el número de infecciones por BGP, siendo hoy en día las predominantes en este grupo. El 44,1% de los episodios con neutropenia presentó una IB, dato que se aproxima a lo publicado, donde se describe la presencia de IB en un tercio de las infecciones documentadas en estos pacientes⁹. En el 57,8% de las ocasiones estas IB fueron causadas por un BGP, destacando como predominantes el *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa negativo*. Estas cifras son similares a las conocidas donde este grupo de gérmenes supone el 50-60% de



las infecciones bacterianas documentadas⁶². Los BGN supusieron el 42,1% de las IB, cifra algo más elevada del 30% descrito en la actualidad. Las medidas de asepsia empleadas por el equipo de enfermería para el mantenimiento del buen funcionamiento de los port-a-cath en estos niños ha podido disminuir el número total de infecciones por BGP y provocar “este falso ascenso” en el cómputo total de infecciones por BGN.

En tercer lugar, se encuentra el grupo de los hongos. Estos gérmenes suelen aparecer en los casos de neutropenia prolongada, tras varias tandas de antibióticos, uso prolongado de nutrición parenteral, etc. En nuestro estudio, solamente se detectó la presencia de infección localizada por *Candida albicans* en dos episodios (mucosa yugal de la boca) sin producir en ningún caso una infección sistémica.



2. CINÉTICA DE LOS BIOMARCADORES

El principal objetivo de nuestro estudio fue analizar la utilidad de la cinética de cuatro BMs (PCR, PCT, IL-6 y MR-proADM) como predictores de evolución en pacientes pediátricos febriles con cáncer. Sorprendentemente, todos los episodios analizados tuvieron una buena evolución, sin mortalidad ni morbilidad, lo que limita la comparación entre casos con buena y mala evolución. No obstante, los datos recogidos resultan de interés en el análisis del comportamiento de los BMs en casos con evolución favorable.

Existen pocos estudios que analicen de manera conjunta la cinética de la PCR, PCT e IL-6 en pacientes pediátricos con fiebre y neutropenia⁹⁷⁻⁹⁸ y ninguno que estudie los tres anteriores al mismo tiempo que la MR-proADM. Nuestros datos no difieren de los publicados en la literatura previa para pacientes no oncológicos. La IL-6 mostró la cinética más rápida de los cuatro BMs en todos los grupos (IB, INB y SRIS) seguida de la PCT. Su valor pico se alcanzó en la primera muestra de sangre después del inicio del episodio febril disminuyendo en la segunda muestra (12-24 horas), mientras que el pico máximo de la PCT se alcanzó a las 12-24 horas, disminuyendo en la tercera muestra (25-48 horas). También se encontraron valores máximos de la MR-proADM en la muestra basal, disminuyendo en las siguientes horas. La PCR, sin embargo, mostró una cinética más lenta alcanzando su valor pico a las 36-50 horas, lo que no la convierte en un marcador ideal para pacientes con fiebre de pocas horas de evolución.

El grupo de predicción de complicaciones infecciosas de la sepsis neutropénica en niños con cáncer o Predicting Infectious Complications of Neutropenic sepsis In Children with Cancer (PICNICC) llevó a cabo en el año 2009 una revisión sistemática acerca del valor de diferentes BMs séricos en la evaluación inicial del riesgo de infección grave en pacientes con neutropenia febril⁴⁹. Aunque la mayoría de los estudios de estos niños incluyeron neoplasias malignas hematológicas y sólidas, ningún estudio estratificó los resultados según el diagnóstico subyacente o el tipo de quimioterapia. Además, existían datos limitados sobre la cinética de los BMs en pacientes sin infección aguda sometidos a diferentes regímenes de tratamiento.



Sin embargo, esta revisión concluyó que tanto la IL-6 como la PCT mostraban respuestas proinflamatorias y antiinflamatorias similares a las descritas en pacientes no neutropénicos⁹⁹. Nuestros resultados sobre la cinética de IL-6 y PCT confirman estos resultados. Cuando no hay complicaciones y la evolución clínica es adecuada, ambos BMs descienden rápidamente después de su valor pico³⁷⁻¹⁰⁰. Con la PCR ocurre lo mismo, pero de forma más tardía, hecho observado también en nuestra serie¹⁰¹⁻¹⁰².

Los BMs parecen informar sobre la evolución de los pacientes y su respuesta al tratamiento establecido. En los casos de infecciones leves y buena evolución, a diferencia de las infecciones graves con mala evolución, el aumento de los BMs no es muy llamativo^{8,103-104}, no siendo así útiles con una única muestra. Sin embargo, varias determinaciones pueden establecer un perfil cinético para predecir una buena evolución¹⁰⁵, como ocurrió en nuestro estudio. Se ha demostrado que la determinación seriada de la PCT predice mejor que una determinación única el pronóstico en los pacientes adultos hospitalizados con sepsis¹⁰⁶, de forma que el aclaramiento del 70% a las 48-72 horas discrimina en cuanto a la supervivencia con una S del 94,7% y una E del 53%.

A pesar del descenso de los cuatro BMs, la antibioterapia en aquellos pacientes hospitalizados se mantuvo en todos los casos un mínimo de tres días, siendo dados de alta a domicilio aquellos individuos con cultivos negativos, buen estado general y ascenso progresivo del recuento de neutrófilos.



3. INFECCIONES EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO Y VALOR DE LOS BIOMARCADORES

En las últimas décadas se han propuesto como indicadores de infección, múltiples moléculas involucradas en el proceso de la misma. Ya en el año 1972, comenzaban a aparecer estudios publicados en “*pubmed*” que relacionaban diferentes BMs con infección agresiva. En una revisión realizada en “*Medline*” del año 2012 por Julián-Jimenez et al.¹⁵, con los criterios “*biomarkers*” y “*sepsis*”, se hallaron 4.794 referencias que implicaban a casi un total de 200 BMs diferentes. El número de estas referencias ascendía a 6.460 en el año 2019 valorando estudios sólo en humanos, aumentando también el número de BMs analizados.

La PCR es uno de los BMs más analizados desde hace décadas en episodios febriles. En pacientes con cáncer se ha observado cómo la PCR no es capaz de distinguir la causa de la fiebre ni predecir la evolución de ésta¹⁰⁷. En nuestro estudio, se halló una asociación estadísticamente significativa entre los valores de la PCR > 9 mg/dL y los episodios febriles con infección documentada (p=0,004) pero no con el tipo de infección (bacteriana, vírica o fúngica).

Algunos estudios¹⁰⁸ han observado cómo los niveles de la PCR son más elevados en individuos con neutropenia < 500/ μ L, aunque este BM no es capaz de distinguir pacientes con o sin sepsis. Sin embargo, otros trabajos¹⁰⁹ han constatado que el curso de la PCR parece ser independiente de la presencia o ausencia de neutropenia. En nuestra muestra, no se objetivaron diferencias en el valor de la PCR en los episodios con neutrófilos \geq 500/ μ L vs. < 500/ μ L. Estos resultados pudieran ser debidos a varios motivos¹¹⁰.

- En primer lugar, el porcentaje importante de pacientes con enfermedad no controlada. La mediana de la PCR en los episodios con enfermedad no controlada fue de 6,3 mg/dL en el primer control analítico. En contraste, la mediana de la PCR inicial en aquellos episodios con enfermedad controlada fue de 1,4 mg/dL (p < 0,001).



- En segundo lugar, la relación del valor de la PCR con la propia necrosis tumoral producida como respuesta al tratamiento quimioterápico. La mediada de la PCR para los tumores sólidos/LH fue de 2,1 mg/dL mientras que para el grupo de LLA/LMA/LNH, este valor fue de 1,3 mg/dL ($p=0,002$). Hay que señalar que cerca del total de los episodios recogidos con masa tumoral, eran tumores sólidos/LH.

En el estudio multivariante realizado en nuestra muestra con las variables independientes tipo de tumor, enfermedad controlada/no controlada y cifra de neutrófilos $< 500/\mu\text{L}$ respecto a los valores de la PCR iniciales como variable dependiente, las dos primeras variables sí presentaron significación estadística ($p < 0,002$) mientras que la última, no.

De este modo, el valor de la PCR fue mayor en aquellos episodios con fiebre, pero ningún síntoma más ($p=0,034$), enfermedad no controlada ($p < 0,001$), tumor sólido/LH ($p=0,002$) y tratamiento de tumor sólido/LH ($p=0,018$). Estos datos podrían sugerir "*una causa añadida a la propia infección*" en aquellos con enfermedad no controlada (su propio descontrol de la enfermedad) y en aquellos con tumor sólido/LH (activación de la cascada de producción de sustancias proinflamatorias como respuesta a la administración de sustancias tóxicas administradas que inducirían una muerte celular no programada de las masas tumorales). Además, al compararse los dos grupos de tumores (LLA/LMA/LNH vs. tumor sólido/LH), se objetivó que en este último la incidencia de episodios febriles sin aislamiento de gérmenes (posible causa de la fiebre "*no infecciosa*") fue del 57.8% frente al 42,1% de episodios en pacientes hematológicos.

La PCT ha demostrado superioridad diagnóstica frente a la PCR en determinar la causa de la fiebre^{26,100-111}. En situaciones de infecciones bacterianas y sepsis grave, es producida por diferentes tejidos (especialmente en el hígado) en respuesta a endotoxinas u otros mediadores inducidos por este tipo de gérmenes (interleucina-1b ó IL-1b, factor de necrosis tumoral alfa ó TNF- α , IL6, etc.). La sobreexpresión de la PCT es atenuada por el interferón gamma (INF-g), una citocina liberada en respuesta a las infecciones virales, motivo por el cual la PCT se considera más específica de infecciones producidas por bacterias. Tras la resolución de la inflamación, los niveles de la PCT disminuyen rápidamente a un ritmo predecible (tras alcanzar el pico, los niveles



disminuyen en un 50% cada 24 horas). Por el contrario, cuando el estímulo inflamatorio sigue en curso, la producción de la PCT continua y los niveles se estabilizan¹¹². Aquellas infecciones localizadas en un único órgano o tejido sin manifestaciones sistémicas presentan valores normales de la PCT (excepcionalmente pueden estar levemente aumentados, pero casi nunca superan los 2 ng/mL)¹¹³.

Es por ello por lo que, en nuestro estudio, la PCT, al igual que la PCR, no fue útil para el diagnóstico de la IB. Para explicarlo, hay que considerar que en pacientes con IB el aumento de los BMs se debe principalmente al proceso inflamatorio agudo desencadenado por la infección. En nuestra muestra a los episodios de pacientes que sufrieron una IB se les realizó un estudio analítico rápido y con escasa respuesta sistémica en la mayoría de los casos. Por tanto, tanto la PCR como la PCT aumentaron poco su valor.

La capacidad diagnóstica y predictiva de la PCT se mantiene en aquellos pacientes con neutropenia, ancianos y con el empleo de corticoides ó antiinflamatorios no esteroides (AINES)¹⁴. El 50 % de nuestros episodios de SRIS presentaron valores elevados de la PCT. Esto muestra que la elevación de este BM, como de muchos otros, puede deberse también a situaciones de inflamación y no sólo a una infección propiamente dicha. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se quiso relacionar los valores de este BM con el diagnóstico de IB. Dado que la mayor elevación de la PCT se observó en el segundo control analítico, la caída en el número de episodios en los sucesivos controles podría no mostrar con mayor claridad las diferencias en los valores de PCT entre IB e INB.

Diferentes procesos neoplásicos pueden producir hiperprocalcitonemia¹⁴. Son ejemplos los tumores neuroendocrinos, el cáncer de tiroides, cáncer de pulmón de células pequeñas o el síndrome carcinoide, entre otros. Aunque son situaciones muy poco frecuentes en oncología pediátrica y en nuestra serie no ha habido ningún caso, es importante tener este dato en mente para justificar elevaciones importantes de la misma sin una IB subyacente.



En nuestro estudio, los valores de la PCT no mostraron ninguna relación con el tipo de tumor ($p=0,686$). Tampoco cuando se analizó al grupo de LLA/LMA/LNH con cifra de neutrófilos $< 500/\mu\text{L}$. Esto difiere de algunas publicaciones⁹⁷ donde sí se ha observado valores más elevados de la PCT, especialmente en tumores hematológicos con neutropenia $< 500/\mu\text{L}$ ¹¹⁵. Estas diferencias pudieran deberse a que en nuestra muestra solamente el 31,6% de los episodios presentaron una cifra de neutrófilos $< 500/\mu\text{L}$ en el primer control analítico.

Las concentraciones de la PCT publicadas en pacientes con enfermedad metastásica son inconsistentes. Algunos autores²⁶ han observado cómo los pacientes con tumores sólidos y metástasis tienen niveles de PCT más elevados, dato también observado en otros estudios¹¹⁶ con pacientes incluso sin neutropenia, aunque no de manera unánime¹¹⁷. En lo que se refiere a los valores de la PCT en pacientes con tumor sólido/LH y enfermedad no controlada, en nuestro estudio estos fueron claramente superiores al grupo de LLA/LMA/LNH, aunque no presentaron significación estadística ($p=0,052$). En nuestro estudio, sin embargo, no se objetivó que aquellos episodios de pacientes con enfermedad no controlada y sin neutropenia tuvieran valores más elevados de la PCT ($p=0,187$).

A día de hoy, quedan aún algunos problemas por resolver con la PCT, como es el uso de un método de determinación validado, la definición de un punto de corte estándar y la heterogeneidad entre diferentes entornos de pacientes, como es diferenciar el cáncer en etapa temprana vs. avanzada, tumores hematológicos vs. sólidos, infección vs. SIRS, etc.¹¹⁸. Por todo ello, la interpretación de los niveles elevados de PCT en pacientes con cáncer exige un análisis cuidadoso e individualizado. Como se comentó previamente, su valor diagnóstico es superior en el contexto de varias determinaciones para valorar su cinética, que en el contexto de una determinación aislada.



La IL-6 fue el único BM relacionado de manera estadísticamente significativa con la presencia de respuesta sistémica (el 50% de los episodios de SRIS presentaron valores elevados de este BM,) e IB, datos comparables a otros trabajos¹¹⁹.

En cuanto a la capacidad de los BMs para diferenciar las infecciones producidas por BGP ó BGN, en nuestro estudio se objetivó una tendencia al alza de los valores de todos ellos, destacando la IL-6, en aquellos episodios producidos por BGN, aun sin encontrar significación estadística para ninguno de ellos. Múltiples trabajos^{58,120-123} ya han demostrado la utilidad de la IL-6 en las infecciones producidas por BGN^{56,124-125}. La ausencia de diferencias en nuestro estudio pudiera deberse al bajo número de infecciones globales ocurridas en el período de recogida de muestras.

Respecto a los valores de la MR-proADM, en el año 2004¹²⁶ se publicaba uno de los primeros artículos donde se describía la presencia de concentraciones elevadas en plasma de la MR-proADM en pacientes con shock séptico. Se comenzaba así a insinuar su posible uso como BM en este tipo de pacientes. Otras publicaciones¹²⁷ han descrito valores elevados de este nuevo BM en individuos con sepsis, sobre todo en aquellos que finalmente fallecen. Estos datos, sin embargo, no se pudo demostrar en nuestro estudio debido a los pocos episodios de sepsis y a la ausencia de exitus. Respecto a otros BMs, la MR-proADM ha mostrado una alta capacidad para la predicción de mortalidad a corto (7-30 días) y a medio plazo (90-180 días)¹²⁸⁻¹³³. Sus niveles en sangre se encuentran más en relación con el grado de fallo orgánico y la gravedad de la infección⁶⁰⁻¹³⁴. En pacientes pediátricos¹³⁵ también se ha objetivado la relación de este BM con aquellos que ingresaban en UCIP y que precisaban el uso de inotrópicos y ventilación mecánica invasiva.

Existen publicaciones que han demostrado la utilidad de la MR-proADM en pacientes febriles con tumores hematológicos¹³⁶⁻¹³⁷. Se conoce además que las infecciones causadas por bacterias u hongos presentan niveles más elevados que aquellas producidas por virus¹³⁸. En los pacientes que responden a la terapia instaurada, los niveles de este BM descienden de manera progresiva mientras que, en los respondedores, se ha visto cómo sus niveles continúan en ascenso a diferencia de otros BMs, como la PCT⁹⁷.



A pesar de todo lo expuesto, los datos referidos no son compartidos de manera unánime por todos los autores. Varios trabajos refieren que la determinación de los niveles de la MR-proADM no aporta beneficio alguno a los ya alcanzados por las escalas de gravedad y disfunción orgánica conocidas junto con la determinación de otros BMs como la PCT¹³⁹.

En nuestro estudio, en el 66,6% de los episodios en los que el valor de la MR-proADM fue $> 0,5$ nmol/L, alguno de los otros 3 BMs también se encontraba elevado. Observamos una correlación entre todos ellos, a excepción de la PCR con la MR-proADM. La MR-proADM presentó la mayor relación con la PCT en la regresión lineal ($R^2= 0,943$). Este dato podría sugerir que la adición de este BM a los otros ya instaurados en nuestro Centro (PCR, PCT e IL-6) no proporcionaría una información adicional que mejorara el manejo inicial de nuestros pacientes.

En cuanto a la utilidad de la MR-proADM en infecciones localizadas sin respuesta inflamatoria sistémica (infecciones del port-a-cath), en nuestra serie observamos que, bien la PCT, bien la IL-6, se encontraban elevadas en los 3 casos descritos a diferencia de la MR-proADM que sólo se encontró elevada en uno de ellos.



Como resumen, en la tabla XLVIII se muestran las fortalezas y las debilidades de cada uno de los 4 BMs estudiados en nuestro estudio en base a los estudios expuestos a lo largo de la tesis.

Tabla XLVIII. Fortalezas y debilidades de los cuatro biomarcadores: proteína C reactiva, procalcitonina, interleucina-6 y región media de la proadrenomedulina

MARCADOR	FORTALEZAS	DEBILIDADES
PCR	<ul style="list-style-type: none"> * Valor más elevado en sepsis/SRIS que en no infección * Desciende en respuesta al tratamiento eficaz * No se afecta por la neutropenia 	<ul style="list-style-type: none"> * Cinética más lenta que el resto tanto en fase de elevación como en descenso * Menos específico que la PCT e IL-6 en diagnóstico de bacteriemia. * Se eleva en pacientes con cáncer con o sin infección * Valores similares en pacientes oncológicos con infecciones localizadas, bacteriemias y no infección. * Los valores no cambian en no respondedores
PCT	<ul style="list-style-type: none"> * Valores más altos en sepsis/SRIS que en no infección. * Valores más elevados en bacteriemias que en infecciones localizadas * En pacientes con infección, desciende rápidamente tras inicio de tratamiento adecuado * Posible papel para finalizar terapia antimicrobiana * Cinética rápida tanto en fase de elevación como en descenso 	<ul style="list-style-type: none"> * Valores similares en sepsis y SRIS * Valores similares en infecciones localizadas y pacientes sin infección * Los valores no cambian en no respondedores
IL-6	<ul style="list-style-type: none"> * Cinética inicial muy rápida con aumento en primeras horas de infección. * Valores más altos en sepsis/SRIS que en no infección 	<ul style="list-style-type: none"> * Semi-vida muy corta, no posibles determinaciones seriadas. * Los valores no cambian en no respondedores.
MR-proADM	<ul style="list-style-type: none"> * Valores elevados en pacientes con sepsis y SRIS * Buen marcador para bacteriemias e infecciones localizadas * Disminuye en respuesta al tratamiento adecuado * Aumenta si la infección progresa 	<ul style="list-style-type: none"> * No suficientemente estudiado como BM en pacientes con cáncer.

PCR: proteína C reactiva. PCT: procalcitonina. IL-6: interleucina-6. MR-proADM: región media de la proadrenomedulina. SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.



4. INFLUENCIA DEL LUGAR ORIGEN DEL EPISODIO FEBRIL: DOMICILIO VS. HOSPITAL

Hasta hace pocas décadas, todo aquel paciente oncológico que se encontraba recibiendo tratamiento y presentara fiebre, requería ingreso hospitalario para la administración de tratamiento antibiótico endovenoso^{62,140-141}. Sin embargo, hoy en día, muchos de estos pacientes pueden cumplir el tratamiento requerido en su domicilio gracias al empleo de antibióticos orales ó intramusculares de amplio espectro. La clasificación de estos pacientes en grupos de riesgo ha hecho ello posible¹⁴²⁻¹⁴³.

Los factores de riesgo para tener en cuenta la posibilidad de la administración de tratamiento antibiótico domiciliario son: episodio febril actual con estabilidad clínica, tumor sólido, enfermedad controlada, fiebre iniciada fuera del hospital y la presencia de neutropenia secundaria a tratamiento cuya previsibilidad sea menor de 7 días. En nuestro estudio, todos los episodios enviados a domicilio se encontraban estables. El 42,8 % de los episodios con tumor sólido que provenían de domicilio, grupo de tumores que supuso el 77% de los episodios con inicio en domicilio, fueron nuevamente enviados a él. Contrariamente, solo el 9,5% de los episodios con enfermedad no controlada fueron enviados a domicilio. En todos los casos, la fiebre se había iniciado en el ámbito extrahospitalario. En cuanto a la presencia de una previsible neutropenia prolongada, solamente el 14,7% de los que presentaban este riesgo procedente de domicilio, regresaron al mismo.

El tipo de tratamiento administrado es otro factor importante para conocer. El 76,1% de los episodios febriles iniciados en domicilio con LLA/LMA/LNH ó TMO se encontraban en fase de mantenimiento/toma de inmunosupresores orales, siendo estos tratamientos mucho menos aplasiantes que los empleados en las fases iniciales de tratamiento.

Se observó que los episodios de pacientes hospitalizados presentaban con mayor frecuencia una IB. El 42,4% de los individuos que acudían desde su domicilio, regresaban a él con buena evolución en todos los casos.



Todos aquellos que finalizaron el episodio ingresado, se les administró tratamiento antibiótico endovenoso, incluidos aquellos que no presentaban neutropenia. En el 54,7% de las altas a domicilio, se pautó antibiótico oral, mientras que el resto no precisaron antibióticos. Los motivos de iniciar este tratamiento fueron los siguientes: presencia de foco infeccioso en la valoración inicial (60,8% de ellos) y/o dificultad de acceso al hospital y/o no soporte familiar garantizado.

Los episodios que procedían de su domicilio e ingresaban, presentaban recuentos más bajos de todos los valores del hemograma con niveles más altos de la IL-6, PCT y PCR que aquellos procedentes de domicilio y que regresaban a él. Todos excepto un caso, presentaron una cifra absoluta de neutrófilos $> 1.500/\mu\text{L}$. El 95,1% presentó valores de la PCT $\leq 0,5 \text{ ng/mL}$, en el 83,3% la PCR fue $\leq 4 \text{ mg/dL}$ y en el 77,7% la IL-6 fue $\leq 85 \text{ pg/mL}$. De los 8 episodios en los que se obtuvo muestra para analizar la MR-proADM, 5 presentaron valores $\leq 0,5 \text{ nmol/L}$. Estos datos respaldan la importancia del control analítico completo (hemograma y BMs), además de una adecuada anamnesis y exploración física para que el paciente regrese a su domicilio sin correr mayor riesgo.



5. FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN BACTERIANA

Uno de los mayores retos con el que nos enfrentamos ante un paciente con cáncer y fiebre es poder predecir de manera precoz la existencia de una IB. El factor conocido más relacionado con este hecho es la presencia o no de neutropenia.

El 10-20% de aquellos pacientes con un recuento de neutrófilos $\leq 100/\mu\text{L}$ desarrollarán una bacteriemia¹⁴⁴. En nuestra serie, teniendo sólo en cuenta a los 37 episodios que presentaron una cifra de neutrófilos $\leq 100/\mu\text{L}$ (en el 83,7% la cifra de monocitos era también $\leq 100/\mu\text{L}$), el 10,8% presentó bacteriemia ó sepsis, cifras similares a las antes mencionadas. En todos ellos, la cifra de monocitos fue también $\leq 100/\mu\text{L}$.

Acorde a los factores de alto riesgo de IB publicados por Santolaya et al.⁶⁵ y completados por la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica, en nuestra serie observamos tras realizar análisis univariante que, tanto la cifra de neutrófilos como de monocitos $\leq 100/\mu\text{L}$, se relacionaban con un mayor riesgo de presentar una IB, mientras que la PCR $> 9\text{ mg/dL}$ ó las plaquetas $\leq 50.000/\mu\text{L}$ no presentaban esta relación. No obstante, en el análisis multivariante, ninguna de estas cuatro variables mencionadas resultó predictor independiente. Tampoco encontramos en nuestra muestra relación con la presencia de comorbilidades, el tipo de tumor ni con un período de tiempo transcurrido inferior a 7 días entre la administración de agentes inmunosupresores y el episodio febril, todos ellos factores también relacionados en la literatura con el diagnóstico de IB. Ello podría deberse al bajo número de pacientes, 37, de nuestra muestra.

Diferentes publicaciones avalan la presencia de hipotensión como un criterio clínico asociado a la presencia de IB sistémica^{5,145-146}. En fases iniciales del shock séptico, la TA en el niño puede ser normal, gracias a los mecanismos compensadores, como la taquicardia o el aumento de las resistencias periféricas y sólo en las fases más avanzadas del shock se produce hipotensión arterial¹⁴⁷. Por tanto, el diagnóstico de sepsis debe hacerse precozmente sin esperar a que aparezca hipotensión arterial, a través del resto de las manifestaciones clínicas. Así en nuestro estudio,



a pesar de observar una relación entre la presencia de TAS y/o TAD < p25 al inicio del cuadro febril con una mayor frecuencia de IB, en los episodios de sepsis en los que se obtuvo una TA inicial, ésta se encontró en todos los casos en valores dentro de la normalidad. Al realizar el estudio multivariante con las variables fiebre > 39°C, FC por encima del rango de la normalidad por edad y TAS/ TAD < p25, solamente la TAD < p25 tuvo asociación con el diagnóstico de IB.

En cuanto al destino final de los episodios, el recuento plaquetario $\leq 50.000/\mu\text{L}$ ó neutrófilos y monocitos $\leq 100/\mu\text{L}$ ó enfermedad no controlada (recaída y/o progresión) ó duración de la neutropenia > 7 días ó tiempo transcurrido menor de 7 días tras el último ciclo de quimioterapia, se presentaban con mayor frecuencia en los casos que finalizaban hospitalizados.

En nuestra muestra, el valor de la PCR > 9 mg/dL, la temperatura $\geq 39^\circ\text{C}$ y la edad > 12 años no se correlacionaron ni con el destino final ni con el diagnóstico de IB. Ello pudiera ser debido a la escasez de episodios recogidos que presentaban estos factores.

Con todos los datos mostrados hasta ahora, se demuestra *la alta fiabilidad de la valoración general del paciente SIEMPRE EN SU CONJUNTO: correcta anamnesis (tipo de tumor, fase de tratamiento, enfermedad controlada y presencia de comorbilidades), exploración física completa, toma de constantes vitales, junto con una adecuada interpretación de los datos analíticos (niveles bajos de BMs sin neutropenia actual ni previsible en las siguientes 48 horas) para poder enviar al paciente a su domicilio.*



6. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

Este estudio presenta varias limitaciones que deben ser tenidas en consideración, así como algunas fortalezas:

En primer lugar, se trata de un estudio realizado en un único Centro. Esto hace que los resultados obtenidos hayan podido estar condicionados por el perfil de pacientes que consulta o el modo de trabajo propio de la Unidad de Urgencias del Hospital Universitario Central de Asturias. Por ello, nuestros resultados son menos generalizables en comparación con estudios multicéntricos. Sin embargo, los resultados obtenidos permiten tener una visión específica del manejo de los pacientes oncológicos con fiebre en nuestro hospital.

En segundo lugar, realizamos un estudio observacional que no permite extraer ninguna conclusión sobre las intervenciones terapéuticas. Además, la incidencia anual de casos totales puede sufrir ligeras variaciones de un año a otro (+/- 8 casos aproximadamente) lo que altera los resultados de análisis realizados en un intervalo corto de tiempo como es nuestro caso. No obstante, disponer de datos durante un período no excesivamente prolongado permite eliminar sesgos relacionados con los cambios asistenciales que se producen con el paso del tiempo.

Finalmente, todos los episodios tuvieron una evolución favorable. Este hecho solo nos permite describir el comportamiento de las variables estudiadas en pacientes con dicha evolución. Hubiera resultado muy interesante comparar las variables estudiadas entre pacientes con buena y mala evolución. A los pacientes oncológicos se les advierte de la importancia de acudir rápidamente al hospital en caso de fiebre, para establecer un diagnóstico y tratamiento rápido, lo que parece ha resultado efectivo en la muestra recopilada en nuestro estudio. Por todo ello, cada vez se hace más necesario la realización de estudios multicéntricos que permitan el análisis de grupos más amplios de pacientes, así como de subgrupos con características especiales.



7. FUTURAS INVESTIGACIONES

Hoy en día, la búsqueda de marcadores clínicos y/o analíticos que ayuden a identificar a aquellos pacientes con infecciones graves sigue siendo un reto importante. En pacientes adultos con cáncer y fiebre es frecuente la utilización de escalas de gravedad confiriendo a cada ítem concreto una puntuación determinada. Sin embargo, el empleo de este tipo de escalas no es algo frecuente en la población pediátrica. La utilización de una escala similar en niños podría ayudar a detectar a aquellos individuos con más alto riesgo de presentar una infección grave.

Por ello que sería interesante desarrollar una escala de riesgo a emplear en TODO paciente pediátrico con cáncer y fiebre que acuden al Servicio de Urgencias o bien se encuentran ingresados. Dicha escala podría componerse de:

1.) Datos objetivos:

- Exploración física completa buscando la presencia o no de foco infeccioso
- Toma de constantes: Tª, TAS, TAD y FC
- Control analítico: hemograma + bioquímica (incluyendo PCR, PCT e IL-6) + gasometría venosa (valorando la utilidad añadida del ácido láctico).

Añadiendo a todo lo previo:

2.) Datos subjetivos (primera impresión clínica):

- Del familiar acompañante
- Del médico consultor
- De enfermería que realiza el triaje

En base a una puntuación, los pacientes serían clasificados en bajo o alto grado de infección potencialmente agresiva ayudando en la toma de decisiones: ingreso/no ingreso.



8. CONCLUSIONES

1. La cinética de los biomarcadores proteína C reactiva, procalcitonina, interleucina-6 y región media de proadrenomedulina (MR-proADM) en pacientes con cáncer y fiebre presentó un comportamiento similar a la descrita en la literatura médica en pacientes no oncológicos con evolución favorable del cuadro febril.
2. En nuestros pacientes con fiebre, cáncer y evolución favorable, tras un aumento inicial de biomarcadores concordante con su cinética se produjo un descenso inmediato de los mismos. Este comportamiento es el esperable en los cuadros de buena evolución.
3. La ausencia de cuadros con mala evolución durante el período de estudio no ha permitido analizar el valor de los biomarcadores para predecir dicha evolución clínica en las primeras 72 horas.
4. La interleucina-6 mostró capacidad para el diagnóstico de infección bacteriana en nuestra muestra. El resto de los biomarcadores no demostró esta capacidad.
5. Los pacientes que finalizaban el episodio ingresados no presentaron valores más elevados de la MR-proADM.
6. La MR-proADM no añadió nueva información a la proporcionada por los otros tres biomarcadores.
7. Se mostró relación entre el diagnóstico de infección bacteriana y finalizar el episodio hospitalizado.
8. Aquellos pacientes con TAS y/o TAD $< p25$ y/o cifra $\leq 100/\mu\text{L}$ de monocitos y/o de neutrófilos al inicio del cuadro febril presentaron un mayor riesgo de infección bacteriana.



9. La presencia de síntomas acompañantes a la fiebre al diagnóstico del episodio, el tipo de tumor, la existencia de comorbilidades, el control de la enfermedad de base y el tipo de tratamiento no mostraron relación con el diagnóstico final de infección bacteriana ni con el valor de los biomarcadores a excepción de la proteína C reactiva. Este biomarcador se halló más elevado en aquellos episodios en los que la fiebre se presentó como único síntoma, cuando la enfermedad de base no se encontraba controlada y con tumoraciones sólidas o linfoma de Hodgkin.

10. En nuestra experiencia, la exploración física completa junto con la toma de constantes y estudio analítico que incluya hemograma y reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, procalcitonina e interleucina-6) aportan datos suficientes para decidir de forma segura el alta o no a su domicilio del paciente pediátrico con cáncer y cuadro febril.

BIBLIOGRAFÍA



1. Registro Español de Tumores Infantiles RETI-SEHOP [Internet]. España: RETI-SEHOP; actualizado octubre 2014 [citado el 12 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.uv.es/rnti/cifrasCancer.html>.
2. Cifras básicas del cáncer infantil. Cáncer infantil en España: Preguntas y datos. Registro Nacional de tumores infantiles RETI- SEHOP; [Internet]. España:RETI-SEHOP; actualizado octubre 2014 [citado el 12 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.uv.es/rnti/pdfs/B1.05>.
3. Caniza, MA, Melgar, M, Chang, y Cojulun A. (2015). Infecciones en el paciente pediátrico con cáncer. En Madero L, Lassaletta A, y Sevilla J (3ª edición). Hematología y Oncología pediátricas (723-725). Madrid, España: Ergon.
4. Jacob N, editor. Infecciones en huéspedes inmunocomprometidos [Internet]. Argentina. Universidad de Buenos Aires;2016 [citado 04 mayo 2021]. Disponible en <https://docplayer.es/23748447-Infecciones-en-huespedes-inmuno-comprometidos.html>.
5. Santolaya ME, Alvarez AM, 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.
6. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2018; 36:1443–53.
7. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis 3). *JAMA*. 2016; 315:801–10.
8. Rey C, Fortenberry JD. Prognostic markers for pediatric septic shock: Which ones, when, and how? *Inten Care Med*. 2013; 39:1851–3.



9. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the IDSA. *Clin Infect Dis.* 2011; 52:56–93.
10. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Int Med.* 1966;64(2):328–40.
11. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care.* 2010Feb 9;14(1):1–18.
12. Atkinson AJ, Colburn WA, De Gruttola VG, DeMets DL, Downing GJ, Hoth DF, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharma Ther.* 2001; 69:89–95.
13. Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Cir J.* 2007; 115: 949–52.
14. Julián-Jiménez A, Candel-González FJ, González J, Castillo J. Usefulness of biomarkers to predict bacteremia in patients with infection in the emergency department. *Rev Esp Quimioter.* 2017; 30(201):245–56.
15. Julián-Jiménez A, Candel-González FJ, González J, Castillo D. Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias. *Infec Microb Clín.* 2014; 32(3):177–90.
16. Torrabadella de Reynoso P, Pérez Moltó H. C-reactive protein in the era of molecular medicine. *Med Clin.* 2005;125:775-7.
17. Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med.* 1930; 52(4):561–71.
18. Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure.* 1999 ;7(2) : 169–77.



19. Urquizo G, Arteaga R, Chacón P. Utilidad de los reactantes de fase agua en el diagnóstico clínico. *Rev Med.* 2019;90–8.
20. Bodí V, Sanchis J. La proteína C reactiva en el síndrome coronario agudo. Una mirada atrás para seguir avanzando. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59: 418–20.
21. Peñafiel FS, Rossel GS, Oksenberg KF, Sánchez AR, Patiño OD. Immunocompetent adults hospitalized for a community acquired pneumonia Serum C-reactive protein as a prognosis markers. *Rev MedChile.* 2019; 147(8):983–92.
22. Reyna-Figueroa J, Lagunas-Martínez A, Matsumoto PM, 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.
23. Maruna P, Nedělníková K, Gürlich R. Physiology, and genetics of procalcitonin. *Physiol Res.* 2000;49: S57-61.
24. Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin on sepsis and systemic inflammation: A harmful biomarker and a therapeutic target. Vol. 159, *BrJ Pharmacol.* 2010;159:253–64.
25. Sbrana A, Torchio M, Comolli G, Antonuzzo A, Danova M. Use of procalcitonin in clinical oncology: A literature review. *New microbiol.* 2016; Apr 1;39(3):174–80.
26. Matzaraki V, Alexandraki KI, Venetsanou K, Piperi C, Myrianthefs P, Malamos N, et al. Evaluation of serum procalcitonin and interleukin-6 levels as markers of liver metastasis. *Clin Biochem.* 2007 Mar;40(5–6):336–42.
27. Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuardi A, Bellomi D, Sgarbi L. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care.* 2004;8(4): R234.
28. Herget-Rosenthal S, Klein T, Marggraf G, Hirsch T, Jakob HG, Philipp T, et al. Modulation and source of procalcitonin in reduced renal function and renal replacement therapy. *Scand J Immunol.* 2005;61(2):180–6.4.



29. Giamarellos-Bourboulis EJ, Grecka P, Poulakou G, Anargyrou K, Katsilambros N, Giamarellou H. Assessment of procalcitonin as a diagnostic marker of underlying infection in patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2001;32(12):1718–25.
30. Saavedra PG, Vásquez M, González A, Naranjo L. Interleucina-6: ¿amiga o enemiga? Bases para comprender su utilidad como objetivo terapéutico. *IATREIA*. 2011;24.
31. Marcio Barros de Oliveira C, Kimiko Sakata R, Machado Issy A, Roberto Gerola L, Salomão R. Citocinas y Dolor. *Rev Bras Anesthesiol*. 2011;137.
32. Elsasser Beile U, von Kleist S. Cytokines as therapeutic and diagnostic agents. *Tumor Biol*. 1993; 14:69–94.
33. Beceiro Mosquera J, Sivera Monzo CL, Oria De Rueda Salguero O, Olivas López De Soria C, Herbozo Nory C. Utilidad de un test rápido de interleuquina-6 sérico combinado con proteína C reactiva para predecir la sepsis en recién nacidos con sospecha de infección. *An Pediatr*. 2009;71(6):483–8.
34. Tudela P, Prat C, Lacoma A, Mòdol JM. Biomarcadores y sospecha de infección en los servicios de urgencias. *Med Clin*. 2012;139(1):33–7.
35. Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus noninfectious systemic inflammatory response syndrome. *Clin Chim Acta*; 2005: 351:17–29.
36. Prat C, Sancho JM, Dominguez J, Xicoy B, Giménez M, Ferrá C, et al. Evaluation of procalcitonin, neopterin, C-reactive protein, IL-6 and IL-8 as a diagnostic marker of infection in patients with febrile neutropenia. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(9):1752–61.
37. Reinhart K MD, Meisner M MD, Brunkhorst FM. Markers for sepsis diagnosis: ¿What is useful? *Crit Care Clin* 22 (2006) 503-519.



38. Kitamura K. Reprint of “Adrenomedullin: A Novel Hypotensive Peptide Isolated from Human Pheochromocytoma.” *Biochem Biophys Res Commun* . 2012; 425(3):548–55.
39. Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers in respiratory tract infections: Diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers, and mediators. *Eur Respir J*; 2007; 30:556–73.
40. Ishimitsu T, Kojima M, Kangawa K, Hino J, Matsuoka H, Kitamura K, et al. Genomic structure of human adrenomedullin gene. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994; 203(1):631–9.
41. Hinson JP, Kapas S, Smith DM. Adrenomedullin, a Multifunctional Regulatory Peptide. *Endocr Rev*. 2000;21(2):138–67.
42. Eto T, Kato J, Kitamura K. Regulation of production and secretion of adrenomedullin in the cardiovascular system. *Regul Pept*. 2003;112(1–3):61–9.
43. Cases A, Mora-Macía J. Adrenomedulina: un nuevo péptido vasoactivo [Adrenomedullin: a new vasoactive peptide]. *Nefrologia*. 2001;21(1):16-25.
44. Becker KL, Nylén ES, White JC, Müller B, Snider RH. Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: A journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:1512–25.
45. Lima M, Torres C, Rosa F, Romero-Vecchione E, Guerra E, Zerpa J. Adrenomedulina: ¿Mas que una simple hormona? *Rev Venez Endocrinol Metab*. 2011;(1): 4-11.
46. Meeran K, O’Shea D, Upton PD, Small CJ, Ghatgei MA, Byfield PH, et al. Circulating adrenomedullin does not regulate systemic blood pressure but increases plasma prolactin after intravenous infusion in humans: A pharmacokinetic study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 ;82(1) :95–100.
47. Sakr Y, Sponholz C, Tuch F, Brunkhorst F, Reinhart K. The role of procalcitonin in febrile neutropenic patients: Review of the literature. *Infect*. 2008; 36:396–407.



48. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: Asystematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*; 2004; 39:206–17.
49. Wu CW, Wu JY, Chen CK, Huang SL, Hsu SC. ¿Does procalcitonin, C-reactive protein or interleukin-6 test have a role in the diagnosis of severe infection in patients with febrile neutropenia? A systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*.2015;23(10):2863–72.
50. Koivula I, Juutilainen A. Procalcitonin is a useful marker of infection in neutropenia. *Leuk Res*.2011; 35:1288–9.
51. Galstyan GM, Berkovsky AL, Zueva VA, Karyakin A, Levina AA, Sergeeva E, et al. Tumor necrosis factor, interleukin-6, endotoxin and procalcitonin in septic shock patients with hematological malignancy. *Terapevtich Arkhiv*. 2002;74(7):56–61.
52. Engel A, Steinbach G, Kern P, Kern W. Diagnostic value of procalcitonin in serum levels in neutropenic patients with fever: Comparison with interleukin 8. *Scand J Infect Dis*.1999;31(2):185–9.
53. Dornbusch HJ, Strenger V, Sovinz P, Lackner H, Schwinger W, Kerbl R, et al. Noninfectious causes of elevated procalcitonin and C reactive protein serum levels in pediatric patients with hematologic and oncologic disorders. *Support Care Cancer*. 2008;16(9):1035–40.
54. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Chastre J, Wolff M. Procalcitonin in intensive care units : the PRORAT Atrial- Authors' reply. *Vol.375, Lancet*. 2010; 375:1606–7
55. Daef EA, Elsherbiny NM, Agban MN, Riad KF, Mohammed LF. Blood stream infections in febrile neutropenic pediatric cancer patients: Microbiological and sepsis biomarkers insight. *The Egypt J Immunol*. 2018; 25(2):21–34.
56. Cost CR, Stegner MM, Leonard D, Leavey P. IL-8 predicts pediatric oncology patients with febrile neutropenia at low risk for bacteremia. *J Pediatr Hematol/Oncol*. 2013; 35(3):206–11.



57. de Bont E, Vellenga E, Swaanenburg JCM, Fidler V, Visser-VanBrummen PJ, Kamps WA. Plasma IL-8 and IL-6 levels can be used to define a group with low risk of septicaemia among cancer patients with fever and neutropenia. *Br J Haematol.* 1999; 107(2):375–80.
58. von Lilienfeld-Toal M, Dietrich MP, Glasmacher A, Lehmann L, Breig P, Hahn C, et al. Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: Procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004; 23(7):539–44.
59. Araujo OR, Salomão R, Brunialti MKC, Silva DCB, Senerchia AA, Moraes Costa Carlesse FA, et al. Cytokine kinetics in febrile neutropenic children: Insights on the usefulness as sepsis Biomarkers, Influence of Filgrastim, and behavior of the IL-23/IL-17 Pathway. *Mediat Inflamm.* 2017;2017.
60. al Shuaibi M, Bahu RR, Chaftari AM, al Wohoush I, Shomali W, Jiang Y, et al. Pro-adrenomedullin as a novel biomarker for predicting infections and response to antimicrobials in febrile patients with hematologic malignancies. *Vol. 56, Clin Infect Dis.* 2013;56: 943–50.
61. Angeletti S, Battistoni F, Fioravanti M, Bernardini S, Dicuonzo G. Procalcitonin and mid-regional proadrenomedullin test combination in sepsis diagnosis. *Clin Chem Lab Med.* 2013; 51(5): 1059–67.
62. SEIMC [Internet]. España. Sociedad española de enfermedades infecciosas y microbiología clínica, documentos científicos [actualizado 2020; citado 9 de Julio de 2021]. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosclinicos/seimc-procedimientoclinicoxi.pdf>.
63. Klastersky J, Paesmans M. The multinational association for supportive care in cancer (MASCC) risk index score: 10 years of use for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer.* 2013;21:1487–95.
64. Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. *Crit Rev Oncol/Hematol.* 2014; 90:190-9.



65. Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, Cofreé J, Enríquez N, et al. Prospective evaluation of a model of prediction of invasive bacterial infection risk among children with cancer, fever, and neutropenia. *Clin Infect Dis.* 2002; 35(6):678–83.
66. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: A prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol.* 1992 ;10(2):316–22.
67. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis.* 2004.
68. Uys A, Rapoport BL, and Anderson R. Febrile neutropenia: A prospective study to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) risk-index score. *Support Care Cancer.* 2004; 12(8):555–60.
69. Paganini H, Santolaya ME. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Rev Chil Infectol.* 2011; 28:10–38.
70. Rackoff WR, Gonin R, Robinson C, Kreissman SG, Breitfel PB. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J Clin Oncol.* 1996; 14(3):919–24.
71. Alexander SW, Wade KC, Hibberd PL, Parsons S. Evaluation of risk prediction criteria for episodes of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol/Oncol.* 2002; 24(1):38–42.
72. Rondinelli PIP, Ribeiro KDCB, de Camargo B. A proposed score for predicting severe infection complications in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol/Oncol.* 2006; 28(10):665–70.
73. Ammann RA, Hirt A, Lüthy AR, Aebi C. Identification of children presenting with fever in chemotherapy-induced neutropenia at low risk for severe bacterial infection. *Med Pediatr Oncol.* 2003; 41(5):436–43.



74. Ammann RA, Bodmer N, Hirt A, Niggli FK, Nadal D, Simon A, et al. Predicting adverse events in children with fever and chemotherapy induced neutropenia: The prospective multicenter SPOG 2003 FN study. *J Clin Oncol*. 2010; 28(12):2008–14.
75. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005.
76. Kohli V, Singhi S, Sharma P, Ganguly NK. Value of serum C-reactive protein concentrations in febrile children without apparent focus. *Ann Trop Paediatr*. 1993;13(4):373–8.
77. Galetto-Lacour A, Zamora SA, Gervaix A. Bedside procalcitonin and C-Reactive protein tests in children with fever without localizing signs of infection seen in a referral center. *Pediatrics*. 2003;112(5):1054–60.
78. Leli C, Ferranti M, Marrano U, al Dhahab ZS, Bozza S, Cenci E, et al. Diagnostic accuracy of presepsin (sCD14-ST) and procalcitonin for prediction of bacteraemia and bacterial DNAemia in patients with suspected sepsis. *J Medical Microbiol*. 2016 ; 65(8):713–9.
79. Tsalik EL, Jagers LB, Glickman SW, Langley RJ, van Velkinburgh JC, Park LP, et al. Discriminative value of inflammatory biomarkers for suspected sepsis. *J Emerg Med*. 2012;43(1):97–106.
80. Giannoudis P, Harwood PJ, Loughenbury P, van Griensven M, Krettek C, Pape HC. Correlation between IL-6 levels and the systemic inflammatory response score: Can an IL-6 cutoff predict a SIRS state? *JTrauma*. 2008; 65(3):646–52.
81. Hatzidaki E, Gourgiotis D, Manoura A, Korakaki E, Bossios A, Galanakis, et al. Interleukin-6 in preterm premature rupture of membranes as an indicator of neonatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005;84(7):632–8.
82. Kishimoto T, Hirano T. A new interleukin with pleiotropic activities. *BioEssays*. 1988; 9:11–5.



83. Song M, Kellum JA. Interleukin-6. *Crit Care Med.*2005;33(12 SUPPL.).
84. Helfgott DC, Tatter SB, Santhanam U, Clarick RH, Bhardwaj N, May LT, et al. Multiple forms of IFN-beta 2/IL-6 in serum and body fluids during acute bacterial infection. *J Immunol (Baltimore, Md : 1950).* 1989;142(3):948–53.
85. Gonzalez BE, Mercado CK, Johnson L, Brodsky NL, Bhandari V. Early markers of late onset sepsis in premature neonates: Clinical, hematological and cytokine profile. *J Perinat Med.*2003 ; 31(1):60–8.
86. Prieto B, Miguel D, Costa M, Coto D, Alvarez F. New quantitative electrochemiluminescence method (ECLIA) for interleukin-6 (IL-6) measurement. *Clin chem Lab Med.* 2010; 48 (6)835-8.
87. Travaglino F, deBerardinisB, MagriniL, Bongiovanni C, Candelli M, Silveri NG, et al. Utility of Procalcitonin (PCT) and Mid regional pro-Adrenomedullin (MR-proADM) in risk stratification of critically ill febrile patients in Emergency Department (ED). A comparison with APACHE II score. *BMC Infect Dis.* 2012 Aug 8;12.
88. SEPEAP [Internet]. España. Sociedad Española de Pediatría de atención Primaria [actualizado 2012 marzo; citado 2021 7 de Julio]. Disponible en : <https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2012/03/Pediatria-Integral-XV-Suplemento-1>.
89. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L. The medical course of Cancer patients with fever and Neutropenia: Clinical identification of a Low-Risk Subgroup at Presentation. *Arch Intern Med.* 1988; 148(12):2561–8.
90. R. Peris Bonet (2015). Incidencia y supervivencia del cáncer infantil. En L. Madero, A. Lassaletta, y J. Sevilla. (3ª edición). *Hematología y Oncología pediátricas (263-270)*. Madrid, España: Ergon.
91. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis 3). *JAMA.*2016;315:801–10.



92. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med.* 1966;64(2):328–40.
93. Yadegarynia D, Tarrand J, Raad I, Rolston K. Current Spectrum of Bacterial Infections in Patients with Cancer. *Vol.37, Clin Infect Dis*;37 (200)1144–5.
94. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: Epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis.* 2005; 40.
95. Torres JP, de La Maza V, Kors L, Villarroel M, Piemonte P, Izquierdo G, et al. Respiratory viral infections and coinfections in children with cancer, fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J.* Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 949–54.
96. Söderman M, Rhedin S, Tolfvenstam T, Rotzén-Östlund M, Albert J, Broliden K, et al. Frequent respiratory viral infections in children with febrile neutropenia. A prospective follow-up study. *PLoS ONE.* 2016;11.
97. Chaftari A-M, Hachem R, Reitzel R, Jordan M, Jiang Y, Yousif A, et al. Role of procalcitonin and interleukin-6 in predicting cancer, and its progression in dependent of infection. Zhang Z, editor. *PLOS ONE.* 2015;10(7): e0130999.
98. Shomali W, Hachem R, Chaftari AM, Jiang Y, Bahu R, Jabbour J, et al. Can procalcitonin distinguish infectious fever from tumor-related fever in non-neutropenic cancer patients? *Cancer.* 2012;118(23):5823–9.
99. Altman DG, Riley RD. Primer: An evidence-based approach to prognostic markers. *Nat Clin Pract Oncol.* 2005 ;2 : 466–72.
100. Chirouze C, Schuhmacher H, Rabaud C, Gil H, Khayat N, Estavoyer JM, May T, Hoen B. Low serum procalcitonin level accurately predicts the absence of bacteremia in adult patients with acute fever. *Clin Infect Dis.* 2002; 35(2):156–61.



101. Urquizo G, Arteaga R. Proteína c reactiva en el diagnóstico y pronóstico de enfermedades infecciosas en pacientes geriátricos. *Rev. Méd.* 2017; 23(2): 69-73.
102. Gómez JA, Ortiz M, Torrealba MI, Gordillo J, Castellanos-Ortega Á, Suberviola B, et al. Evaluación de la capacidad diagnóstica y pronóstica de procalcitonina, proteína C reactiva, interleucina-6 y proteína ligadora del lipopolisacárido en pacientes con sospecha de sepsis. *Rev. Lab Clin.* 2010;3(1):12–9.
103. Chawes BL, Rechnitzer C, Schmiegelow K, Tvede M. Procalcitonin til tidlig diagnostik af bakteriæmi hos børn med cancer. *Ugeskrift for Læger.* 2007; 169(2):138–42.
104. Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, Hartog CS. New approaches to sepsis: Molecular diagnostics and biomarkers. *Clin Microbiol Rev.* 2012; 25(4):609–34.
105. Gac AC, Parienti JJ, Chantepie S, Fradin S, le Coutour X, Leclercq R, et al. Dynamics of procalcitonin and bacteremia in neutropenic adults with acute myeloid leukemia. *Leuk Res.* 2011;35(10):1294–6.
106. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, González-Castro A, García-Astudillo LA, Fernández-Miret B. Valor pronóstico del aclaramiento de procalcitonina, PCR y leucocitos en el shock séptico. *Med Inten.* 2012;36(3):177–84.
107. Yonemori K, Kanda Y, Yamamoto R, Hamaki T, Suguro M, Chizuka A, et al. Clinical value of serial measurement of serum C-reactive protein level in neutropenic patients. *Leuk Lymphoma.* 2001;41(5–6):607–14.
108. Kassam A, Chan AKC, Dzolganovski B, Constantin J, Ramphal R, Grant R, et al. No association between protein Clevels and bacteremia in children with febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol/Oncol.* 2009;31(9):647–50.
109. Póvoa P, Souza-Dantas VC, Soares M, Salluh JIF. C-reactive protein in critically ill cancer patients with sepsis: Influence of neutropenia. *Crit Care.* 2011;15(3): R129.



110. Amano K, Maeda I, Morita T, Miura T, Inoue S, Ikenaga M, et al. Clinical implications of C-reactive protein as a prognostic marker in advanced cancer patients in palliative care settings. *J Pain Symptom Manage.* 2016;51(5):860–7.
111. Elefsiniotis IS, Skounakis M, Vezali E, Pantazis KD, Petrocheilou A, Pirounaki M, et al. Clinical significance of serum procalcitonin levels in patients with acute or chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006; 18(5):525–30.
112. Herget-Rosenthal S, Klein T, Marggraf G, Hirsch T, Jakob HG, Philipp T, et al. Modulation and source of procalcitonin in reduced renal function and renal replacement therapy. *Scand J Immunol.* 2005;61(2):180–6.
113. Kim DY, Lee YS, Ahn S, Chun YH, Lim KS. The usefulness of procalcitonin and C-reactive protein as early diagnostic markers of bacteremia in cancer patients with febrile neutropenia. *Cancer Res Treat.* 2011; 43(3):176–80.
114. Shomali W, Hachem R, Chaftari AM, Bahu R, Helou G el, Jiang Y, et al. Can procalcitonin differentiate *Staphylococcus aureus* from coagulase-negative staphylococci in clustered gram-positive bacteremia? *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013; 76(2):158–61.
115. Carnino L, Betteto S, Loiacono M, Chiappella A, Giacobino A, Ciuffreda L, et al. Procalcitonin as a predictive marker of infections in chemotherapy-induced neutropenia. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2010;136(4):611–5.
116. Shomali W, Hachem R, Chaftari AM, Jiang Y, Bahu R, Jabbour J, Raad S, Al Shuaibi M, Al Wohoush I, ¿Can procalcitonin distinguish infectious fever from tumor-related fever in non-neutropenic cancer patients? *Cancer.* 2012; 118(23):5823–9.
117. Giovanella L, Suriano S, Ricci R, Ravani P, Ceriani L. Circulating procalcitonin in aseptically resected carcinoma patients: A specificity study with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography as benchmark. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48(8):1163–5.



118. Cava F, González C, Pascual MJ, Navajo JA, González-Buitrago JM. Biological variation of interleukin 6 (IL-6) and soluble interleukin 2 receptor (sIL2R) in serum of healthy individuals. *Cytokine*. 2000;12(9):1423–5.
119. Jimeno A, García-Velasco A, del Val O, González-Billalabeitia E, Hernando S, Hernández R, et al. Assessment of procalcitonin as a diagnostic and prognostic marker in patients with solid tumors and febrile neutropenia. *Cancer*. 2004;100(11):2462–9.
120. Engervall P, Granström M, Andersson B, Björkholm M. Monitoring of endotoxin, interleukin-6 and C-reactive protein serum concentrations in neutropenic patients with fever. *Eur J Haematol*. 1995; 54(4):226–34.
121. Abrahamsson J, Pählman M, Mallander L. Interleukin 6, but not tumour necrosis factor- α , is a good predictor of severe infection in febrile neutropenic a non-neutropenic child with malignancy. *Int J Paediatr*. 1997;86(10):1059–64.
122. Engel A, Mack E, Kern P, Kern W v. An analysis of interleukin-8, interleukin-6, and C-reactive protein serum concentrations to predict fever, gram-negative bacteremia, and complicated infection in neutropenic cancer patients. *Infection*. 1998;26(4):213–21.
123. Heney D, Lewis IJ, Evans SW, Banks R, Bailey CC, Whicher JT. Interleukin-6 and its relationship to c-reactive protein and fever in children with febrile neutropenia. *J Infect Dis*. 1992; 165(5):886–90.
124. Lehrnbecher T, Venzon D, de Haas M, Chanock SJ, Kühl J. Assessment of measuring circulating levels of interleukin 6, interleukin 8, C reactive protein, soluble Fc γ receptor type III, and mannose-binding protein in febrile children with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis*. 1999; 29(2):414–9.
125. Hirata Y, Mitaka C, Sato K, Nagura T, Tsunoda Y, Amaha K, et al. Increased circulating adrenomedullin, a novel vasodilatory peptide, in sepsis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(4):1449–53.



126. Struck J, Tao C, Morgenthaler NG, and Bergmann A. Identification of an Adrenomedullin precursor fragment in plasma of sepsis patients. *Peptides*. 2004; 25(8):1369–72.
127. ChristCrain M, Morgenthaler NG, Struck J, Harbarth S, Bergmann A, Müller B. Midregional proadrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. *Crit care*. 2005; 9(6): R816.
128. Julián-Jiménez A, Yañez MC, González-del Castillo J, Salido-Mota M, Mora-Ordoñez B, Arranz-Nieto MJ, et al. Prognostic power of biomarkers for short-term mortality in the elderly patients seen in Emergency Departments due to infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019; 37(1):11–8.
129. Li Q, Wang BS, Yang L, Peng C, Ma LB, Chai C. Assessment of adrenomedullin and proadrenomedullin as predictors of mortality in septic patients: A systematic review and meta-analysis. *Med Intensiva*. 2018; 42(7):416–24.
130. Charles PE, Péju E, Dantec A, Bruyère R, Meunier-Beillard N, Dargent A, et al. MR-proADM elevation upon admission predicts the outcome of septic patients and is correlated with upcoming fluid overload. *Shock*. 2017; 48(4):418–26.
131. Andaluz-Ojeda D, Nguyen HB, Meunier-Beillard N, Cicuéndez R, Quenot J-P, Calvo D, et al. Superior accuracy of mid-regional proadrenomedullin for mortality prediction in sepsis with varying level so fillness severity. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):15.
132. Krüger S, Ewig S, Kunde J, Hartmann O, Suttorp N, Welte T. Proatrial natriuretic peptide and provasopressin for predicting shortterm and long-term survival in community acquire pneumonia: Results from the German competence network CAPNETZ. *Thorax*. 2010; 65(3):208–14.
133. Huang DT, Angus DC, Kellum JA, Pugh NA, Weissfeld LA, Struck J, et al. Midregional proadrenomedullin as a prognostic tool in community acquired pneumonia. *Chest*. 2009; 136(3):823–31.



134. Debiante L, Hachem RY, Wohoush I al, Shomali W, Bahu RR, Jiang Y, et al. The utility of proadrenomedullin and procalcitonin in comparison to C reactive protein as predictors of sepsis and blood stream infections in critically ill patients with cancer. *Crit Care Med.* 2014;42(12):2500–7.
135. Jeong S, Park Y, Cho Y, Kim HS. Diagnostic utilities of procalcitonin and C-reactive protein for the prediction of bacteremia determined by blood culture. *Clin Chim Acta.* 2012;413(21–23):1731–6.
136. Jordan I, Corniero P, Balaguer M, Ortiz J, Vila D, Velasco J, et al. Adrenomedullin as a useful biomarker for the prognosis of critically ill septic children. *Biomark Med.* 2014;8(9):1065–72.
137. Hachem R, Al Wohoush I, Jiang Y, Chaftari A, Raad I. Comparing biomarker procalcitonin (PCT) and pro-adrenomedullin (proADM) as a predictor of response to antibiotics in critically ill cancer patients with bacteremia and sepsis. 49th IDSA 2011. Annual Meeting, Boston.
138. Angeletti S, Spoto S, Fogolari M, Cortigiani M, Fioravanti M, de Florio L, et al. Diagnostic and prognostic role of procalcitonin (PCT) and MR-pro-Adrenomedullin (MR-proADM) in bacterial infections. *APMIS.* 2015; 123(9):740–8.
139. Lucena CM, Rovira M, Gabarrús A, Filella X, Martínez C, Domingo R, et al. The clinical value of biomarkers in respiratory complications in hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(3):415–22.
140. Kern W, Cometta A, de Bock R, Langenaeken J, Paesmans M, Zanetti G, et al. Oral versus Intravenous Empirical Antimicrobial Therapy for Fever in Patients with Granulocytopenia Who Are Receiving Cancer Chemotherapy. *N Engl J Med.* 1999; 341(5):312–8.
141. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, Chanock S, Lewis L, Hiemenz J, et al. A Double-Blind Comparison of Empirical Oral and Intravenous Antibiotic Therapy for Low-Risk Febrile Patients with Neutropenia during Cancer Chemotherapy. *N Engl J Med.* 1999;341(5):305–11.



142. Malik IA, Khan WA, Karim M, Aziz Z, Ata Khan M. Feasibility of outpatient management of fever in cancer patients with low-risk neutropenia: Results of a prospective randomized trial. *Am Jo Med.* 1995; 98(3):224–31.
143. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med.* 1999 ;17(6): 1019–25.
144. Manian FA. A prospective study of daily measurement of C reactive protein in serum of adults with neutropenia. *Clin Infect Dis.* 1995; 21(1):114–21.
145. Dufort Alvarez G. Guía para el tratamiento del paciente con neutropenia febril. *Arch. Pediatr. Urug.* 2009; 80(1): 37-41.
146. Lucas KG, Brown AE, Armstrong D, Chapman D, Heller G. The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complications of sepsis. *Cancer.* 1996;77(4):791–8.
147. Ignacio Sanchez Díaz J, Carlos de Carlos Vicente J, Gil Antón J. Protocolo de diagnóstico y tratamiento del shock séptico y de la sepsis asociada a disfunción orgánica SECIP. Marzo 2020.

FIGURAS Y TABLAS



FIGURAS

Introducción

Figura 1	<i>Incidencia del cáncer infantil en España (RETI-SEHOP) y países europeos</i>	3
Figura 2	<i>Supervivencia a 5 años del diagnóstico de todos los tumores infantiles. España, 1980-2004, 0-14 años, ambos sexos</i>	4
Figura 3	<i>Comportamiento de los niveles séricos de la procalcitonina en sangre ante un estímulo infeccioso sistémico</i>	14
Figura 4	<i>Cinética de la proteína C reactiva, procalcitonina y región media de la proadrenomedulina</i>	17
Figura 5	<i>Genes CALC y superfamilia de péptidos de calcitonina</i>	18
Figura 6	<i>Gen de la adrenomedulina, moléculas precursoras y estructura de los péptidos activos PAMP y ADM</i>	19

Material y métodos

Figura 7	<i>Formulario: “Propredonco fiebre y neutropenia”</i>	44
----------	---	----

Resultados

Figura 8	<i>Clasificación de los tipos de tumores sólidos/linfoma de Hodgkin</i>	62
Figura 9	<i>Relación entre el sexo y la edad de los pacientes registrados</i>	63
Figura 10	<i>Relación entre el sexo y la edad del total de episodios registrados</i>	63
Figura 11	<i>Clasificación de los pacientes por grupos de edad y tipo de tumor</i>	64
Figura 12	<i>Horas de fiebre transcurridas antes de la valoración por un médico</i>	67



Figura 13	<i>Síntomas presentes en el momento del diagnóstico del episodio febril.....</i>	<i>70</i>
Figura 14	<i>Evolución de la cifra de neutrófilos en todos los episodios al diagnóstico, 12-24 horas, 25-48 horas y 49-72 horas (media de los valores).....</i>	<i>80</i>
Figura 15	<i>Evolución de la cifra de monocitos en todos los episodios al diagnóstico, 12-24 horas, 25-48 horas y 49-72 horas (media de los valores).....</i>	<i>81</i>
Figura 16	<i>Evolución de la cifra de plaquetass en todos los episodios al diagnóstico, 12-24 horas, 25-48 horas y 49-72 horas (media de los valores).....</i>	<i>81</i>
Figura 17	<i>Cinética de la proteína C reactiva, procalcitonina, interleucina-6 y región media de la proadrenomedulina en los 134 episodios al diagnóstico, 12-24 horas, 25-48 horas y 49-72 horas (media de los valores).....</i>	<i>82</i>
Figura 18	<i>Cinética de la proteína C reactiva, procalcitonina, interleucina-6 y región media de la proadrenomedulina en los episodios con diagnóstico de infección bacteriana al diagnóstico, 12-24 horas, 25-48 horas y 49-72 horas (media de los valores).....</i>	<i>83</i>
Figura 19	<i>Cinética de la proteína C reactiva, procalcitonina, interleucina-6 y región media de la proadrenomedulina en los episodios con diagnóstico de infección no bacteriana al diagnóstico, 12-24 horas, 25-48 horas y 49-72 horas (media de los valores (media de los valores).....</i>	<i>84</i>
Figura 20	<i>Cinética de la proteína C reactiva, procalcitonina, interleucina-6 y región media de la proadrenomedulina en los episodios con diagnóstico de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica al diagnóstico, 12-24 horas, 25-48 horas y 49-72 horas (media de los valores). Unidades de PCT e IL-6 modificadas para la gráfica.....</i>	<i>85</i>
Figura 21	<i>Relación mediante regresión lineal de los valores de los valores de la región media de la proadrenomedulina y la procalcitonina al diagnóstico de l episodio febril.....</i>	<i>92</i>



Figura 22 *Relación mediante regresión lineal de los valores de los valores de la región media de la proadrenomedulina y la interleucina-6 al diagnóstico del episodio febril.....92*

Figura 23 *Relación mediante regresión lineal de los valores de los valores de la procalcitoninay la interleucina-6 al diagnóstico del episodio febril.....93*

Figura 24 *Relación mediante regresión lineal de los valores de los valores de la procalcitonina y la proteína C reactiva al diagnóstico del episodio febril.....93*

Figura 25 *Relación mediante regresión lineal de los valores de los valores de la interleucina-6 y la proteína C reactiva al diagnóstico del episodio febril.....94*

Figura 26 *Valor (mediana) de los cuatro biomarcadores en sus cuatro puntos analíticos según infección por bacilo gram negativo y bacilo gram positivo 99*

TABLAS

Introducción

Tabla I *Relación defectos inmunológicos y tipos de infecciones.....6*

Tabla II *Diferentes causas de elevación de la procalcitonina.....15*

Tabla III *Distintas patologías descritas con elevación de niveles de la adrenomedulina.....21*

Tabla IV *Variables con su puntuación correspondiente según grupo MASCC.....26*

Material y métodos

Tabla V *Criterios diagnósticos del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS).....46*



Tabla VI	<i>Valores normales de frecuencia cardiaca según grupo de edad.....</i>	<i>47</i>
----------	---	-----------

Resultados

Tabla VII	<i>Descripción de la edad de los individuos al momento de su diagnóstico de cáncer, así como el intervalo de tiempo entre su primer episodio de fiebre y la edad en el mismo.....</i>	<i>61</i>
-----------	---	-----------

Tabla VIII	<i>Edad media de los 37 pacientes clasificados según el tipo de tumor.....</i>	<i>65</i>
------------	--	-----------

Tabla IX	<i>Distribución por sexo de los 37 pacientes clasificados según el tipo de tumor.....</i>	<i>65</i>
----------	---	-----------

Tabla X	<i>Tipo de tratamiento recibido en el momento del episodio febril.....</i>	<i>68</i>
---------	--	-----------

Tabla XI	<i>Clasificación de los episodios de fiebre según se encontrara la enfermedad controlada o no, la presencia de comorbilidades y de síntomas.....</i>	<i>69</i>
----------	--	-----------

Tabla XII	<i>Clasificación de los episodios de fiebre según recibieran o no transfusión durante el episodio febril y estuvieran o no recibiendo factor estimulante de colonias de granulocitos, dependiendo del tipo de cáncer.....</i>	<i>71</i>
-----------	---	-----------

Tabla XIII	<i>Percentiles de la tensión arterial sistólica y diastólica al inicio, 12-24 horas, 25-48 horas y 49-72 horas del episodio de fiebre.....</i>	<i>72</i>
------------	--	-----------

Tabla XIV	<i>Datos analíticos de los episodios al inicio del cuadro febril.....</i>	<i>73</i>
-----------	---	-----------

Tabla XV	<i>Datos analíticos de los episodios a las 12-24 horas del cuadro febril.....</i>	<i>74</i>
----------	---	-----------



Tabla XVI	<i>Datos analíticos de los episodios a las 25-48 horas del cuadro febril.....</i>	<i>75</i>
Tabla XVII	<i>Datos analíticos de los episodios a las 49-72 horas del cuadro febril.....</i>	<i>76</i>
Tabla XVIII	<i>Diagnósticos finales de los episodios clasificados según presentaran infección bacteriana, infección no bacteriana o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.....</i>	<i>77</i>
Tabla XIX	<i>Resumen de los gérmenes aislados en los episodios de fiebre.....</i>	<i>78</i>
Tabla XX	<i>Comparación de la muestra total de episodios según el diagnóstico final que presentaran (infección bacteriana, infección no bacteriana y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica).....</i>	<i>79</i>
Tabla XXI	<i>Relación entre el tipo de infección y el valor de los biomarcadores en el control analítico inicial.....</i>	<i>86</i>
Tabla XXII	<i>Relación entre el tipo de infección y el valor de los biomarcadores en el control analítico de las 12-24 horas.....</i>	<i>87</i>
Tabla XXIII	<i>Relación entre el tipo de infección y el valor de los biomarcadores en el control analítico de las 25-48 horas.....</i>	<i>88</i>
Tabla XXIV	<i>Relación entre el tipo de infección y el valor de los biomarcadores en el control analítico de las 49-72 horas.....</i>	<i>89</i>
Tabla XXV	<i>Relación entre la cifra de neutrófilos y el valor de los biomarcadores en el control analítico inicial.....</i>	<i>90</i>
Tabla XXVI	<i>Correlación de la proteína C reactiva, procalcitonina, interleucina-6 y región media de la pro-adrenomedulina al inicio del episodio febril.....</i>	<i>91</i>



Tabla XXVII	<i>Análisis de los episodios clasificados según el punto de corte establecido para los cuatro biomarcadores y el diagnóstico final del episodio en el primer control analítico.....</i>	95
Tabla XXVIII	<i>Análisis de los episodios clasificados según el punto de corte establecido para los cuatro biomarcadores y el diagnóstico final del episodio en el control de las 12-24 horas.....</i>	96
Tabla XXIX	<i>Análisis de los episodios clasificados según el punto de corte establecido para los cuatro biomarcadores y el diagnóstico final del episodio en el control de las 25-48 horas.....</i>	97
Tabla XXX	<i>Análisis de los episodios clasificados según el punto de corte establecido para los cuatro biomarcadores y el diagnóstico final del episodio en el control de las 48-72 horas.....</i>	98
Tabla XXXI	<i>Relación infección por bacilo gram negativo/positivo y punto de corte de los biomarcadores en el primer y segundo control analítico.....</i>	100
Tabla XXXII	<i>Relación entre el valor de los biomarcadores en el control analítico inicial y la presencia o no de comorbilidades, enfermedad controlada o no y tipo de tratamiento.....</i>	101
Tabla XXXIII	<i>Comparación de los episodios según su localización al inicio del cuadro febril.....</i>	103
Tabla XXXIV	<i>Comparación de los datos de hemograma y biomarcadores al inicio del episodio febril según la localización de los pacientes.....</i>	104
Tabla XXXV	<i>Comparación de los datos analíticos de hemograma y biomarcadores según el destino final.....</i>	106
Tabla XXXVI	<i>Comparación de los datos de hemograma y biomarcadores de los episodios que procedían de su domicilio según lugar de destino.....</i>	107



Tabla XXXVII	<i>Relación de los episodios según el rango de temperatura $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ó $< 39^{\circ}\text{C}$ y el diagnóstico final.....</i>	109
Tabla XXXVIII	<i>Relación entre tensión arterial sistólica menor del percentil veinticinco y diagnóstico final del episodio.....</i>	110
Tabla XXXIX	<i>Relación entre tensión arterial diastólica menor del percentil veinticinco y diagnóstico final del episodio.....</i>	110
Tabla XL	<i>Capacidad de las tensiones arteriales menores del percentil 25 para detectar infección bacteriana.....</i>	111
Tabla XLI	<i>Relación del tipo de infección y la presencia de taquicardia.....</i>	112
Tabla XLII	<i>Número de factores de riesgo (TAS y TAD $< p25$, taquicardia y temperatura $\geq 39^{\circ}\text{C}$) y porcentaje de riesgo según diagnóstico final.....</i>	113
Tabla XLIII	<i>Relación de la tensión arterial, frecuencia cardiaca y temperatura con el diagnóstico final de infección bacteriana.....</i>	114
Tabla XLIV	<i>Relación factores de riesgo analíticos (proteína C reactiva > 9 mg/dL, cifra de plaquetas $\leq 50.000/\mu\text{L}$, neutrófilos y monocitos $\leq 100/\mu\text{L}$) y diagnóstico final de infección bacteriana.....</i>	116
Tabla XLV	<i>Número de factores de riesgo analíticos (proteína C reactiva > 9 mg/dL, cifra de plaquetas $\leq 50.000/\mu\text{L}$, neutrófilos y monocitos $\leq 100/\mu\text{L}$) y porcentajes de riesgo según diagnóstico final.....</i>	117
Tabla XLVI	<i>Relación de los diferentes factores de riesgo analíticos (proteína C reactiva > 9 mg/dL, cifra de plaquetas $\leq 50.000/\mu\text{L}$, neutrófilos y monocitos $\leq 100/\mu\text{L}$) con el diagnóstico de infección bacteriana/infección no bacteriana.....</i>	118



Tabla XLVII *Factores de riesgo de infección bacteriana y lugar de origen de los episodios*.....119

Discusión

Tabla XLVIII *Tabla XLIX. Fortalezas y debilidades de los cuatro biomarcadores: proteína C reactiva, procalcitonina, interleucina-6 y región media de la proadrenomedulina*.....138

Anexos

Tabla XLXIX *Descripción de los 28 pacientes que presentaron alguna comorbilidad/fiebre neutropénica previa/infección fúngica*.....180

Tabla L *Descripción de los 37 pacientes, número de episodios presentes por cada uno de ellos, así como la procedencia y el destino final del episodio*.....182



Universidad de Oviedo

ANEXOS



HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LOS PADRES/TUTORES DEL NIÑO

TÍTULO: PREDICCIÓN DE RIESGO INFECCIOSO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CÁNCER MEDIANTE UN MODELO DE EVALUACIÓN DINÁMICO

Nombre del Investigador principal: Ana de Lucio Delgado

Centro del Investigador: Hospital Universitario Central de Asturias

Dirección: Calle Avda. de Roma, s/n, 33011 OVIEDO, PRINCIPADO DE ASTURIAS **Número(s) de teléfono:** 985108000 extensión 39924/39926

INTRODUCCIÓN:

En los últimos años se han producido grandes avances tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de las patologías hemato-oncológicas en la edad pediátrica. Sin embargo, aún quedan áreas de desarrollo y mejora. Una de ellas es mejorar la predicción del riesgo infeccioso en dichos pacientes en los primeros días de un proceso febril. Las infecciones son actualmente la principal causa de morbi-mortalidad relacionada con el tratamiento en los pacientes pediátricos con cáncer, más aún en aquellos con neutropenias inducidas por la quimioterapia. La evolución de un paciente oncológico con fiebre es muy heterogénea, varían desde aquellos con cuadros de corta duración y sin aislamientos microbiológicos hasta aquellos que desarrollan complicaciones graves e incluso fallecen debido a cuadros sépticos. Se precisan, por ello, establecer escalas que nos permitan estratificar el riesgo de infección y la gravedad de los pacientes y así ajustar mejor el tratamiento en cada situación.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA:

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

Actualmente estamos realizando un estudio sobre la utilidad diagnóstica y pronóstica de diferentes parámetros clínicos y marcadores de laboratorio en casos de procesos febriles en pacientes hemato-oncológicos. Las variaciones de los valores de estos marcadores podrían correlacionarse con la evolución de los pacientes y podrían servir para crear escalas pronósticas de morbi-mortalidad. Es decir, de confirmarse nuestra hipótesis, la determinación de dichos marcadores permitiría diferenciar a los pacientes en riesgo de deterioro a enfermedad grave y que, por tanto, precisarían de una terapéutica más precoz e intensiva de aquellos con bajo riesgo infeccioso que precisarían menor intensidad de tratamiento.

La determinación se realiza ya de forma rutinaria sin añadir extracciones suplementarias a las necesarias por protocolo por su patología.

La finalidad de la investigación es mejorar los conocimientos sobre la patología y pronóstico que afecta a su hijo/a, aunque no supone ningún beneficio directo para él/ella. La participación es voluntaria y la no aceptación de participar en este estudio no repercutirá en los cuidados médicos de su hijo/a.

OBJETIVO DEL ESTUDIO:

El propósito de este estudio es analizar la utilidad diagnóstica y pronóstica de diferentes parámetros clínicos y marcadores de laboratorio en casos de procesos febriles en pacientes hemato-oncológicos.



PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Si acepta que su hijo participe en el estudio, se le recogerán datos relacionados con su enfermedad y sus constantes vitales (temperatura, frecuencia cardíaca, tensión arterial, etc). En las muestras de sangre que se le extraigan por necesidades asistenciales se determinarán los marcadores habituales por protocolo, así como la pro-adrenomedulina (muestra adicional). Todas estas medidas no provocarán ningún discomfort.

RIESGOS O INCONVENIENTES RAZONABLEMENTE PREVISIBLES

Ninguno adicional a la práctica habitual ya que no se realizará ninguna intervención sobre el paciente que esté fuera de la práctica clínica habitual.

POSIBLES BENEFICIOS

Es posible que con este estudio se establezca una escala que permita clasificar de forma más ajustada el riesgo infeccioso de los pacientes pediátricos con cáncer.

PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO - RETIRADA

La participación en este estudio es estrictamente voluntaria y el rechazo a participar no le causará ningún perjuicio. Usted puede decidir retirar a su hijo del estudio en cualquier momento sin necesidad de explicar por qué.

La participación en este estudio es totalmente confidencial y no afectará a ningún cuidado médico de su hijo.

CONFIDENCIALIDAD

La información de este estudio será analizada por los médicos investigadores que están trabajando en este estudio.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la ley orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal y su desarrollo reglamentario posterior. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.



DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL REPRESENTANTE LEGAL

Título del Estudio: "PREDICCIÓN DE RIESGO INFECCIOSO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CÁNCER MEDIANTE UN MODELO DE EVALUACIÓN DINÁMICO"

Yo (nombre y apellidos)

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....

(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en los cuidados médicos.

- Presto libremente mi conformidad para que mi hijo/a participe en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de sus datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del padre/madre:

Firma del investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:



GOBIERNO DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

CONSEJERÍA DE SALUD

Dirección General de Calidad,
Transparencia y Gestión del
Conocimiento

Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias

Hospital Universitario Central de Asturias

N.º 1, 33.18

Avda. de Roma, s/n

33011 Oviedo

Tel: 9851079 27 (ext. 37827/38028)

ceire.asturias@asturias.org

Oviedo, 19 de Mayo de 2021

El Comité Ético de Investigación Clínica Regional del Principado de Asturias, ha revisado el Proyecto de Investigación n.º 109/15, titulado: **"PREDICCIÓN DE RIESGO INFECCIOSO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CÁNCER MEDIANTE UN MODELO DE EVALUACIÓN DINÁMICO"**. Investigador Principal, Dr. Corsino Rey Galán del S. de Pediatría del HUCA.

En base a este estudio se realiza el subproyecto titulado: **"CINÉTICA DE BIOMARCADORES DURANTE EPISODIOS FEBRILES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CÁNCER"**

El Comité ha tomado el acuerdo de considerar que el citado proyecto reúne las condiciones éticas necesarias para poder realizarse y en consecuencia emite su autorización.



Tabla XLXIX. Descripción de los 28 pacientes que presentaron alguna comorbilidad

Paciente	Episodios comorbilidad/ Episodios totales	Fiebre neutropénica	Infección previa catéter (≤ 6 meses)	Pérdida peso $>10\%$	Alteraciones endocrinas	Infección fúngica previa	Infección bacteriana previa
1	2/2	x	x				
2	6/7	x	x				x
3	7/7	x	x				x
4	6/7	x					x
5	3/4	x					
6	8/8	x	x		x		
7	3/3	x	x		x	x	x
8	1/1	x					
9	1/4	x	x				
10	3/3	x					
11	3/4	x					
12	1/2	x					
13	2/2	x	x				
14	3/3	x					
15	4/4	x					
16	1/1	x					
17	1/1	x					
18	1/3					x	
19	4/6	x					
20	8/10	x					
21	1/2	x					



Universidad de Oviedo

22	1/1	x				
23	1/4	x				
24	6/6	x				
25	3/4	x				
26	2/3	x		x	x	
27	2/3	x				
28	2/3	x				
Total	80					



Tabla L. Descripción de los 37 pacientes, número de episodios presentes por cada uno de ellos así como la procedencia y el destino final del episodio

Nº PACIENTE	Nº EPISODIOS	TIPO TUMOR	INICIAL DOMICILIO	INICIAL PLANTA	FINAL DOMICILIO	FINAL PLANTA	FINAL UCIP
1	2	LLA	2	0	0	2	0
2	7	S. EWING	3	4	0	7	0
3	7	LLA	3	4	0	5	2
4	7	LMA	3	4	2	5	0
5	4	S. EWING	3	1	0	4	0
6	1	LMA	1	0	1	0	0
7	2	MEDULOBLASTOMA	2	0	0	2	0
8	8	LLA	4	4	3	5	0
9	3	C.EPIDERMOIDE	3	0	0	3	0
10	1	LLA	1	0	1	0	0
11	4	LLA	4	0	1	3	0
12	3	LLA	3	0	2	1	0
13	4	LLA	3	1	3	1	0
14	1	T. WILMS	1	0	1	0	0
15	2	LNH	1	1	0	2	0
16	2	LLA	2	0	2	0	0
17	3	LLA	1	2	0	3	0
18	1	L.HODGKIN	1	0	0	1	0
19	4	LLA	4	0	3	1	0
20	3	RABDOMIOSARCOM A	3	0	1	2	0
21	1	LMA	1	0	1	0	0
22	1	SARCOMA EWING	1	0	1	0	0
23	1	RETINOBLASTOMA	1	0	0	1	0
24	13	GLIOMA BAJO GRADO CEREBRAL	13	0	11	2	0
25	1	GLIOMA BAJO GRADO CEREBRAL	1	0	1	0	0



Universidad de Oviedo

26	3	NEUROBLASTOMA	0	3	0	2	1
27	6	RABDOMIOSARCOMA	4	2	1	5	0
28	3	LNH	3	0	3	0	0
29	10	OSTEOSARCOMA	9	1	2	8	0
30	2	HEPATOBLASTOMA	1	1	0	2	0
31	1	LLA	1	0	0	1	0
32	4	LLA	4	0	1	3	0
33	6	S. EWING	2	4	0	4	2
34	4	NEUROBLASTOMA	2	2	0	4	0
35	3	C.SUPRARRENAL	3	0	0	3	0
36	3	LMA	2	1	1	2	0
37	3	MEDULOBLASTOMA	3	0	0	3	0
134			99	35	42	87	5

LLA: leucemia linfoblástica aguda. LMA: leucemia mieloblástica aguda. S.Ewing: sarcoma de Ewing. C.epidermoide: carcinoma epidermoide. C.suprarrenal: carcinoma suprarrenal.



Article

Biomarkers and Fever in Children with Cancer: Kinetics and Levels According to Final Diagnosis

Ana de Lucio Delgado ^{1,*}, Jose Antonio Villegas Rubio ¹, Corsino Rey Galan ², Belen Prieto García ³ , Maria de los Reyes González Expósito ⁴ and Gonzalo Solís Sánchez ⁵

¹ Pediatric Department, Hospital Universitario Central de Asturias, 33011 Oviedo, Spain; javilegas10@hotmail.com

² Pediatric Intensive Care, Hospital Universitario Central de Asturias, 33011 Oviedo, Spain; corsino.rey@gmail.com

³ Clinical Biochemistry, Laboratory of Medicine, Hospital Universitario Central de Asturias, 33011 Oviedo, Spain; prietobelen7@gmail.com

⁴ Institute of Cancer Research, London SW3 6JB, UK; reyes.gonzalez.exposito@gmail.com

⁵ Service of the Neonatology Unit, Hospital Universitario Central de Asturias, 33011 Oviedo, Spain; gorzalosolisanchez7@gmail.com

* Correspondence: adelucio82@hotmail.com



Citation: de Lucio Delgado, A.; Villegas Rubio, J.A.; Rey Galan, C.; Prieto García, B.; González Expósito, M.d.L.R.; Solís Sánchez, G. Biomarkers and Fever in Children with Cancer Kinetics and Levels According to Final Diagnosis. *Children* 2021, 8, 1027. <https://doi.org/10.3390/children8111027>

Academic Editors: Navein Pinto and Anna Lewandowska

Received: 15 September 2021

Accepted: 4 November 2021

Published: 9 November 2021

Abstract: We investigated the kinetics of CRP, PCT, IL-6 and MR-proADM in a cohort of consecutive febrile patients with cancer in order to test the hypothesis that higher plasma concentrations and the absence of a rapid decrease in peak values would be associated with disease severity. (1) **Method:** A prospective descriptive and analytical study of patients with cancer and fever (≤ 18 years of age) at a University Hospital was carried out between January 2018 and December 2019. Information collected: sex, age, diagnosis, date and symptoms at diagnosis and medical history. The episodes were classified into three groups: bacterial infection, non-bacterial infection and systemic inflammatory response syndrome (SIRS). (2) **Results:** One hundred and thirty-four episodes were included. Bacterial infection criteria were met in 38 episodes. Biomarkers were measured at four different points: baseline, at 12–24 h, at 25–48 h and at 49–72 h. All the biomarkers evaluated decreased after the peak level was reached. IL-6 and MR-proADM showed a trend towards higher levels in the SIRS group although this rise was statistically significant only for IL-6 ($p < 0.005$). Bacterial infections more frequently presented values of PCT above the cut-off point (>0.5 ng/mL) at 12–24 h. (3) **Conclusion:** In our experience, IL-6 kinetics is faster than PCT kinetics and both are faster than CRP in patients with fever and cancer who present a good outcome. Patients with a good evolution show a rapid increase and decrease of PCT and particularly of IL-6 levels.

Keywords: cancer; children; fever



El Comité Científico del 1r Congreso Ibérico de Hematología y Oncología Pediátricas, que tuvo lugar de manera virtual los días 21, 23, 28 y 30 de septiembre de 2021, certifica que:

ANA DE LUCIO DELGADO

ha presentado el Póster electrónico titulado

CINÉTICA DE BIOMARCADORES DURANTE EPISODIOS FEBRILES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CÁNCER

de los autores:

Ana de Lucio Delgado; Jose Antonio Villegas Rubio; Corsino Rey Galán; Gonzalo Solís Sánchez; Belén Prieto García;

Y para que así conste, se expide el presente certificado a 30 de septiembre de 2021.



Certificate of Poster Presentation

This is to certify that:

Ana de Lucio

Presented a Poster abstract entitled
**STUDY OF THE DIFFERENCES BETWEEN CANCER PATIENTS
WITH FEVER ACCORDING TO THE PLACE OF ORIGIN (HOME
VS. HOSPITAL)**

Co Authors: Ana A. De Lucio (Spain), Jose Antonio Villegas (Spain), Corsino Rey (Spain), Gonzalo Solis (Spain), Belen Prieto (Spain)

at the:

53rd Congress of the International Society of Paediatric Oncology 21-24 October 2021, Virtual Congress



Certificate of Abstract Publication

This is to certify that:

Ana de Lucio

Has an abstract entitled

**BIOMARKERS KINETICS DURING FEBRILE EPISODES IN
PEDIATRIC PATIENTS WITH CANCER**

Published in the SIOp 2021 Supplement of the
Pediatric Blood & Cancer Journal (PBC).

Authors: Jose Antonio Villegas, Corsino Rey, Gonzalo Solis, Belen Prieto



Certificate of Abstract Publication

This is to certify that:

A. de Lucio

Has an abstract entitled

**BIOMARKERS KINETICS DURING FEBRILE EPISODES
IN PEDIATRIC PATIENTS WITH CANCER**

Published in the SIOp 2021 Supplement of the
Pediatric Blood & Cancer Journal (PBC).

Authors: J.A. Villegas, C. Rey, G. Solis, B. Prieto