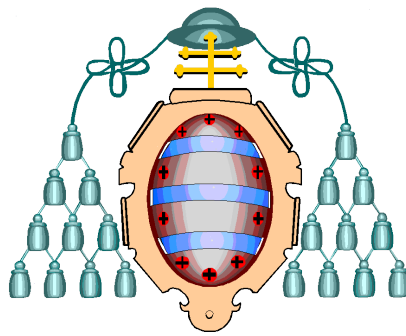


TESIS DOCTORAL
Departamento de Medicina
Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud
Universidad de Oviedo



**Predicción temprana de episodios infecciosos de alto riesgo
en pacientes pediátricos con cáncer y fiebre mediante un
modelo de evaluación dinámica**

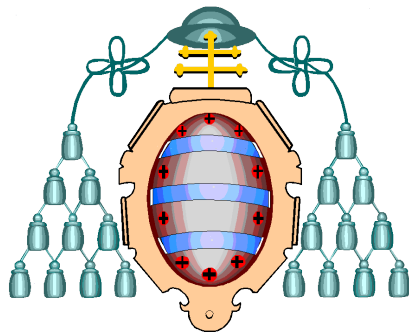
Autor:

José Antonio Villegas Rubio

Director:

Dr. Corsino Rey Galán

TESIS DOCTORAL
Departamento de Medicina
Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud
Universidad de Oviedo



**Predicción temprana de episodios infecciosos de alto riesgo
en pacientes pediátricos con cáncer y fiebre mediante un
modelo de evaluación dinámica**

Autor:

José Antonio Villegas Rubio

Director:

Dr. Corsino Rey Galán



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

| 1.- Título de la Tesis | |
|---|---|
| Español/Otro Idioma: Predicción temprana de episodios infecciosos de alto riesgo en pacientes pediátricos con cáncer y fiebre mediante un modelo de evaluación dinámica | Inglés: A dynamic assesment model for early prediction of high-risk infectious episodes in pediatric cancer patients with fever. |
| 2.- Autor | |
| Nombre: JOSÉ ANTONIO VILLEGAS RUBIO | DNI/Pasaporte/NIE: |
| Programa de Doctorado: CIENCIAS DE LA SALUD | |
| Órgano responsable: UNIVERSIDAD DE OVIEDO | |

RESUMEN (en español)

Introducción:

En las últimas décadas ha habido una mejora significativa en las tasas de supervivencia entre los pacientes oncológicos pediátricos, llegando a casi el 85%. En algunos tipos de tumores como el linfoma o la leucemia linfoblástica de bajo riesgo, se han logrado una supervivencias superiores al 90%. Gran parte de esta mejoría se ha producido gracias a un aumento de la intensidad del tratamiento, que frecuentemente induce una inmunosupresión grave, que conduce a la aparición de infecciones.

Las infecciones son actualmente la principal causa de morbilidad relacionada con el tratamiento en pacientes oncológicos pediátricos. Por ello, ante la aparición de fiebre en el contexto de un tratamiento oncológico, la norma suele ser hospitalizar al paciente e iniciar tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro.

La aplicación de estas medidas, si bien ha supuesto una drástica disminución de la mortalidad de estos pacientes, conlleva numerosos días de hospitalización y uso de antibióticos con detrimento de su calidad de vida y riesgo de desarrollo de resistencias a los antibióticos. Numerosas investigaciones han demostrado que los pacientes oncológicos con fiebre son una población heterogénea, con riesgos que varían desde aquellos con síntomas a corto plazo y sin aislamientos microbiológicos hasta aquellos que desarrollan complicaciones graves e incluso mueren por cuadros sépticos.

El objetivo de este estudio fue establecer una escala pronóstica de riesgo infeccioso para predecir la existencia de episodios de alto riesgo (EAR) durante las primeras 24 horas de fiebre



en pacientes oncológicos pediátricos utilizando parámetros clínicos y los biomarcadores proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT) e interleucina 6 (IL6).

Material y métodos:

El estudio incluyó 103 episodios febriles consecutivos en 44 pacientes pediátricos hemato-oncológicos, de quienes se tomaron muestras para biomarcadores en la evaluación inicial (PCR-1, PCT-1 e IL6-1) y luego entre 12 y 24 horas después (PCR-2, PCT-2 e IL6-2).

Los EAR se definieron como la presencia de bacteriemia por gram-negativos (BGN) y/o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS).

Resultados:

Un valor de IL6-1 superior a 164 pg/ml mostró un área bajo la curva (AUC) de 0.890 (0.791-0.989) y OR de 48.68 (7.92-951.42, $p < 0,001$) para detectar EAR en el análisis multivariante. Una PCT-1 superior a 0.32 ng/ml, un AUC de 0.805 (0.700-0.910) y OR de 4.55 (0.90-27.84, $p = 0.076$). El AUC de la curva ROC del modelo multivariante en la evaluación en el momento inicial fue de 0.904 (0.800–1.00).

Una PCT-2 superior a 0.94 ng/ml mostró un AUC de 0.836 (0.725-0.947) y OR de 13.01 (1.82-149.13, $p = 0.018$) y un aumento de PCR entre la primera y la segunda muestra (PCR-2vs1) superior del 291% mostró un AUC de 0.785 (0.655-0.915) y OR de 31.09 (4.87-355.33, $p = 0.001$). El AUC de la curva ROC del modelo multivariante en la evaluación a las 12-24 horas fue de 0.915 (0.820-1.00).

Conclusiones:

- Se ha establecido un modelo pronóstico basado en la determinación de biomarcadores para detectar episodios de alto riesgo en pacientes oncológicos con fiebre.
- Durante las primeras 12 horas tras el inicio de la fiebre, se ha demostrado que la interleucina-6 y la procalcitonina son útiles. La proteína C reactiva no ha sido útil en esas primeras 12 horas.
- El modelo predictivo resultante en esas primeras 12 horas presentó una excelente capacidad diagnóstica.
- Entre las 12 y 24 horas del inicio de la fiebre, se ha demostrado que la procalcitonina y la variación 2vs1 de PCR son útiles. La interleucina-6 no ha sido útil en ese período de tiempo.
- El modelo predictivo resultante entre las 12 y 24 horas presentó una excelente capacidad diagnóstica.



RESUMEN (en Inglés)

Introduction:

In recent decades there has been a significant improvement in survival rates among pediatric cancer patients, reaching nearly 85%, or even higher for some kinds of tumors like lymphoma or low-risk lymphoblastic leukemia, for which a survival rate of greater than 90% has been achieved. Much of this improvement has occurred thanks to an increase in the intensity of treatment, which frequently induces severe immunosuppression, leading to the appearance of infection

Infections are currently the leading cause of treatment-related morbidity and mortality in pediatric cancer patients. Because of this, after appearance of fever in context of oncological treatment, the standard of care is to hospitalize the patient and start broad-spectrum empirical antibiotic treatment.

That approach, that has resulted in a dramatic decrease in mortality among these patients, leads to long hospitalizations and use of antibiotics with worsening of quality of life and increased risk of antibiotic resistance development. Many investigations have proven that cancer patients with fever are a heterogeneous population, with risks that vary from those with short-term symptoms and without microbiological isolates to those who develop serious complications and even die due to septic conditions.

The aim of this study was to establish a prognostic scale of infectious risk for predicting the existence of high-risk episodes (HRE) during the first 24 hours of fever in pediatric cancer patients using clinical parameters and biomarkers C-Reactive Protein (CRP), Procalcitonin (PCT) and Interleukine 6 (IL6).

Material and methods:

The study included 103 consecutive fever episodes in 44 hemato-oncological pediatric patients, from whom samples for biomarkers were taken upon initial evaluation (CRP-1, PCT-1 and IL6-1) and then between 12 and 24 hours afterward (CRP-2, PCT-2 and IL6-2).

HRE were defined as the presence of gram-negative bloodstream infections or systemic inflammatory response syndrome.



Results:

An IL6-1 value higher than 164 pg/ml showed an area under the curve (AUC) of 0.890 (0.791-0.989) and OR of 48.68 (7.92-951.42, $p < 0.001$) to detect HRE in multivariate analysis. PCT-1 higher than 0.32 ng/ml showed an AUC of 0.805 (0.700-0.910) and OR of 4.55 (0.90-27.84, $p = 0.076$). Multivariate ROC curve analysis of biomarkers at first evaluation showed an AUC of 0.904 (0.800-1.00)

A PCT-2 higher than 0.94 ng/ml showed an AUC of 0.836 (0.725-0.947) and OR of 13.01 (1.82-149.13, $p = 0.018$) and an increase in CRP between the first and second sample (CRP-2vs1) higher than 291% also showed an AUC of 0.785 (0.655-0.915) and OR of 31.09 (4.87-355.33, $p = 0.001$). Multivariate ROC curve analysis of biomarkers at 12-24 hours evaluation showed an AUC of 0.915 (0.820-1.00)

Conclusions:

- A prognostic model based on the determination of biomarkers has been established to detect high risk episodes in cancer patients with fever
- During the first 12 hours after the onset of fever, interleukin-6 and procalcitonin have proven to be useful. C-reactive protein has not been helpful in those first 12 hours.
- The predictive model in those first 12 hours showed an excellent diagnostic accuracy.
- Between 12 and 24 hours after the onset of fever, procalcitonin and CRP 2v1 have proven to be useful. Interleukin-6 has not been helpful in that time period.
- The predictive model between 12 and 24 hours showed an excellent diagnostic accuracy.

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



AGRADECIMIENTOS

En este momento, en el que el proyecto de tesis parece que llega a buen puerto, quiero agradecer a todas las personas que me han apoyado en este camino.

En primer lugar, a mi director de tesis, el Profesor Corsino Rey. Muchas gracias por guiarme durante todos estos años. Gracias por tus sabios consejos y, sobre todo, por tu paciencia y apoyo, sin los cuales este proyecto nunca habría finalizado con éxito.

A las Dras. María Jesús Antuña y María Galbe, mis maestras en la Oncología pediátrica. Gracias por vuestras enseñanzas dentro y fuera de la Medicina. Me siento orgulloso de continuar con vuestra labor.

A mis pacientes y sus familias, por aceptar participar en este proyecto y, sobre todo, por darme lecciones de vida cada día.

A mi madre, mi padre y hermanos. Muchas gracias por vuestro amor, que la distancia no ha hecho más que aumentar. Gracias por acompañarme y cuidarme. Sois los responsables de la persona que soy hoy.

A mis hijos, Diego y Alberto. Con vuestras sonrisas me enseñáis cada día a apreciar lo que verdaderamente importa en la vida.

Y por último, pero sin duda en el lugar más especial, a Pilar, mi compañerina en la vida. Se queda corto un agradecimiento para expresar lo que ha significado tu amor y tu apoyo en estos años y, especialmente, en estos últimos meses. Sin tu ánimo, tu paciencia y tu perseverancia, este proyecto jamás habría salido adelante. Esta tesis es tan tuya como mía.



Universidad de
Oviedo



ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| INTRODUCCIÓN..... | 1 |
| 1. SITUACIÓN GLOBAL DEL CÁNCER PEDIÁTRICO EN ESPAÑA..... | 3 |
| 2. INFECCIONES EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO PEDIÁTRICO..... | 6 |
| 2.1 BACTERIEMIA POR GÉRMENES GRAM-NEGATIVOS (BGN)..... | 9 |
| 2.2 SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA (SRIS)..... | 11 |
| 3. MANEJO DEL PACIENTE ONCOLÓGICO PEDIÁTRICO CON FIEBRE... | 14 |
| 4. BIOMARCADORES HABITUALES EN LA EVALUACIÓN DE RIESGO INFECCIOSO..... | 19 |
| 4.1 PROTEÍNA C REACTIVA (PCR)..... | 19 |
| 4.2 PROCALCITONINA..... | 21 |
| 4.3 INTERLEUCINA 6 (IL-6)..... | 23 |
| 5. ESTUDIOS REALIZADOS SOBRE PREDICCIÓN DE RIESGO INFECCIOSO EN PACIENTES ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS..... | 25 |
| JUSTIFICACIÓN..... | 29 |
| HIPÓTESIS Y OBJETIVOS..... | 34 |
| MATERIAL Y MÉTODOS..... | 38 |
| 1. DISEÑO Y ÁMBITO DEL ESTUDIO:..... | 40 |
| 2. POBLACIÓN DIANA Y DURACIÓN DEL ESTUDIO:..... | 40 |
| 3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:..... | 40 |
| 4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:..... | 41 |
| 5. DEFINICIONES:..... | 41 |



| | |
|--|----|
| 6. TAMAÑO MUESTRAL: | 44 |
| 7. PROTOCOLO ESTABLECIDO PARA TOMA DE MUESTRAS Y MANEJO DEL PROCESO FEBRIL: | 44 |
| 8. METODOLOGÍA DE RECOGIDA DE DATOS: | 45 |
| 9. METODOLOGÍA DE ANÁLISIS DE LOS BIOMARCADORES: | 47 |
| 9.1. PROTEÍNA C REACTIVA..... | 48 |
| 9.2. PROCALCITONINA..... | 48 |
| 9.3. INTERLEUCINA 6..... | 48 |
| 10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS RESULTADOS: | 49 |
| 11. ASPECTOS ÉTICOS: | 52 |
| RESULTADOS: | 54 |
| 1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA: | 56 |
| 1.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES..... | 56 |
| 1.1.1 Edad y sexo..... | 56 |
| 1.1.2 Tipo de cánceres..... | 56 |
| 1.2 DESCRIPCIÓN DE LOS EPISODIOS FEBRILES..... | 57 |
| 1.2.1 Episodios por paciente..... | 57 |
| 1.2.2 Situación de la enfermedad..... | 57 |
| 1.2.3 Duración de la fiebre previa a la primera asistencia..... | 57 |
| 1.2.4 Localización del paciente al inicio de fiebre..... | 58 |
| 1.2.5 Presencia de neutropenia..... | 58 |
| 1.2.6 Foco de la fiebre en la primera valoración:..... | 58 |
| 1.2.7 Uso previo de G-CSF, transfusiones y profilaxis frente a <i>Pneumocystis carinii</i> | 59 |
| 1.3 DIAGNÓSTICOS DE LOS EPISODIOS..... | 60 |
| 1.3.1 Diagnóstico clínico de los episodios..... | 60 |
| 1.3.2 Estudio microbiológico de los diferentes episodios..... | 60 |
| 1.3.3 Descripción de los EAR..... | 64 |



| | |
|--|------------|
| 1.4 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES CLÍNICAS CON LOS EAR..... | 65 |
| 1.5 ANÁLISIS DE LOS BIOMARCADORES..... | 66 |
| 1.5.1 Biomarcadores y neutropenia..... | 66 |
| 1.5.2 Biomarcadores y Episodios de alto riesgo..... | 67 |
| 1.5.3 Puntos de corte óptimos y parámetros diagnósticos para discriminar Episodios de alto riesgo..... | 69 |
| 1.6 MODELOS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA..... | 74 |
| 1.6.1 Primera evaluación..... | 74 |
| 1.6.2 Segunda evaluación..... | 76 |
| 1.6.3 Modelos con IL6 no disponible..... | 80 |
| 1.7 FORMULACIÓN DE UN MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA..... | 85 |
| 1.8 NORMOGRAMA PARA EL CÁLCULO DE PROBABILIDAD DE EAR..... | 88 |
| DISCUSIÓN..... | 94 |
| 1. VISIÓN GENERAL..... | 96 |
| 2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES..... | 98 |
| 2.1 EDAD..... | 98 |
| 2.2 SEXO..... | 99 |
| 2.3 TIPO DE CÁNCER Y SITUACIÓN DE LA ENFERMEDAD..... | 100 |
| 2.4 CARACTERÍSTICAS DE LOS EPISODIOS FEBRILES..... | 101 |
| 2.4.1 Número de episodios..... | 101 |
| 2.4.2 Tiempo desde inicio de fiebre..... | 101 |
| 2.4.3 Presencia de neutropenia..... | 102 |
| 2.4.4 Uso previo de G-CSF, transfusiones de hemoderivados y profilaxis frente Pneumocystis carinii..... | 103 |
| 3. DIAGNÓSTICOS Y ETIOLOGÍA DE LOS EPISODIOS..... | 104 |
| 4. ANÁLISIS DE LOS BIOMARCADORES..... | 106 |
| 4.1 PUNTOS DE CORTE Y CAPACIDAD PARA DISCRIMINAR EAR..... | 108 |



| | |
|---|------------|
| 4.1.1 Primera evaluación..... | 109 |
| 4.1.2 Evaluación entre las 12 y 24 horas..... | 110 |
| 4.2 MODELOS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA..... | 112 |
| 5. FORTALEZAS DEL ESTUDIO..... | 115 |
| 6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO..... | 116 |
| 7. FUTUROS ESTUDIOS..... | 117 |
| 8. CONCLUSIONES..... | 118 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 121 |
| ANEXOS..... | 140 |



ÍNDICE DE FIGURAS

Introducción

- Figura 1. Distribución por grupo diagnóstico de los tumores infantiles en España, de 0-14 años entre 2000-20113 , en comparación con registros europeos.....4
- Figura 2. RETI-SEHOP. Todos los tumores. Supervivencia a 5 años del diagnóstico por cohortes de año de incidencia. 0-14 años, 1980-2014.....5
- Figura 3. Frecuencia relativa de microorganismos aislados en 181 hemocultivos de niños con cáncer y FN de alto riesgo, en seis hospitales de la Región Metropolitana de Santiago de Chile, período 2004-2009.....7
- Figura 4. Algoritmo para el manejo de los pacientes oncológicos pediátricos con fiebre en el HUCA.....17
- Figura 5. Estructura del complejo PCR con fosfocolina. Thompson et al.....20
- Figura 6 . Estructura de procalcitonina.....21
- Figura 7. Estructura de la Interleucina 6.....24

Resultados

- Figura 8. Distribución de los diagnósticos microbiológicos.....61
- Figura 9. Comparativa de curvas ROC de PCR-1, PCT-1 y IL6-1.....71
- Figura 10. .Comparativa de curvas ROC de PCR-2, PCT-2 y IL6-2.....72
- Figura 11. Comparativa de curvas ROC de PCR-2vs1, PCT-2vs1 y IL6-2vs1.....72



Índice de figuras

- Figura 12. Curva ROC de modelo de regresión multivariante para la primera evaluación.....75
- Figura 13. Curva ROC de modelo de regresión multivariante para la segunda evaluación incluyendo las variables 2vs1.....78
- Figura 14. Curva ROC de modelo de regresión multivariante para la segunda evaluación sin incluir las variables 2vs1.....80
- Figura 15. Curva ROC de modelo de regresión multivariante para la primera evaluación sin IL6 disponible.....82
- Figura 16. Curva ROC de modelo de regresión multivariante para la segunda evaluación sin IL6 disponible.....84
- Figura 17. Normograma para cálculo de EAR en la primera evaluación.....89
- Figura 18. Normograma para cálculo de EAR en la segunda evaluación (12-24 horas).....90
- Figura 19. Ejemplo de cálculo de probabilidad de EAR con variables de primera evaluación.....91
- Figura 20. Ejemplo de cálculo de probabilidad de EAR con variables de la segunda evaluación..92



ÍNDICE DE TABLAS

Introducción

- Tabla I.- RETI-SEHOP. Todos los tumores. Seguimiento y supervivencia a 3 y 5 años del diagnóstico, por cohortes de año de incidencia. 0-14 años, 1980-2016.....5
- Tabla II . Probables etiologías según las características del paciente.....8
- Tabla III. Criterios de la IPSCC 2005 para diagnóstico de SRIS.....12
- Tabla IV. Signos vitales y variables de laboratorio específicos para la edad, International Pediatric Sepsis Consensus Conference 2005.....12

Resultados

- Tabla V. Origen de la bacteriemia según el tipo de bacteria causante.....63
- Tabla VI. Etiología del las BGN y su origen.....64.
- Tabla VII. Características clínico-demográficas en función de que presentaran un EAR.....65
- Tabla VIII. Mediana de los valores de PCR, PCT e IL6 en función de la situación de neutropenia.....66
- Tabla IX. Mediana y rango intercuartílico de PCR, PCT e IL6 (evaluación inicial, 12-24 horas y variaciones 2vs1) en EAR y no-EAR.....68
- Tabla X. Puntos de corte óptimos y parámetros diagnósticos para discriminar EAR.....70



- Tabla XI. Valores de punto de corte y odds ratio (p-valor e IC del 95%) en el análisis uni y multivariate para diagnóstico de EAR en la primera evaluación.....75.
- Tabla XII . Valores de punto de corte y odds ratio (p-valor e IC del 95 %) en el análisis uni y multivariante para el diagnóstico de EAR en la segunda evaluación (12-24 h) incluyendo variables 2vs1.....77
- Tabla XIII . Valores de punto de corte y odds ratio (p-valor e IC del 95 %) en el análisis uni y multivariante para el diagnóstico de EAR en la segunda evaluación (12-24 h) sin incluir variables 2vs1.....79
- Tabla XIV . Valores de punto de corte y odds ratio (p-valor e IC del 95%) en el análisis uni y multivariate para diagnóstico de EAR en la primera evaluación sin contar con la disponibilidad de IL6.....81.
- Tabla XV . Valores de punto de corte y odds ratio (p-valor e IC del 95 %) en el análisis uni y multivariante para el diagnóstico de EAR en la segunda evaluación (12-24 h) sin contar con la disponibilidad de IL6.....83
- Tabla XVI. Coeficientes, error estándar, test de Wald y p-valor del modelo para los valores en la primera evaluación.....86
- Tabla XVII. Coeficientes, error estándar, test de Wald y p-valor del modelo para los valores en la segunda evaluación.....86



Universidad de
Oviedo



GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AUC: Área bajo la curva.

BGN: Bacteriemia por gérmenes gram-negativos.

CVC: Catéter venoso central.

DS: Desviación standard.

E.: Escherichia.

EAR: Episodio de alto riesgo.

ES: Error estándar.

FC: Frecuencia cardíaca.

FN: Fiebre neutropénica.

G-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos.

HUCA: Hospital Universitario Central de Asturias.

IC: Intervalo de confianza.

IL: Interleucina.

IL6: Interleucina 6.

ITU: Infección del tracto urinario.

IPSCC: Conferencia Internacional de Consenso de Sepsis Pediátrica.

K.: Klebisella.

Kda: Kilodalton.

LH: Linfoma de Hodgkin.

LLA: Leucemia linfoblástica aguda.

LMA: Leucemia mieloblástica aguda.



Glosario de abreviaturas

LNH: Linfoma no-Hodgkin.

N: número de pacientes.

NA: No aplicable.

OR: Odds ratio.

ORL: Otorinolaringología

P. : Pseudomona.

PCR: Proteína C reactiva.

PCT: Procalcitonina.

RETI: Registro Español de Tumores Infantiles.

RIQ: Rango intercuartílico.

S. : Staphylococcus.

SAA: Amiloide sérico A.

SAMR: Staphylococcus aureus meticilín-resistente.

Se: Sensibilidad.

SEHOP: Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas.

SNC: Sistema nervioso central.

SNS: Sistema nervioso simpático.

Sp: Especificidad.

SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

TNF: Factor de necrosis tumoral.

UCIP: Unidad de cuidados intensivos pediátricos.

VPN: Valor predictivo negativo.

VPP: Valor predictivo positivo.



Universidad de
Oviedo



Universidad de
Oviedo

Introducción



Universidad de
Oviedo



1. SITUACIÓN GLOBAL DEL CÁNCER PEDIÁTRICO EN ESPAÑA

La incidencia del cáncer pediátrico según los datos del Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP) basados en los registros de las zonas de alta cobertura es de 160 casos por millón de niños/as entre los 0-14 años en el período 2000-2020. De todos los tipos de cánceres pediátricos los más frecuentes son las leucemias, con una incidencia de 46.4 por millón de niños/as entre los 0-14 años. Le siguen los tumores de sistema nervioso central (SNC) con una incidencia de 36.6 por millón de niños/as entre los 0-14 años⁽¹⁾. La distribución de los tipos de tumores en España es similar a las de los países del entorno europeo y es la habitual en países desarrollados (figura 1). Las leucemias suponen en torno a un tercio del total y los tumores de SNC en torno al 20%⁽²⁾. Pese a presentar una baja incidencia y prevalencia, de hecho cada uno de los tumores infantiles entraría por separado dentro de la definición de enfermedad rara, supone una patología de un gran impacto socio-sanitario.

La supervivencia en el cáncer pediátrico ha ido aumentando paulatinamente en las últimas décadas^(3,4), ascendiendo de supervivencias globales a 5 años del 55% en el quinquenio 1980-84 hasta el 81% en el quinquenio 2010-14 (Tabla 1 y Figura 2)⁽¹⁾. La mejora en los protocolos de tratamientos, el abordaje multimodal y el aumento de la intensidad de dosis han permitido, en gran medida, esta mejora de la supervivencia^(5,6). Este aumento en la intensidad de los tratamientos lleva aparejado un aumento de los efectos indeseables del mismo. Entre ellos, las infecciones son la mayor causa de morbilidad y mortalidad relacionada con el tratamiento en los pacientes con cáncer⁽⁷⁾.

Introducción

Las mejoras llevadas a cabo en las terapias de soporte (profilaxis, antibioterapia, unidades de cuidados intensivos, etc), han contribuido en gran medida al aumento de esta supervivencia, ya que han permitido a los pacientes superar la toxicidad de los tratamientos^(8,9)

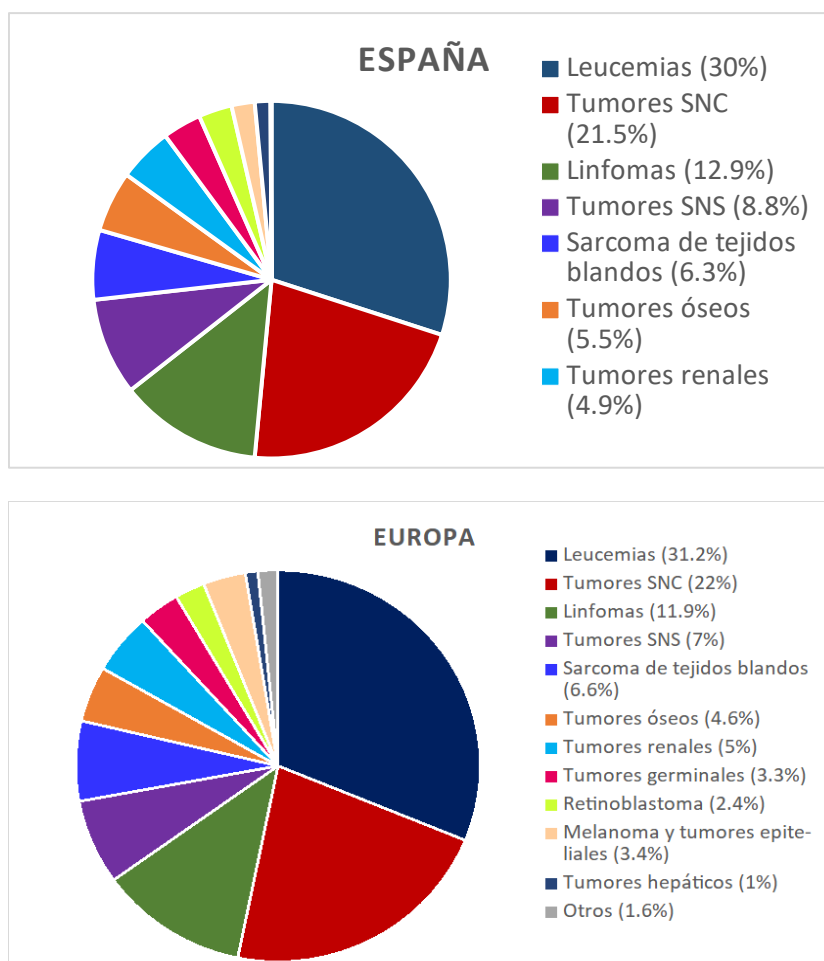


Figura 1. Distribución por grupo diagnóstico de los tumores infantiles en España, de 0-14 años entre 2000-20113, en comparación con registros europeos⁽²⁾.

Abreviaturas: SNC: sistema nervioso central; SNS: sistema nervioso simpático;

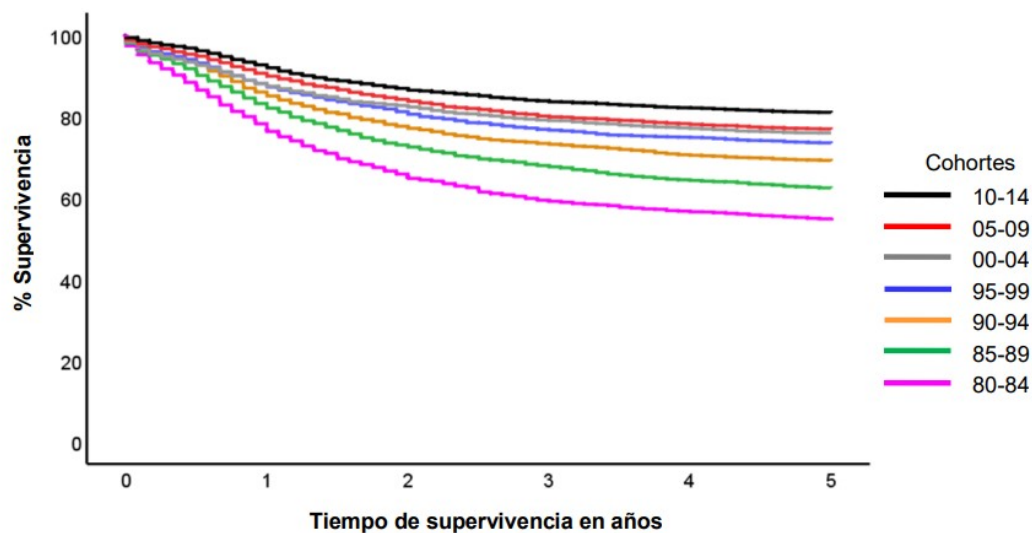


Introducción

Tabla I.- RETI-SEHOP. Todos los tumores. Seguimiento y supervivencia a 3 y 5 años del diagnóstico, por cohortes de año de incidencia. 0-14 años, 1980-2016⁽¹⁾.

| Cohortes de incidencia | n | % seguimiento | | % supervivencia | |
|------------------------|--------------|---------------|-----------|-----------------|-----------|
| | | >= 3 años | >= 5 años | 3 años | 5 años |
| 80-84 | 2232 | 95.8 | 93.3 | 59(57-61) | 55(53-57) |
| 85-89 | 2831 | 89.5 | 87.7 | 68(66-70) | 62(60-64) |
| 90-94 | 3014 | 97.8 | 97.1 | 73(72-75) | 69(67-71) |
| 95-99 | 3074 | 98.7 | 98.1 | 77(75-78) | 73(72-75) |
| 00-04 | 3348 | 97.6 | 96.4 | 79(78-80) | 76(75-77) |
| 05-09 | 4496 | 97.4 | 95.6 | 80(79-81) | 77(76-78) |
| 10-14 | 4467 | 97.9 | 95.0 | 84(83-85) | 81(80-82) |
| 15-16 | 2061 | 96.3 | | 87(85-88) | |
| Total 80-14 | 23962 | | | | |
| TOTAL 80-16 | 26023 | | | | |

Figura 2.- RETI-SEHOP. Todos los tumores. Supervivencia a 5 años del diagnóstico por cohortes de año de incidencia. 0-14 años, 1980-2014⁽¹⁾.





2. INFECCIONES EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO PEDIÁTRICO

Las infecciones son la causa más importante de morbilidad y mortalidad durante el tratamiento de los niños con cáncer⁽¹⁰⁻¹²⁾. Suponen aproximadamente la mitad de las muertes debidas a toxicidad del tratamiento del cáncer. Esto es especialmente frecuente durante la inducción del tratamiento de las neoplasias hematológicas⁽¹³⁾.

La etiología de las infecciones en los niños con cáncer está mejor descrita en países desarrollados. En un estudio realizado en niños con fiebre neutropénica (FN) se ha encontrado que de 337 episodios, en casi la mitad la etiología fue catalogada como infecciosa, en 86 la infección fue probada y en 75 la infección fue probable. En el resto de los episodios, la fiebre fue catalogada como fiebre de origen desconocido⁽¹²⁾.

En general, las bacteriemias son las infecciones más graves. La etiología más frecuente de las bacteriemias varía de acuerdo al nivel de recursos del centro tratante, así, en países de altos recursos, las bacterias gram-positivas son las más frecuentes, en tanto que en los países de escasos recursos, predominan las bacterias gram-negativas. Entre las bacterias gram-positivas, el *Staphylococcus (S.) coagulasa negativo* es el más frecuente. Entre los patógenos gram-negativos, los causantes de bacteriemias más importantes son *Klebsiella pneumoniae (K. pneumoniae)*, *Escherichia coli (E. coli)* y *Pseudomona aeruginosa (P. aeruginosa)*. Entre las infecciones fúngicas, las más frecuentes son los hongos levaduriformes como las *Cándidas* y los hongos filamentosos, como el *Aspergillus*⁽¹²⁾.

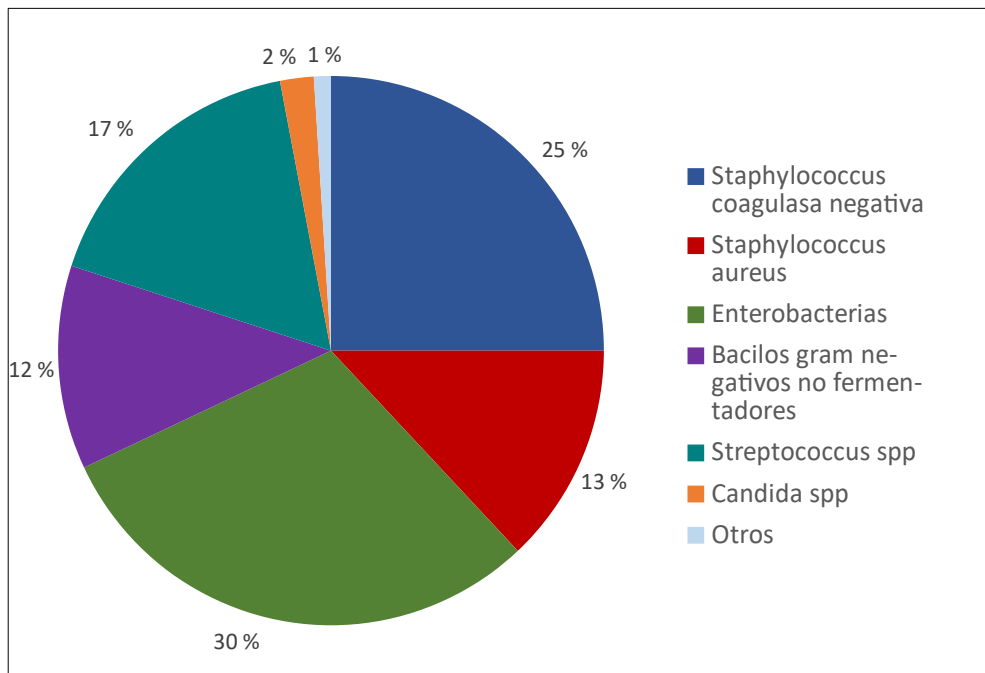


Figura 3. Frecuencia relativa de microorganismos aislados en 181 hemocultivos de niños con cáncer y FN de alto riesgo, en seis hospitales de la Región Metropolitana de Santiago de Chile, período 2004-2009⁽¹⁰⁾.

Según las características del paciente, se puede sospechar la etiología más probable, lo cual servirá para decidir el tratamiento empírico más adecuado. Así por ejemplo, en pacientes con cuadros sépticos, lo más habitual serán las bacterias gram-negativas o el *S. aureus* dentro de las gram-positivas y en pacientes con sospecha de infección de vía central deberá siempre considerarse la posibilidad de un coco gram-positivo (*S. aureus* o coagulasas negativos)^(14,15).



Tabla II. Probables etiologías según las características del paciente⁽¹⁶⁾.

| Condición de fondo | Pensar en... |
|--|---|
| Paciente oncológico con septicemia | Cocos gram-positivos: <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> Bacilos gram-negativos: <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| Catéter venoso central | <i>Staphylococcus coagulasa-negativa</i> <i>Streptococcus grupo viridans</i> <i>Staphylococcus aureus</i> |
| Lesiones en piel | <i>Staphylococcus aureus</i> |
| Lesiones en mucosas (úlceras, aftas) | <i>Streptococcus grupo viridans</i> Anaerobios estrictos |
| Antecedente de tratamiento prolongado con antimicrobianos de amplio espectro y corticoesteroides | <i>Candida albicans</i> <i>Candida tropicalis</i> |
| Dolor pleurítico, hemoptisis, efusión pleural o infiltrado pulmonar localizado | <i>Aspergillus spp</i> |
| Pacientes con inmunosupresión celular, linfomas y leucemias | Considerar virus respiratorios: Adenovirus Virus respiratorio sincicial Parainfluenza Metapneumovirus Influenza Herpesvirus Herpes simplex Varicela-zóster Citomegalovirus Epstein-Barr |



Según diferentes artículos, el riesgo de bacteriemia en pacientes con FN es variable entre el 25 y el 70 %⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ aunque las infecciones también son bastante comunes en pacientes no neutropénicos, con índices generales de bacteriemia de casi el 15 %^(20,21).

Entre los diferentes tipos de infecciones que un paciente oncológico pueda presentar, las que pueden cursar de forma más fulminante y, por ello, interesa detectar más precozmente son las bacteriemias por gérmenes gram-negativo (BGN), las cuales son las que evolucionan a cuadros de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) con más frecuencia^(22,23).

2.1 Bacteriemia por gérmenes gram-negativos (BGN)

Dentro de la importancia que siempre tiene una bacteriemia en un paciente con cáncer en tratamiento, las BGN tienen, por su frecuencia y especial gravedad, un alto riesgo de morbi-mortalidad y secuelas.

En la década de 1960, la gran mayoría de los pacientes que desarrollaban una BGN durante la neutropenia inducida por quimioterapia fallecían. La muerte ocurría incluso antes de que los resultados del hemocultivo estuvieran disponibles en alrededor del 50% de los casos⁽²⁴⁾. La causa era que muchos pacientes recibían antibióticos que, en el mejor de los casos, eran subóptimos y con frecuencia inactivos contra el patógeno



Introducción

invasor. A principios de la década de 1970, los estudios epidemiológicos demostraron que más del 50% de las BGN eran causadas por cepas adquiridas en hospitales que colonizaban a lo largo del tubo digestivo y causaban infección en un número limitado de localizaciones, especialmente faringe, pulmones, colon y periné. Los estudios de cultivo de vigilancia han demostrado que entre los bacilos gram-negativos adquiridos, *P. aeruginosa* casi invariablemente producirá una bacteriemia si el paciente se vuelve profundamente neutropénico, *E. coli* y *K. pneumoniae* conducirán a la bacteriemia en solo un número moderado de pacientes y otros bacilos gramnegativos. rara vez progresarán a bacteriemia a pesar de la colonización⁽²⁴⁾. Por tanto, las principales causas de bacteriemia en el paciente inmunodeprimido son *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*. Investigaciones posteriores demostraron que los bacilos gram-negativos se adquirirían a través de las manos, los alimentos y el agua, lo que condujo a enfoques para la prevención de infecciones que incluyeron el lavado cuidadoso de las manos, una dieta con bajo contenido microbiano y atención a las fuentes de agua. Otro enfoque para la prevención de infecciones es mejorar los factores de defensa del huésped, principalmente mediante un retorno más rápido de los granulocitos circulantes con el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) como el filgrastim. En cuanto al tratamiento, el enfoque fundamental ante una posible BGN es la pronta instauración de la terapia antibiótica empírica cuando la fiebre se inicia en el marco de la neutropenia. Hay una breve "ventana de oportunidad" que se establece en torno a la primera hora, durante la cual, si se inicia el tratamiento antibiótico precoz, mejoran las posibilidades de supervivencia a la infección⁽²⁴⁾.



2.2 Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS)

El SRIS, definido de acuerdo con los criterios establecidos por la Conferencia Internacional de Consenso de Sepsis Pediátrica (IPSCC) en 2005 (Tabla II y III)⁽²⁵⁾, es una de las complicaciones potencialmente más graves en los pacientes pediátricos con cáncer y generalmente viene precedida por una infección por gram-negativo⁽²⁶⁾. Los pacientes que sufren una infección bacteriana invasiva tienen un riesgo del 25% de presentar una sepsis grave con un riesgo de muerte del 3%⁽²⁷⁾. En un estudio realizado en pacientes pediátricos diagnosticados de leucemia aguda linfoblástica y mieloblástica, se identificaron 126 aislamientos de 115 episodios de sospecha de bacteriemia en 69 pacientes. Las bacterias gram-negativas constituyeron la causa más frecuente con el 56.3 % de los patógenos. El 83.5% por ciento de las bacteriemias ocurrieron junto con neutropenia, y el 73% tenía neutropenia grave, lo que nos indica que, si bien es mucho más frecuente en pacientes neutropénicos, también pueden ocurrir en pacientes no neutropénicos en un porcentaje no desdeñable. Los principales gram-negativos fueron *E. coli*, *K. pneumonia* y *P. aeruginosa*. El 82% por ciento de los pacientes con bacteriemia por *E. coli*, *K. pneumonia* y *P. aeruginosa* tenían insuficiencia orgánica o disfunción orgánica relacionada con la sepsis. Las bacteriemias por *P. aeruginosa* tuvieron la tasa de mortalidad más alta (40%), en este estudio⁽²⁶⁾.



Tabla III. Criterios de la IPSCC 2005 para diagnóstico de SRIS ⁽²⁵⁾.

Presencia de al menos dos de los siguientes cuatro criterios, de los cuales temperatura o recuento leucocitario deben ser anormales:

- Temperatura central $> 38,5^{\circ} \text{C}$ o $< 36^{\circ} \text{C}$
- Taquicardia: frecuencia cardiaca > 2 DS para la edad, en ausencia de estímulos externos, drogas de uso crónico o estímulos dolorosos, o elevada persistencia inexplicada por más de 0,5 a 4 horas, o para niños < 1 año. Bradicardia: $< p10$ para la edad en ausencia de estímulos vagales, bloqueantes o cardiopatía congénita u otra causa inexplicable por más de 0,5 horas.
- Polipnea: frecuencia respiratoria > 2 DS para la edad o ventilación mecánica para un proceso agudo no vinculado a enfermedad neuromuscular o anestesia general.
- Leucocitos elevados o disminuidos para la edad (no secundario a quimioterapia) o $> 10\%$ de neutrófilos inmaduros.

Tabla IV. Signos vitales y variables de laboratorio específicos para la edad, International Pediatric Sepsis Consensus Conference 2005⁽²⁵⁾.

| Edad | Frecuencia cardiaca Latidos/min | | Frecuencia respiratoria | Cifra de leucocitos $\times 10^3/\text{ml}$ | Presión sistólica mmHg |
|-------------------|------------------------------------|-------------|----------------------------|--|---------------------------|
| | Taquicardia | Bradicardia | Respiraciones /min | | |
| 0 días a 1 semana | >180 | < 100 | > 50 | > 34 | < 65 |
| 1 semana a 1 mes | > 180 | < 100 | > 40 | $> 19,5$ o < 5 | < 75 |
| 1 mes a 1 año | > 180 | < 90 | > 34 | $> 17,5$ o < 5 | < 100 |
| 2 a 5 años | > 140 | NA | > 22 | $> 15,5$ o < 6 | < 94 |
| 6 a 12 años | > 130 | NA | > 18 | $> 13,5$ o $< 4,5$ | < 105 |
| 13 a < 18 años | > 110 | NA | > 14 | > 11 o $< 4,5$ | < 117 |

NA: no aplicable



Introducción

La potencial gravedad de estos tipos de cuadros (BGN y SRIS), siendo el segundo muchas veces consecuencia del primero, nos lleva a catalogarlos de Episodios de alto riesgo (EAR). Si bien es importante una detección precoz de cualquier tipo de infección, especialmente bacteriana, estos cuadros lo son aún más por el mayor riesgo de morbi-mortalidad y secuelas que presentan.



3. MANEJO DEL PACIENTE ONCOLÓGICO PEDIÁTRICO CON FIEBRE

En los pacientes oncológicos pediátricos, especialmente en aquellos en situación de neutropenia, los signos y síntomas de infección o sepsis pueden ser sutiles y pasar desapercibidos, sobre todo en las primeras horas del cuadro. Por ello, la práctica habitual es, tras la extracción de pruebas microbiológicas, el inicio de antibioterapia empírica. En los pacientes neutropénicos y, especialmente, en determinadas situaciones como las terapias de inducción de las neoplasias hematológicas, se procede al ingreso sistemático y a la administración de antibioterapia intravenosa⁽²⁸⁾.

El tratamiento antibiótico empírico puede variar de un centro a otros, sobre todo en función de la flora microbiana habitual y el patrón de resistencias a antibióticos existente en cada centro. En la mayoría suelen seguir estas pautas con pequeñas modificaciones⁽¹⁷⁾:

1. Monoterapia. Existen múltiples estudios donde se demuestra que los pacientes con FN no complicados y estables clínicamente pueden ser tratados con monoterapia, con éxito de entrada. No existen diferencias significativas entre los cuatro antibióticos referidos a continuación, aunque sí se ha demostrado que los carbapenémicos son más efectivos en pacientes con alto riesgo de infección.

- Ceftazidima.
- Cefepime.
- Piperacilina-tazobactam.
- Meropenem/imipenem.



2. Doble antibioterapia sin glucopéptido. La ventaja de esta asociación es la sinergia de actuación, así como la mínima emergencia de cepas resistentes durante el tratamiento. Sin embargo, son mayores los efectos adversos, sobre todos nefrotóxicos, ototóxicos e hipocaliemia asociada al uso de aminoglucósidos. Suele reservarse para pacientes con criterios de SRIS. Esta terapia no cubriría, al igual que la monoterapia, las infecciones por gérmenes gram-positivos.

- Ceftazidima/cefepime + amikacina.
- Piperacilina-tazobactam + amikacina.
- Ampicilina-sulbactam + amikacina.
- Carbapenem + amikacina.

3. Glucopéptido (vancomicina/teicoplanina) + 1 ó 2 antibióticos previos. En la última década se ha producido un aumento progresivo de infecciones por gérmenes gram-positivos en pacientes neutropénicos, debido sobre todo al uso de catéteres venosos centrales y a los regímenes de quimioterapia más intensivos. Asimismo, la emergencia de cepas de enterococos resistentes a vancomicina, *S. aureus* meticilín-resistente (SAMR) y neumococos resistentes a penicilina y cefalosporinas ha llevado a plantear cambios en el manejo inicial de estos pacientes. No obstante, las últimas investigaciones realizadas aconsejan de entrada la no utilización rutinaria de glucopéptidos, a no ser que tengan factores de riesgo: sospecha de infección de acceso venoso central, mucositis grave, alta prevalencia de SAMR y neumococos ultrarresistentes.

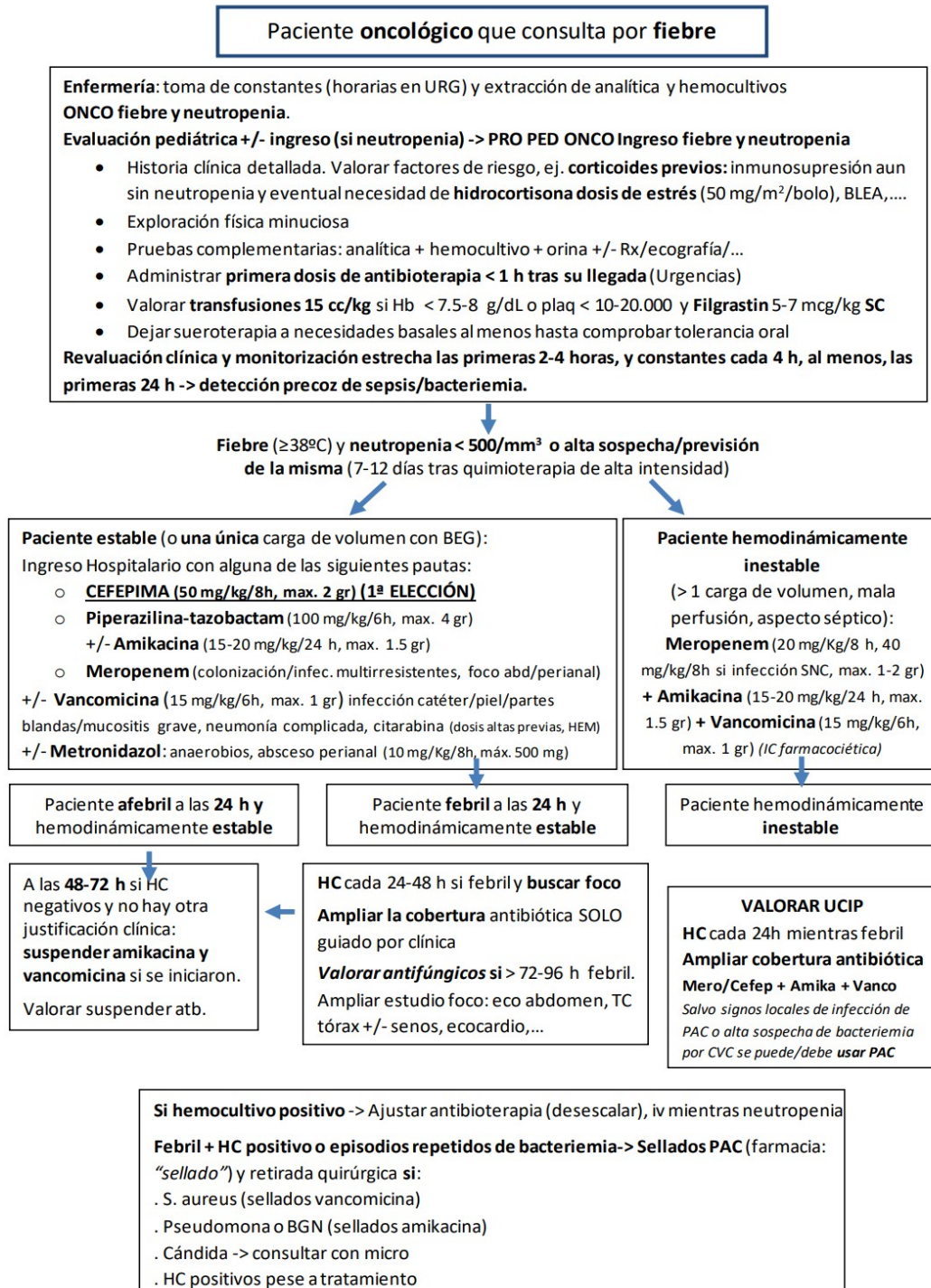


Introducción

Con respecto a infecciones relacionadas con el catéter, la mayoría se deben a gérmenes gram-positivos (*S. epidermidis*/*S. aureus*, principalmente), que suelen resolverse con tratamiento médico sin necesidad de retirar el catéter, sobre todo en el caso de *S. epidermidis*.

4. Terapia con antifúngicos(*Anfotericina B* liposomal/*Fluconazol*). Se recomienda su uso en pacientes donde persiste la fiebre tras 5 ó 7 días de tratamiento antibiótico empírico. No suele ser un tratamiento utilizado en las primeras horas del proceso febril.

Cada centro, en función de los gérmenes más habituales y del perfil de resistencias a antibióticos, establece el protocolo de manejo para estos pacientes. A continuación se muestra el algoritmo de toma de decisiones para el manejo de los pacientes oncológicos pediátricos con fiebre en vigor en el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA).



Dosis máximas de antibioterapia **por dosis**. Cefepima, Pipe-tazo (por CVC) y Meropenem **pueden pasar en bolo iv (3-5 min)**.

Figura 4. Algoritmo para el manejo de los pacientes oncológicos pediátricos con fiebre en el HUCA.

UCIP: Unidad de Cuidados intensivos pediátricos; CVC: catéter venoso central.



Introducción

La aplicación de estos protocolos de antibioterapia precoz ha conseguido disminuir la morbi-mortalidad asociada a las infecciones en pacientes oncológicos y su demora se ha asociado con un aumento de la misma⁽²⁹⁾. Sin embargo, entre los pacientes oncológicos que presentan un cuadro febril existe una gran heterogeneidad, siendo en su mayoría procesos no complicados, con hemocultivos negativos y sin neutropenia o rápida recuperación hematológica⁽³⁰⁾. Esto va a conllevar un sobretratamiento y numerosos ingresos en estos pacientes de menor riesgo, los cuales no están exentos de efectos adversos y producen una disminución de la calidad de vida.

Por ello, de forma cada vez más frecuente, se han intentado establecer modelos de predicción de riesgo. El cálculo de riesgo infeccioso y el ajuste del tratamiento a dicho riesgo pueden resultar en una mejora de la calidad de los cuidados y de la calidad de vida, un mejor uso de los recursos y un ahorro económico⁽³¹⁾.

Dichos modelos, mayoritariamente, han explorado la utilidad del uso de reactantes de fase aguda como biomarcadores predictores de riesgo infeccioso. Los más utilizados han sido la Proteína C Reactiva (PCR), la Procalcitonina (PCT) y diferentes Interleucinas, especialmente la interleucina 6 (IL6)^(2,6,8).



4. BIOMARCADORES HABITUALES EN LA EVALUACIÓN DE RIESGO INFECCIOSO

4.1 Proteína C Reactiva (PCR)

La PCR fue descubierta en el laboratorio de Oswald Avery durante el curso de estudios de pacientes con infección por *Streptococcus pneumoniae*.

En los seres humanos, los niveles plasmáticos de PCR pueden aumentar rápida y notablemente, después de un estímulo inflamatorio agudo, lo que refleja en gran medida una mayor síntesis por parte de los hepatocitos. La inducción de PCR es parte de un panorama más amplio de la reorganización de la expresión génica del hígado durante los procesos inflamatorios, la respuesta de fase aguda, en la que la síntesis de muchas proteínas plasmáticas aumentan, mientras que las de un número menor, en particular la albúmina, disminuyen⁽³²⁾. La inducción de la PCR en los hepatocitos está regulada, a nivel transcripcional, principalmente por la IL-6, un efecto que puede ser potenciado por la interleucina-1 (IL-1)⁽³³⁾.

La PCR consta de cinco protómeros de 23 KDa idénticos, asociados por uniones no covalentes y dispuestos simétricamente alrededor de un poro central (figura 5). El término pentraxinas se ha utilizado para describir la familia de proteínas relacionadas con esta estructura⁽³⁴⁾.

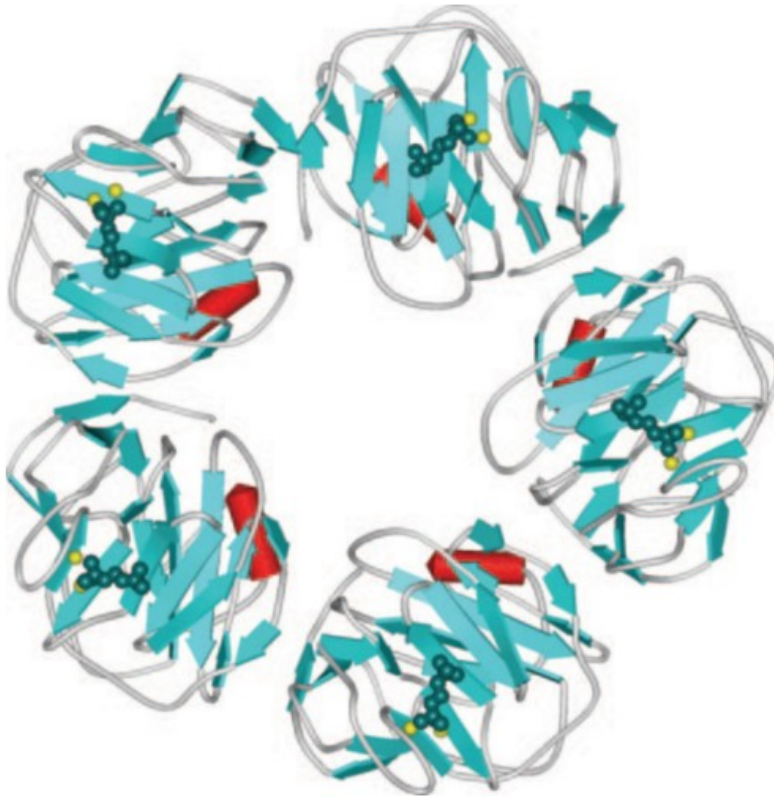


Figura 5. Estructura del complejo PCR con fosfocolina. Thompson et al ⁽³⁵⁾.

En modelos murinos, se ha demostrado la capacidad de la PCR para protegerlos contra la infección bacteriana por varias especies entre las que se incluyen *Streptococcus pneumoniae*⁽³⁶⁾ y *Haemophilus influenzae*⁽³⁷⁾, que tienen superficies ricas en fosfocolina, y *Salmonella enterica* serovariente Typhimurium, que no tiene superficie conocida fosfocolina, aunque se sabe que su membrana celular es rica en otro ligando de PCR, fosfoetanolamina. El mecanismo de acción presumiblemente está mediado por la unión de PCR a fosfocolina o fosfoetanolamina, seguida de la activación de la vía clásica del complemento ⁽³⁸⁾.

4.2 Procalcitonina

La procalcitonina (PCT) es una proteína que consta de 116 aminoácidos y es el péptido precursor de la calcitonina. La calcitonina se sintetiza inicialmente como PCT que, en condiciones normales, se encuentra en niveles bajos en la circulación ($\leq 0,1$ ng/mL)^(39,40). La PCT se codifica en el gen de Calcitonina 1 (CALC-1) que se encuentra en el cromosoma 11, la síntesis de esta proteína se restringe a las células C del tiroides y otras células neuroendocrinas. Sin embargo, se activa su producción en tejidos parenquimatosos en respuesta a una infección bacteriana, esto es mediado por la IL-6, TNF- α y la IL-1 β . Estos tejidos no tienen la capacidad de dividir a la PCT para generar su forma madura (calcitonina) y de esta forma se acumula. Caso contrario sucede en los procesos inflamatorios de origen viral, ya que en estas circunstancias se produce interferón- γ que atenúa su producción^(41,42).

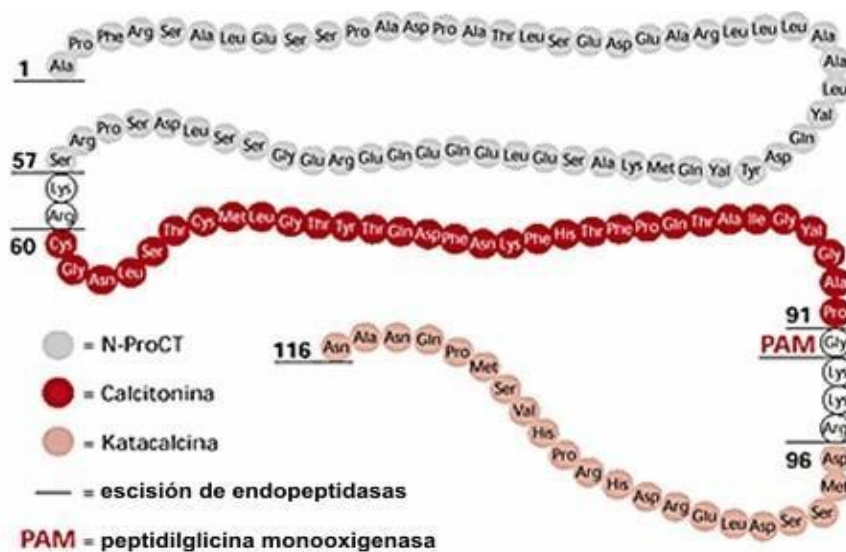


Figura 6 . Estructura de procalcitonina⁽⁴¹⁾.



Introducción

La PCT se describió por primera vez como un marcador de infección bacteriana en 1993 cuando altas concentraciones de una sustancia con inmunorreactividad similar a la calcitonina fueron detectadas en la sangre de 79 niños con infecciones bacterianas y víricas. Se descubrió que los niveles séricos de PCT eran muy altos (6–53 ng/mL) en pacientes con infecciones bacterianas invasivas graves en comparación con pacientes con infecciones bacterianas o infecciones virales (0.1–1.5 ng/mL); además se observó que los niveles de PCT disminuían rápidamente durante la terapia con antibióticos y que los niveles de calcitonina eran normales en todos los sujetos independientemente de los niveles de PCT. Concluyeron que los niveles de PCT se elevaban durante los cuadros sépticos, y las concentraciones séricas se correlacionaban con la gravedad de la infección microbiana^(39,40).

Un estudio realizado en 1994 también encontró que los niveles de PCT aumentan en respuesta a una infección bacteriana, al inyectar a voluntarios sanos con una endotoxina y medir los niveles de PCT en serie. Los niveles fueron detectables a las 4 horas, alcanzaron su punto máximo a las 6 horas y mantuvieron una meseta durante 8 y 24 horas antes de que comenzaran a descender, exhibiendo así una vida media de 24 horas^(40,43).



4.3 Interleucina 6 (IL-6)

La IL-6 es producida por diversos tipos celulares: monocitos, macrófagos, linfocitos T y B, fibroblastos, células endoteliales, sinoviocitos, células de la glía, adipocitos y células epiteliales intestinales⁽⁴⁴⁾. Los principales estímulos para su síntesis y liberación son las infecciones, particularmente bacterianas (lipopolisacárido bacteriano) y la acción de otras citocinas, como la interleucina-1, el factor de necrosis tumoral α y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas.

La IL-6 es una citoquina con un efecto pleiotrópico sobre la inflamación, la respuesta inmunitaria y la hematopoyesis⁽⁴⁵⁾. La IL-6 actúa sobre los hepatocitos, induciendo una amplia gama de proteínas de fase aguda, como la proteína C reactiva (PCR), el complemento C3, el amiloide sérico A (SAA), el fibrinógeno, la trombopoyetina, la hepcidina, la haptoglobina y la α 1-antiquimotripsina lo que convierte a la IL-6 en un mediador vital de la respuesta de fase aguda⁽⁴⁶⁾. En la hematopoyesis, la IL-6 promueve la diferenciación de células madre hematopoyéticas así como la maduración de megacariocitos, lo que conduce a la liberación de plaquetas. Así mismo induce la producción de PCT en tejidos parenquimatosos en respuesta a una infección bacteriana^(16,17).

Las citocinas de tipo IL-6 forman parte de una subfamilia de citocinas con estructura de haz helicoidal. Todas las citocinas de tipo IL-6 comprenden cuatro hélices

Introducción

α largas denominados A, B, C y D (figura 7). Produce sus efectos biológicos a través de un receptor de membrana compuesto por dos subunidades denominadas R-IL-6 y gp 130 (figura 8), 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-6⁽⁴⁷⁾.

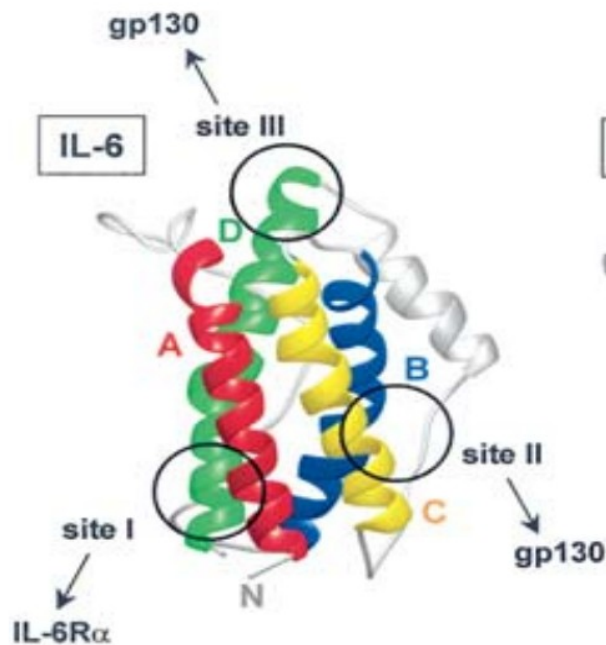


Figura 7. Estructura de la Interleucina 6 ⁽⁴⁸⁾.

Su uso está menos extendido en comparación con la PCR y la PCT y existen menos estudios sobre su uso en niños oncológicos. Dentro de la población pediátrica, donde más experiencia existe es en el manejo de la sepsis neonatal ⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾.



5. ESTUDIOS REALIZADOS SOBRE PREDICCIÓN DE RIESGO INFECCIOSO EN PACIENTES ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS

En los últimos años, se han publicado numerosos estudios con el objetivo de encontrar predictores de riesgo infecciosos en los niños oncológicos. Los biomarcadores se han utilizado para fortalecer la toma de decisiones en los cuadros febriles de estos pacientes. La elección del biomarcador para predecir un resultado adverso y la elección del umbral óptimo siguen sin ser concluyentes debido a la variabilidad dentro y entre los estudios⁽⁵²⁾. El análisis comparativo entre estudios debe realizarse con cautela ya que las poblaciones, el análisis estadístico y los resultados suelen ser diferentes en cada estudio.

Todavía no existe un consenso internacional sobre cuando y como evaluar el riesgo en los procesos febriles de los pacientes oncológicos e incluso los diferentes estudios en los que se basan tienen resultados contradictorios^(6,19,28,53-56). Igualmente, no hay un consenso sobre cuando desescalar el tratamiento estándar (hospitalización frente a manejo ambulatorio, tratamiento intravenoso frente a oral, no necesidad de tratamiento antibiótico, etc.)^(53,57). Esta falta de consenso lleva a la variabilidad en el manejo de estos pacientes lo cual genera diferencias entre instituciones en cuanto a la seguridad, la calidad de vida de los paciente y en la gestión de recursos^(58,59).



Introducción

En un publicación reciente se realizó un metaanálisis entre los diferentes estudios realizados sobre el valor predictivo de los biomarcadores en sangre en la evaluación y manejo de los procesos de FN en pacientes oncológicos pediátricos⁽⁵²⁾.

Esta revisión sistemática incluyó 8315 episodios de FN de 4822 pacientes incluidos en 41 estudios desarrollados en 11 países diferentes. Existe una buena representación de la edad pero una pobre representación de pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos. Este grupo está sujeto a un tratamiento antineoplásico sistémico más intenso, por lo que se debe tener precaución al extrapolar el resultados de esta revisión a estos pacientes. Se analizaron 30 biomarcadores. Las técnicas de laboratorio permitieron la realización de paneles con múltiples biomarcadores de forma simultánea, pero el hecho de que algunos de estos biomarcadores se usaran en un pequeño número de estudios, impidió una evaluación adecuada de los mismo en este metaanálisis.

La calidad general de los estudios incluidos en esta revisión sistemática fue buena pero con diferencias entre ellos que dificultaban su comparación: falta de información sobre si los biomarcadores se interpretaron sin conocimiento del resultado; variación en la definición de FN; desconocimiento en la mayoría de los estudios si se incluyeron múltiples episodios de FN en el mismo paciente; diferencias en las variables de resultados elegidas (bacteriemia, sepsis, infección en general).



La comparativa de los biomarcadores en este estudio mostró que la PCR es el biomarcador de peor rendimiento. Las interleucinas posiblemente tengan un papel predictivo dentro de las primeras 24 h del ingreso pero son necesarios mayor número de pacientes y estudios para reforzar este hallazgo. La PCT es más discriminatoria al ingreso y tiene mayor utilidad que la PCR pero su desempeño con respecto a las interleucinas solo se han explorado en un estudio con IL-6. En 12 de 22 estudios evaluaron los biomarcadores en serie en diferentes puntos de tiempo. Los estudios en serie de PCT en esta revisión mostraron un mejor poder discriminatorio a lo largo del tiempo con un intervalo de aumento de 24 a 48 h y un posterior descenso. Los resultados en serie de PCR parecen mostrar niveles más altos después de 48-72 horas, lo que probablemente refleja su actividad cinética más lenta en comparación con la PCT, lo que implica que la PCR no es clínicamente útil para tomar decisiones sobre desescalada temprana o cese del tratamiento. Esta revisión no encontró un fuerte papel predictivo en la evaluación en serie de IL-6 e IL-8. Sin embargo, los hallazgos de estos estudios sugieren resultados alentadores para el uso predictivo de PCT en serie. Entre los estudios incluidos en este metaanálisis que realizan mediciones en serie en distintos puntos de los biomarcadores, ninguno evalúa la evolución de los mismos de forma cuantitativa si no sólo cualitativamente. En un estudio, no incluido en este metaanálisis, realizado por Sklavou et al⁽⁶⁰⁾ en pacientes oncológicos pediátricos con fiebre, sí realizan una evaluación cuantitativa y concluyen que en los pacientes con infecciones bacterianas se produce un incremento de 18.8 veces en los niveles de PCR frente a un 0.9 en infecciones víricas.



Universidad de
Oviedo



Justificación



Universidad de
Oviedo



Justificación

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. Debido a esto, ante la aparición de fiebre en el contexto de un tratamiento oncológico la norma suele ser la hospitalización del paciente y el inicio de tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro.

La aplicación de estas medidas, si bien se ha traducido en una disminución dramática en la mortalidad entre estos pacientes, conlleva numerosos días de ingreso y uso de antibióticos con el detrimento en la calidad de vida de los mismos y el riesgo de desarrollo de resistencias a antibióticos. A esto se añade que muchas investigaciones han indicado que los pacientes oncológicos con fiebre, son una población heterogénea, con riesgos que 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.

Varios estudios en la última década han intentado hallar escalas que permitan predecir el riesgo infeccioso de un paciente en las primeras horas de fiebre y así actuar de manera ajustada a dicho riesgo. Estas escalas se basan en la medición de parámetros clínicos y de laboratorio en un punto concreto de la evolución (generalmente al inicio de la fiebre) obviando que el desarrollo de un cuadro séptico es un proceso dinámico.



Justificación

El idea principal de este estudio se basa en analizar el cuadro febril de forma dinámica introduciendo las variaciones en el tiempo de los parámetros de sepsis como posibles predictores de riesgo en los pacientes oncológicos pediátricos con fiebre.



Universidad de
Oviedo



Hipótesis y Objetivos



Universidad de
Oviedo



Hipótesis

La determinación seriada de PCR, PCT e IL6 permite evaluar adecuadamente en las primeras 24 horas, el riesgo infeccioso que presentan los pacientes oncológicos con fiebre.

Objetivos

- Objetivo Principal:

- Establecer un modelo pronóstico que detecte situaciones de alto riesgo en pacientes oncológicos pediátricos con fiebre a través de la medida seriada de los biomarcadores PCR, PCT e IL6 durante las primeras 24 horas tras el inicio del cuadro febril..

- Objetivos Secundarios:

- Determinar si el uso de los biomarcadores PCR, PCT e IL6 aumenta la capacidad de predicción de riesgo.
- Analizar si las variaciones en los parámetros analizados permite predecir mejor el riesgo infeccioso que los datos absolutos obtenidos en un punto concreto de la evolución.
- Determinar que parámetros clínicos tienen mayor utilidad como predictores de riesgo infeccioso



Universidad de
Oviedo



Material y Métodos



Universidad de
Oviedo



1. Diseño y ámbito del estudio:

Estudio observacional prospectivo en la Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Se trata del hospital de referencia autonómica en el Principado de Asturias para el tratamiento de las neoplasias hemato-oncológicas en menores de 18 años, por lo que todos los casos son derivados al mismo desde los diferentes centros de la Comunidad.

2. Población diana y duración del estudio:

La población diana del estudio fueron los niños y niñas entre 0 y 18 años, inclusive, en tratamiento por patología hemato-oncológicas en la Unidad de Hemato-Oncología pediátrica del HUCA.

La duración fue desde Agosto de 2015 hasta Enero 2019, inclusive.

3. Criterios de inclusión:

- Pacientes en tratamiento activo por patologías hemato-oncológicas en la Unidad de Hemato-Oncología pediátrica del HUCA. Estos pacientes pueden estar recibiendo o bien tratamiento antineoplásico, o inmunosupresión tras un trasplante alogénico de células madre (Alo-SCT). Puede registrarse, más de un episodio febril por paciente.

- Edad de 0 a 18 años, inclusive.



Material y Métodos

- Presencia de cuadro febril, neutropénica o no, que cumpla criterios de ingreso e inicio de antibioterapia en la primera evaluación:

- Fiebre: se puede consultar su definición en el apartado 5.
- Cifras de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ o alta sospecha de que vayan a bajar en un período corto de tiempo.
- Tratamiento inmunosupresor en el contexto de post-transplante alógeno, por el cual, a criterio del médico responsable, el paciente esté en alto riesgo infeccioso.

4. Criterios de exclusión:

- Rechazo a participar en el estudio.
- Pacientes fuera de tratamiento activo, tal como se describe en los criterios de inclusión, aunque siguieran en seguimiento por la Unidad.
- Incumplimiento del protocolo establecido para toma de muestras y manejo del proceso febril.

5. Definiciones:

- Fiebre: La fiebre se definió como una temperatura axilar única $\geq 38,3$ °C durante más de una hora o dos episodios de fiebre ≥ 38 °C en un período de 12 horas.
- Neutropenia: se definió como un recuento absoluto de neutrófilos $\leq 500/\text{mm}^3$.



Material y Métodos

- Bacteriemia: presencia en un hemocultivo de un patógeno bacteriano en muestras de sangre central o periférica. Para el *S. coagulans* negativo se precisaban la positividad en dos hemocultivos.

- Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS): se definió de acuerdo con los criterios establecidos por la Conferencia Internacional de Consenso de Sepsis Pediátrica (IPSCC) en 2005(23):
 - Temperatura $> 38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ o $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$ y/o

 - Taquicardia, definida como una elevación de la frecuencia cardíaca (FC) $> 2\text{DE}$ (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 .

 - Bradicardia: FC $<$ percentil 10 para su edad en ausencia de estimulación vagal, medicación betabloqueante o enfermedad cardíaca congénita o disminución inexplicable en la FC durante más de 0,5 horas.

 - Taquipnea: frecuencia respiratoria $> 2\text{ DE}$ superior la media para la edad, o ventilación mecánica para un proceso agudo no relacionado con una enfermedad neuromuscular o anestesia

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



Material y Métodos

Para el diagnóstico de SRIS tiene que cumplir al menos 2 criterios, siendo uno de los cuales la alteración de la temperatura o alteración de la cifra de leucocitos. La leucopenia no se consideró un criterio para clasificar un episodio como SRIS si previamente se había recibido algún tratamiento que pudiera producirla, como la quimioterapia.

- Episodio de alto riesgo (EAR): BGN o aquellos en los que se desarrolle un SRIS.

- Muestras en primera evaluación: Las muestras y sus variables resultantes obtenidas en la primera evaluación, al inicio del proceso febril. Se etiquetarán con el número 1 (ej. PCR-1)

- Muestras en 2ª evaluación o evaluación 12-24 horas: Las muestras y sus variables resultantes obtenidas en la evaluación entre las 12 y las 24 horas se etiquetarán con el número 2 (ej. PCT-2).

- Variables 2vs1: Las variables resultantes obtenidas del cálculo del porcentaje de variación entre el momento 1 y 2 siguiendo la fórmula $(\text{Valor-2} - \text{Valor-1}) / \text{Valor 1} * 100$. Se etiquetarán como 2vs1 (ejemplo PCR-2vs1).



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 el tiempo establecido de duración del estudio. Es por este motivo que no se calculó un tamaño de muestra necesario “a priori”.

7. Protocolo establecido para toma de muestras y manejo del proceso febril:

De acuerdo con nuestro protocolo institucional, los pacientes hemato-oncológicos con fiebre deben ser atendidos lo más precozmente posible por personal médico, independientemente a su participación en el estudio. Consideramos que una atención tras más de 4 horas del inicio de la fiebre es demasiado tardía.

Después de una evaluación clínica inicial, se tomaron muestras para hemograma, biomarcadores (PCR, PCT e IL6) así como muestras microbiológicas (sangre central y periférica, orina y exudados nasofaríngeos).

Tras la toma de muestras microbiológicas y analíticas, los pacientes recibieron tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro por vía intravenosa siguiendo nuestro protocolo institucional basado en las recomendaciones de la Sociedad



Americana de Enfermedades Infecciosas⁽⁶¹⁾ (figura 4). Los cambios posteriores en la antibioterapia se realizaron según criterios clínicos.

Se tomaron nuevas muestras dentro de las 12 a 24 horas posteriores para analizar biomarcadores, así como nuevas muestras de sangre para cultivos, si la fiebre aún estaba presente. Los controles posteriores a las primeras 24-48 horas se realizaron según criterio clínico.

8. Metodología de recogida de datos

- Datos epidemiológicos:

- Fecha de nacimiento.
- Fecha de diagnóstico de enfermedad.
- Fecha del episodio febril.
- Sexo.

- Número de episodio en el paciente.

- 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).

- Tiempo (en horas) del proceso febril hasta la primera atención.



Material y Métodos

- 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: Sí/No.

- Pruebas microbiológicas:
 - Hemocultivos de 2 lugares de venopunción diferentes, preferiblemente de catéter central y venopunción periférica (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 de la bacteria *Mycoplasma pneumoniae*.

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

 - Sistemático y sedimento de orina y cultivo de orina.



- Niveles de biomarcadores PCR (mg/dL), PCT (ng/mL), IL-6 (pg/mL):
 - Primera evaluación: PCR-1, PCT-1 e IL6-1.
 - A las 12-24h: PCR-2, PCT-2 e IL6-2.
 - Cálculo de porcentaje de variación entre ambas (ver fórmula en definiciones): PCR-2vs1, PCT-2vs1 e IL6-2vs1.

- Hallazgos hematológicos: Existencia de neutropenia (Sí/No).

- Transfusión de hemoderivados: Sí/No.

- Lugar y etiología del germen aislado.

- Diagnóstico final del episodio.

9. Metodología de análisis de los biomarcadores:

Las muestras para la determinación de niveles de PCR, PCT e IL-6 fueron extraídos y medidos dentro de la práctica clínica habitual en el tubo de bioquímica general urgente.



9.1. 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.

9.2. Procalcitonina:

La PCT se determinó mediante inmunoensayo electroquimioluminiscente 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). El valor mínimo detectable en laboratorio fue de 0,02 ng/mL.

9.3. 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 biotinilado 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.

10. Análisis estadístico de los resultados:

Tras preparar una base de datos en Excel, se exportaron los datos al programa estadístico R (R Development Core Team) versión 3.6.3 e IBM SPSS v18, con el que se realizó la mayor parte del tratamiento matemático de los mismos⁽⁶²⁻⁶⁴⁾.

Se realizó un análisis descriptivo proporcionando distribuciones de frecuencias relativas y absolutas para las variables cualitativas. Las cuantitativas se describieron con media e intervalo de confianza al 95% de la media (IC 95%) o mediana y rango intercuartil (RIQ) en función de si seguían o no una distribución



normal. Previamente se comprobó la normalidad de su distribución con la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Para analizar si las diferencias observadas en las frecuencias de las variables cualitativas de interés eran estadísticamente significativas, se utilizó el test de la Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher en el caso de que el porcentaje de frecuencias esperadas menores de 5 superaran el 20%.

Se usaron pruebas t de Student para muestras independientes para comparar las medias. En aquellos casos en los que no se cumplían las condiciones de normalidad, se compararon mediante la prueba no paramétrica de Wilcoxon para muestras independientes. como fue el caso de la mediana de los tres biomarcadores en los dos momentos de medición, así como la mediana de la variación calculada entre estos dos momentos.

Los puntos de corte óptimos para estos biomarcadores se calcularon según el índice de Youden, que maximiza simultáneamente la Sensibilidad (Se) y la Especificidad (Sp). También se proporcionaron puntos de corte, Se, Sp, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), valor del área bajo la curva ROC (AUC) y la significación de la prueba.



Material y Métodos

Teniendo en cuenta los puntos de corte óptimos previamente calculados, se construyeron modelos de regresión logística univariante y luego multivariante, con los tres biomarcadores, tanto de primera evaluación como de 12-24 horas, para determinar indicadores asociados a los EAR, proporcionando una odds ratio (OR) junto con sus intervalos de confianza al 95% y significación de la prueba de Wald. La bondad de ajuste se evalúa mediante la prueba de razón de verosimilitud, AUC y el coeficiente R² de Nagelkerke. Los valores obtenidos de la variación 2vs1 se incluyeron en el modelo de regresión logística de la evaluación a las 12-24h. Se realizó análisis de curva ROC multivariante con los biomarcadores en la primera evaluación y evaluación a las 12-24 horas (tanto incluyendo como sin incluir en esta las variables 2vs1).

Ya que IL-6 no está disponible en muchas instituciones, también se realizó un modelo de regresión multivariante sin tenerla en cuenta, con el fin de brindar una información más ajustada de acuerdo a los diferentes biomarcadores disponibles en cada institución.

Finalmente, con los resultados del análisis multivariante se creó un normograma para calcular las probabilidades de presentar EAR en función de los resultados de PCR, PCT e IL6 en cada momento.

El nivel de significación estadística utilizado fue de 0,05.



11. Aspectos éticos:

Para la realización de este estudio se obtuvo la aprobación del Comité Ético de Investigación del Principado de Asturias con número de registro 109/15 (Anexo I).

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito firmado por los padres o tutores de los pacientes y por los propios pacientes en el caso de que fueran mayores de 16 años (Anexo II).



Universidad de
Oviedo



Resultados



Universidad de
Oviedo



1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

1.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES

Entre el 1 de Agosto de 2015 y el 31 de Enero de 2019 se recogieron un total de 103 episodios correspondientes a 44 pacientes menores de dieciocho años con diagnóstico de cáncer y fiebre.

1.1.1 Edad y sexo

La media de edad (\pm desviación estándar) en el primer episodio de fiebre fue de 7.7 años (\pm 5.26). De los 44 pacientes con episodios registrados 29 eran hombres (66%) y 15 mujeres (34%).

1.1.2 Tipo de cánceres

A los pacientes se les clasificó en 2 grupos en base al tipo de tumor que presentaran: 23 individuos (47 episodios) se clasificaron como LLA/LMA/LNH mientras que los 21 restantes (56 episodios) presentaron un tumor sólido/LH.



1.2 DESCRIPCIÓN DE LOS EPISODIOS FEBRILES

1.2.1 Episodios por paciente

La mediana de episodios por paciente fue de 2 con un rango de 1 a 11.

De los 44 pacientes 28 (63.6 %) presentaron menos o igual a 2 episodios, 13 (29.5%) entre 2 y 5 episodios y 2 (6.9%) pacientes presentaron más de 5 episodios.

1.2.2 Situación de la enfermedad

Se dividieron los episodios en 2 grupos en función de la situación de la enfermedad: pacientes en situación de remisión completa (RC) y pacientes en situación de no remisión completa (no-RC), que incluía situación de remisión parcial (RP), enfermedad estable (SD) o progresión (PD). En 64 (62.1%) de los episodios, la enfermedad se encontraba en situación de RC mientras que en 39 (37.9%) estaban en no-RC.

1.2.3 Duración de la fiebre previa a la primera asistencia

La mediana fue de 2 horas (rango intercuartílico de 4). En 80 (77.6%) de los episodios la duración de la fiebre fue menor o igual a 4 horas y en 23 (22.4%) fue mayor de 4 horas. Se analizaron las características de este subgrupo de pacientes en los que se había demorado más de lo deseable la primera atención médica. La única



variable en la que se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos fue la existencia de neutropenia. En el grupo con una duración de fiebre menor de 4 horas, 45 (56.3%) pacientes estaban en situación de neutropenia frente a 7 (30%) en el grupo en el que la duración de la fiebre fue mayor de 4 horas ($p=0.035$).

1.2.4 Localización del paciente al inicio de fiebre

En 55 (53.4%) episodios el paciente se encontraba en domicilio y en 48 (46.6%) se encontraba ingresado.

1.2.5 Presencia de neutropenia

Definida como una cifra de neutrófilos menor de $500/\text{mm}^3$, el paciente se encontraba en situación de neutropenia en 52 episodios (50.5%).

1.2.6 Foco de la fiebre en la primera valoración:

En 41 (40%) episodios no se detectó ningún foco infeccioso a la exploración, en 29 (28%) el foco fue respiratorio/ORL, en 23 (22%) fue digestivo incluyendo mucositis, en 9 (8%) fue cutáneo y en 1 (0.1%) urinario.



1.2.7 Uso previo de G-CSF, transfusiones y profilaxis frente a *Pneumocystis carinii*.

En 68 (66 %) episodios el paciente se encontraba recibiendo G-CSF y en 35 (34%) no. En 53 (51.4%) no precisó transfusiones de hemoderivados frente a los 50 (48.6%) en que si los precisó. El 100% de los pacientes estaba recibiendo profilaxis para *Pneumocystis carinii*.



1.3 DIAGNÓSTICOS DE LOS EPISODIOS

1.3.1 Diagnóstico clínico de los episodios

El diagnóstico más común fue el de fiebre sin foco y sin aislamiento microbiológico, que se produjo en 34 (33%) de los episodios. En 18 (17.4%) de los episodios el diagnóstico fue de viriasis respiratoria/ORL. En 17 (16.5%) episodios el diagnóstico fue de bacteriemia relacionada con infección del catéter central, de las cuales 9 (53%) fueron causadas por bacterias gram-positivas. En las bacteriemias no asociadas con infección del catéter, 8 (7.7%) en total, la principal causa fueron las bacterias gram-negativas (87%). Los cuadros de SRIS constituyeron un 7.7% del total (8 episodios), 50% por gram-negativos, 25% por gram-positivos y resto sin aislamiento. De los episodios restantes, destacan 7 episodios de celulitis cutáneas, 5 infecciones del tracto urinario (ITU), 5 gastroenteritis víricas, 3 candidiasis mucocutáneas, 2 neumonías y 1 faringoamigdalitis bacteriana. En 5 episodios coexistieron 2 infecciones de distinta índole.

1.3.2 Estudio microbiológico de los diferentes episodios

En la figura 8 se muestra la distribución de los diagnósticos microbiológicos en los 103 episodios. En 48 (46%) episodios no se aisló ningún microorganismo causante. De estos 48, 34 (71% de estos) fueron cuadros de fiebre sin foco, como se ha

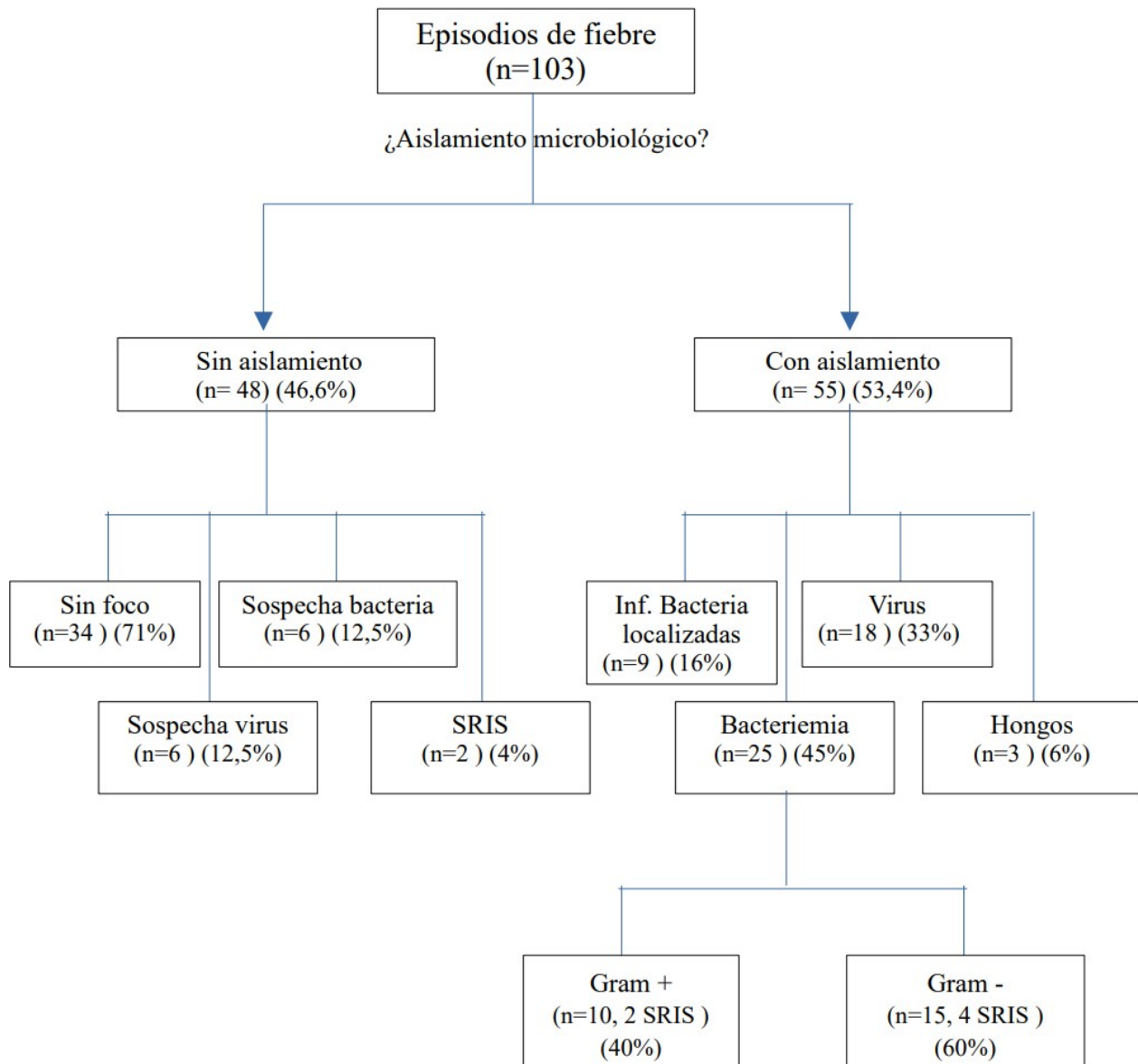


Figura 8. Distribución de los diagnósticos microbiológicos.

Inf: infección; SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

descrito previamente. Los 14 restantes en los que no se aislaron gérmenes fueron: 6 episodios con sospecha de viriasis respiratoria/digestiva, 4 celulitis, 2 neumonías y 2 episodios de SRIS de origen no filiado.



De los 23 episodios con sospecha clínica de cuadro de origen vírico, en 18 (78%) se detectó el agente causante. El virus más frecuentemente aislado fue el Influenza en 4 ocasiones.

Dentro de los cuadros de infección localizada con alta sospecha de origen bacteriano (ITU, celulitis, neumonía o colitis pseudomembranosa) el rendimiento de las pruebas microbiológicas fue algo menor, detectándose el agente causal en 9 de los 17 episodios sospechosos (53%). El germen más frecuentemente aislado fue E. coli en 4 (80%) de las 5 ITUs diagnosticadas. En las 7 celulitis diagnosticadas, solo en 3 se obtuvo un cultivo positivo (1 P. aeruginosa, 1 S. aureus y 1 S. coagulasa negativo). En ninguna de las 2 neumonías se aisló germen.

En cuanto a las bacteriemias detectadas (25 episodios, 24% del total), 10 (40% de las bacteriemias) fueron causadas por gérmenes gram-positivos y 15 (60%) por gram-negativos. Además, indicar que en 17 (68%) de las bacteriemias, el origen fue una infección asociada de un catéter venoso central, siendo de otros orígenes el 32% restante.

Como puede observarse en la Tabla V, las bacteriemias por gram-positivos estuvieron más relacionadas con infecciones de catéter central y las BGN tuvieron una distribución igualada entre las relacionadas con infecciones de catéter y las de causa periférica. Esta diferencia estuvo muy cerca de la significación estadística ($p=0.059$).



Tabla V. Origen de la bacteriemia según el tipo de bacteria causante.

| | Gram positivo | Gram negativo | Total |
|-----------------|---------------|---------------|-----------|
| Catéter central | 9 | 8 | 17 (68%) |
| Otro origen | 1 | 7 | 8 (32 %) |
| Total | 10 (40%) | 15 (60%) | 25 (100%) |

En las 9 bacteriemias asociadas a infección del catéter central por gram-positivos, el germen causal fue un *S. coagulasa* negativo. En la única de las 10 que no estuvo relacionada con infección del catéter, la causa fue un *S. aureus*.

En cuanto a las BGN, la etiología fue más diversa (Tabla VI). La más frecuente fue *E. coli*, siendo la causa de 5 (33%) de los 15 episodios. *Pantoea agglomerans* y *E. coli* fueron las más frecuentes en las relacionadas con infección del catéter y *E. coli* y *P. aeruginosa* las más frecuente de origen periférico.

Las 3 infecciones fúngicas fueron causadas por *Cándida* siendo formas mucocutáneas y ninguna invasiva.



Tabla VI. Etiología de las BGN y su origen.

| | Catéter central | Otro origen | Total |
|------------------------------|-----------------|----------------|------------------|
| <i>Pantoea aglomerans</i> | 3 | 0 | 0 |
| <i>Escherichia coli</i> | 2 | 3 | 5 (33%) |
| <i>Pseudomona</i> | 1 | 2 | 0 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1 | 1 | 2 (13%) |
| <i>Salmonella</i> | 0 | 1 | 1 (6%) |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 1 | 0 | 1 (6%) |
| Total | 8 (53%) | 7 (47%) | 15 (100%) |

1.3.3 Descripción de los EAR

De los 103 episodios, 19 (18.5%) fueron clasificados como EAR (11 BGN, 4 SRIS y 4 con confluencia de ambos).

De los 8 casos de SRIS (7.7% del total de episodios), en 4 (50%) la causa fue una BGN (2 *E.coli*, 1 *P. aglomerans*, 1 *Pseudomona aeruginosa*), en 2 (25%) fue una bacteria gram-positiva, aislándose en los dos casos *S. coagulasa* negativo y en los restantes 2 episodios no se obtuvo una aislamiento microbiológico.



1.4 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES CLÍNICAS CON LOS EAR.

Los episodios fueron clasificados en función del diagnóstico de EAR. Tal como se muestra en la Tabla VII, en cuanto a las variables clínico-demográficas, sólo se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos en la duración de la fiebre previo a la primera evaluación, siendo menor en el grupo de alto riesgo. Si bien, la variable edad estuvo muy cercana también a la significación estadística.

Tabla VII. Características clínico-demográficas en función de que presentaran un EAR.

| | EAR (n=19) | No-EAR (n=84) | p-valor |
|---------------------------------|--------------|---------------|-------------|
| Edad (mediana RIQ) | 5.23 (14,33) | 6.21 (16,09) | 0.06 |
| Sexo Mujer | 4 | 31 | 0.28 |
| Tumor sólido/LH | 8 | 48 | 3.00 |
| Localización en domicilio | 8 | 47 | 0.31 |
| Enfermedad controlada | 13 | 51 | 0.60 |
| Duración fiebre (mediana y RIQ) | 0,5 (2) | 2,5 (5) | 0.02 |
| Neutropenia (Sí) | 9 | 43 | 0.80 |
| Uso G-CSF (Sí) | 3 | 32 | 0.10 |
| Transfusión (Sí) | 11 | 39 | 0.30 |

Abreviaturas: EAR: episodio de alto riesgo; RIQ: rango intercuartílico; LH: linfoma de Hodgkin; G-CSF: factor estimulante de colonia de granulocitos.



1.5 ANÁLISIS DE LOS BIOMARCADORES

1.5.1 Biomarcadores y neutropenia

En el presente estudio se incluyen episodios de pacientes tanto en situación de neutropenia como con cifras normales. Dado que los biomarcadores PCR, PCT e IL6 forman parte de la respuesta inmune y su producción aumenta con la activación de la misma, sería necesario determinar sus los valores pudieran verse afectados por la situación de neutropenia. Por ello, se analizó si existían diferencias significativas en los valores de los biomarcadores (en los dos puntos de medición) en función de si el paciente estuviera o no en situación de neutropenia (< 500 neutrófilos/mm³).

Tabla VIII. Mediana de los valores de PCR, PCT e IL6 en función de la situación de neutropenia.

| | Neutropenia | N | Mediana (RIQ) | p-valor |
|---------------|-------------|----|--------------------|---------|
| PCR-1 (mg/dl) | Sí | 48 | 4 (1.37-5.85) | 0.721 |
| | No | 49 | 3.3 (1.30-4.00) | |
| PCR-2 (mg/dl) | Sí | 48 | 9.2 (3.10-15.10) | 0.348 |
| | No | 39 | 5.1 (2.97-11.15) | |
| PCT-1 (ng/ml) | Sí | 49 | 0.24 (0.14-0.72) | 0,96 |
| | No | 49 | 0.26 (0.13-0.53) | |
| PCT-2 (ng/ml) | Sí | 48 | 0.37 (0.21-2.30) | 0,43 |
| | No | 40 | 0.3 (0.17-0.88) | |
| IL6-1 (pg/ml) | Sí | 46 | 121.5 (63-258) | 0.07 |
| | No | 48 | 81.5 (34.25-285.5) | |
| IL6-2 (pg/ml) | Sí | 43 | 66.5 (16-137) | 0.151 |
| | No | 36 | 37.5 (24.5-92.75) | |

Abreviaturas: N: número de episodios; RIQ: rango intercuartílico; PCR: Proteína C reactiva; PCT: Procalcitonina; IL6: Interleucina 6.



No se apreciaron diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos en ninguno de los tres biomarcadores, tanto en el momento inicial como en la segunda medición a las 12-24h .

1.5.2 Biomarcadores y Episodios de alto riesgo.

Se compararon la mediana y los rangos intercuartílicos de las variables de biomarcadores (valor absoluto de PCR, PCT e IL6 en las evaluaciones 1 y 2 y porcentaje de variación 2vs1) entre los grupos de EAR y de no-EAR (Tabla IX).

En la primera evaluación, se observó una diferencia significativa en PCT-1 e IL6-1, siendo mayores en el grupo EAR. En las mediciones del segundo punto (12-24 horas), hubo diferencia en los tres biomarcadores en el mismo sentido. En cuanto a las variaciones 2vs1, se observaron diferencias significativas en PCR-2vs1 y PCT-2vs1 siendo mayores también en el grupo EAR.



Tabla IX. Mediana y rango intercuartílico de PCR, PCT e IL6 (evaluación inicial, 12-24 horas y variaciones 2vs1) en EAR y no-EAR.

| | EAR | No-EAR | p-valor |
|----------------|-----------------------|------------------------|------------------|
| PCR-1 (mg/dl) | 2.3 (1.2 - 5.15) | 3.15 (1.52 – 7.22) | 0.451 |
| PCR-2 (mg/dl) | 11.1 (5.65 – 18.75) | 6.55 (2.98 – 12.12) | 0.017 |
| PCR-2vs1 (%) | 311.1 (77.66 - 618) | 55.52 (8.10 – 154.7) | 0.001 |
| PCT-1 (ng/ml) | 0.61 (0.34 – 3.71) | 0.19 (0.13 – 0.35) | <0.001 |
| PCT-2 (ng/ml) | 5.89 (0.96 – 17.5) | 0.28 (0.17 – 0.76) | <0.001 |
| PCT-2 vs 1 (%) | 290.2 (52.5 – 1077.3) | 16.67 (-6.66 – 96.67) | <0.001 |
| IL6-1 (pg/ml) | 826 (249 – 4125.75) | 76 (35.75 – 139.25) | <0.001 |
| IL6-2 (pg/ml) | 180 (29 - 341) | 44.5 (23.5 – 86.75) | 0.039 |
| IL6-2 vs 1 (%) | -90.02 (-96.8 – 3.66) | -47.97 (-71.15 – 2.18) | 0.109 |

EAR: Episodio alto riesgo. PCR: Proteína C reactiva. PCT: Procalcitonina. IL6: Interleucina 6.



1.5.3 Puntos de corte óptimos y parámetros diagnósticos para discriminar Episodios de alto riesgo.

En la Tabla X se muestra el punto de corte óptimo para cada biomarcador para diagnosticar EAR calculado según el índice de Youden, que maximiza simultáneamente la Sensibilidad (S) y la Especificidad (E). Para dicho punto de corte óptimo se especifican los parámetros diagnósticos Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo (VPP) y Valor Predictivo Negativo (VPN). Así mismo se muestra el área bajo la curva (AUC) de la curva ROC para cada biomarcador en las evaluaciones 1 y 2 y el porcentaje de variación 2vs1.

Los puntos de corte que mostraron una significación estadística fueron 3,5 mg/dl para PCR-2; 0.32 ng/ml para PCT-1; 0.94 ng/ml para PCT-2, 164 pg/ml para IL6-1 y 104 pg/ml para IL6-2. Para las variaciones 2vs1, el corte óptimo experimentó un aumento del 291.37 % y del 113.64 % para PCR-2vs1 y PCT-2vs1, respectivamente. No se encontraron valores de corte estadísticamente significativos para PCR-1 e IL6-2vs1.



Tabla X. Puntos de corte óptimos y parámetros diagnósticos para discriminar EAR.

| | PCR-1 | PCR-2 | PCR-2vs1 |
|-----------------------|---------------|---------------|---------------|
| AUC | 0.438 | 0.667 | 0.785 |
| (IC 95%) | (0.267-0.609) | (0.532-0.802) | (0.655-0.915) |
| S (%) | 13.33 | 94.74 | 60 |
| E (%) | 95.12 | 32.35 | 89.39 |
| VPP (%) | 33.33 | 28.13 | 56.25 |
| VPN (%) | 85.71 | 95.65 | 90.77 |
| Punto de corte | 14.4 mg/dl | 3.5 mg/dl | 291.37 % |
| p-valor | 0.412 | 0.027 | <0.001 |
| | PCT-1 | PCT-2 | PCT-2vs1 |
| AUC | 0.805 | 0.836 | 0.812 |
| (IC 95%) | (0.700-0.910) | (0.725-0.947) | (0.696-0.928) |
| S (%) | 81.25 | 78.95 | 68.75 |
| E (%) | 68.29 | 79.71 | 80.6 |
| VPP (%) | 33.33 | 51.72 | 45.83 |
| VPN (%) | 94.92 | 93.22 | 91.52 |
| Punto de corte | 0.32 ng/ml | 0.94 ng/ml | 113.64 % |
| p-valor | <0.001 | <0.001 | <0.001 |
| | IL6-1 | IL6-2 | IL6-2vs1 |
| AUC | 0.890 | 0.665 | 0.361 |
| (IC 95%) | (0.791-0.989) | (0.474-0.855) | (0.138-0.585) |
| S (%) | 92.86 | 64.71 | 21.43 |
| E (%) | 82.5 | 60.65 | 96.67 |
| VPP (%) | 48.15 | 47.82 | 60 |
| VPN (%) | 98.51 | 89.29 | 84.06 |
| Punto de corte | 164 pg/ml | 104 pg/ml | 107.32 % |
| p-valor | <0.001 | 0.04 | 0.11 |

Abreviaturas: EAR: Episodio de alto riesgo. PCR: Proteína C reactiva; PCT: Procalcitonina. IL6:

Interleucina 6. Se: Sensibilidad. E: Especificidad. VPP: Valor predictivo positivo. VPN: Valor predictivo negativo; AUC: Área bajo la curva de ROC.

Resultados

En las Figuras 9 y 10 se muestran la comparativa de las gráficas de las curvas ROC de PCR, PCT e IL6 en los momentos de evaluación 1 y 2, respectivamente. En la figura 11 se muestra la curva ROC para las variables 2vs1 de los tres biomarcadores.

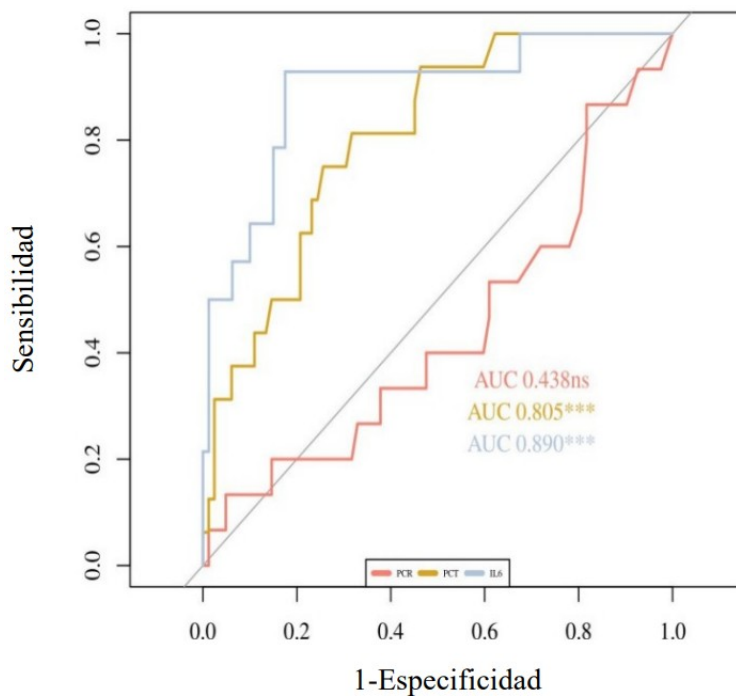


Figura 9. Comparativa de curvas ROC de PCR-1, PCT-1 y IL6-1
ns: no significación, *** $p < 0.001$

Resultados

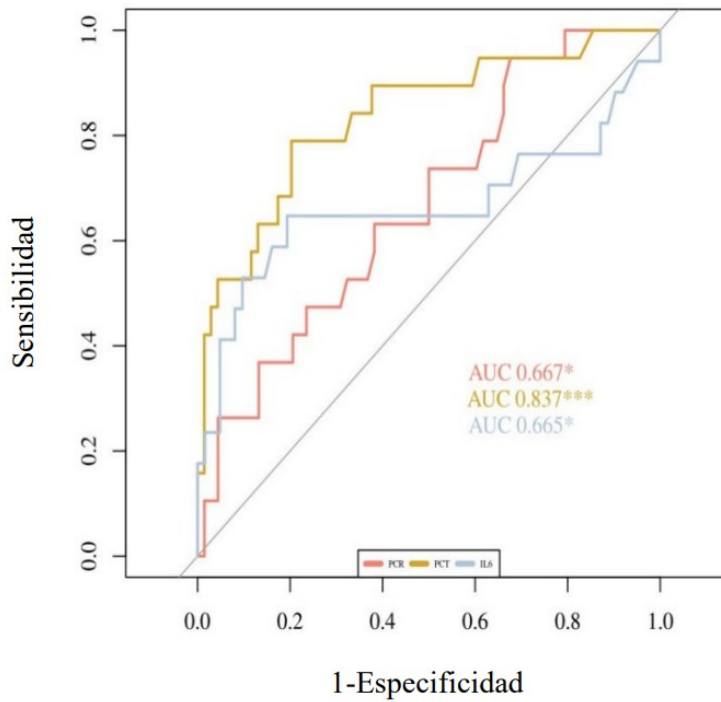


Figura 10. Comparativa de curvas ROC de PCR-2, PCT-2 y IL6-2
ns: no significación, * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$

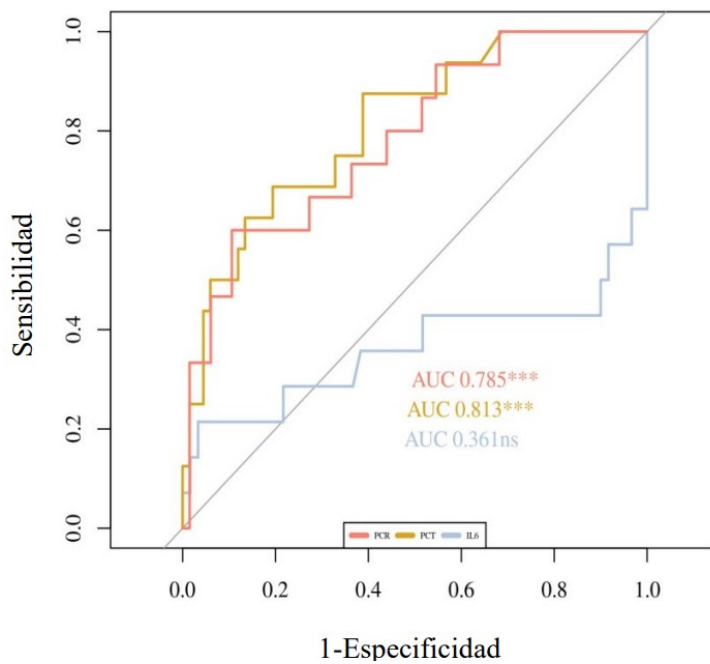


Figura 11. Comparativa de curvas ROC de PCR-2vs1, PCT-2vs1 y IL6-2vs1
ns: no significación, *** $p < 0.001$



Resultados

En la primera evaluación, IL6 (IL6-1), con un AUC de 0.890, mostró la mejor capacidad en la discriminación de EAR. Así mismo presentó el mejor perfil de Sensibilidad (92.8%), Especificidad (82.5%), VPP (48.1%) y VPN (98.5) para el punto de corte de 164 pg/ml. El segundo mejor biomarcador en este momento inicial fue PCT (PCT-1) con un AUC de 0.805. Para el punto de 0.32 ng/ml presentó una buena Sensibilidad, Especificidad y VPN. En cuanto a PCR-1 con un AUC de 0.438 mostró que no es un biomarcador adecuado para discriminar EAR y ningún punto de corte fue estadísticamente significativo. Dentro del mal desempeño, el punto de corte en 14.4 mg/dl presentó el mejor perfil en el índice de Youden.

En cuanto a la segunda evaluación (12-24h), PCT-2 (AUC=0.836) mostró la mejor capacidad de discriminación. Para un punto de corte de 0.94 ng/ml presentó una sensibilidad y especificidad cercanas al 80%. En este segundo punto de medición, PCR-2 mostró un mejor perfil con un AUC de 0.667 (estadísticamente significativo), similar a IL6-2, que en este caso perdió capacidad discriminativa con respecto a IL6-1.

Con respecto a los valores 2vs1, PCT-2vs1 y PCR-2vs1 mostraron la mejor precisión con AUC de 0,812 y 0,785, respectivamente. En el caso de la PCR, la variación 2vs1 mostró un mucho mejor perfil discriminativo que los valores absolutos en cada punto. Un incremento de un 291% entre la primera y la segunda medición, mostró una sensibilidad del 60% y una especificidad del 89%.



1.6 MODELOS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

Usando los puntos de corte de los tres biomarcadores que mejor perfil habían presentado en el índice de Youden, se realizó un análisis univariante y multivariante para determinar la correlación de estos valores con la existencia de un EAR.

1.6.1 Primera evaluación

La tabla XI muestra el análisis univariante y multivariante para el diagnóstico de EAR en la primera evaluación. Se determinó que los pacientes con un valor de IL6-1 superior a 164 pg/ml tenían un riesgo 48.68 veces mayor de EAR. En cuanto a PCT-1, un valor superior a 0,32 ng/ml aumentaba el riesgo de presentar un EAR en 4.55 veces, siendo claramente significativo en el univariante y estando muy cercano a la significación estadística en el multivariante. La PCR-1 no fue estadísticamente significativa ni en el análisis univariante ni en el multivariante.

En la figura 12 se muestra la curva ROC del modelo de regresión multivariante para la primera evaluación. El AUC de 0.904 (IC 95%: 0.8–1) muestra que este modelo de regresión tiene una excelente capacidad de discriminar EAR.

Resultados

Tabla XI. Valores de punto de corte y odds ratio (p-valor e IC del 95%) en el análisis uni y multivariante para diagnóstico de EAR en la primera evaluación..

| Variable | Punto de corte | Univariante OR | Multivariante OR |
|----------|----------------|-----------------------------|--|
| PCR-1 | <14.4 mg/dl | - | - |
| | >14.4 mg/dl | 3.00 (0.39-17.09, p=0.231) | 0.18 (0.01-1.81, p= 0.18) |
| PCT-1 | <0.32 ng/ml | - | - |
| | >0.32 ng/ml | 9.33 (2.73-43.31, p=0.001) | 4.55 (0.90-27.84, p=0.076) |
| IL6-1 | < 164 pg/ml | - | - |
| | > 164 pg/ml | 61.29 (10.90-1159, p<0.001) | 48.68 (7.92-951.42, p<0.001) |

PCR: Proteína C Reactiva, PCT: Procalcitonina, IL6: Interleucina 6, OR: Odds ratio

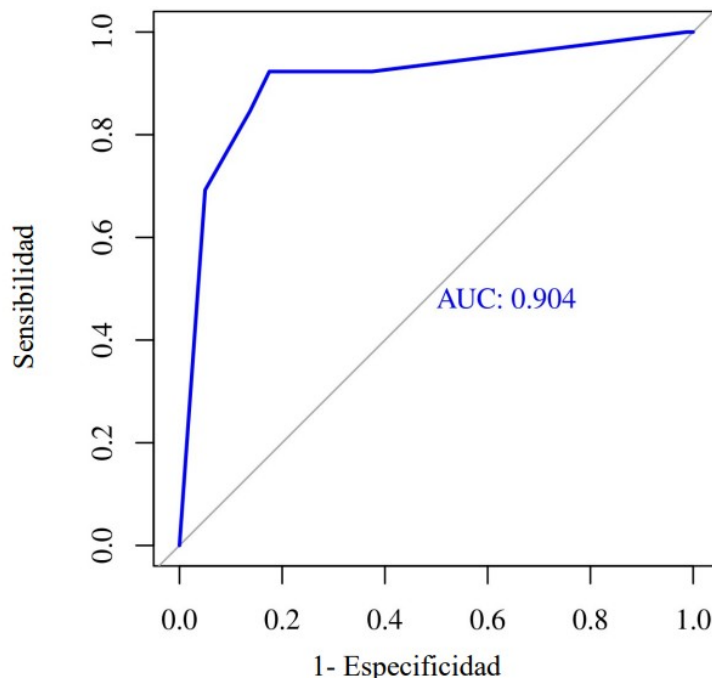


Figura 12. Curva ROC de modelo de regresión multivariante para la primera evaluación.



1.6.2 Segunda evaluación

La Tabla XII muestra el análisis univariante y multivariante para el diagnóstico de EAR en la segunda evaluación (12-24h). En este análisis se incluyeron tanto las variables de valores absolutos de los biomarcadores en el momento 2 como las variables derivadas del cálculo del porcentaje de variación 2vs1 ya que, en la práctica clínica, se dispone de ellas en el mismo momento. Un valor de PCT-2 superior a 0.94 ng/ml y un aumento de PCR-2vs1 superior al 291% son relevantes para determinar un aumento del riesgo de EAR que fue de 13.01 y 31.09 veces superior, respectivamente. PCR-2, IL6-2 y PCT-2vs1 fueron estadísticamente significativos en el análisis univariante pero no en el multivariante. IL6-2vs1 no fue estadísticamente significativa ni en el análisis univariante ni multivariante.

En la figura 13 se muestra la curva ROC del modelo de regresión multivariante para la segunda evaluación (12-24h) incluyendo a las variables 2vs1. El AUC de 0.915 (IC 95%: 0.820-1) muestra que este modelo de regresión tiene una excelente capacidad de discriminar EAR.



Tabla XII. Valores de punto de corte y odds ratio (p-valor e IC del 95 %) en el análisis uni y multivariante para el diagnóstico de EAR en la segunda evaluación (12-24 h) incluyendo variables 2vs1.

| Variable | Punto de corte | Univariante OR | Multivariante OR |
|----------|----------------|-----------------------------|-------------------------------------|
| PCR-2 | <3.5 mg/dl | - | - |
| | >3.5 mg/dl | 8.61 (1.61-159.79, p=0.042) | 1.99 (0.10-76.26, p= 0.664) |
| PCT-2 | <0.94 ng/ml | - | - |
| | >0.94 ng/ml | 14.73 (4.57-58.36, p<0.001) | 13.01 (1.82-149.13, p=0.018) |
| IL6-2 | <104 pg/ml | - | - |
| | >104 pg/ml | 7.64 (2.43-26.35, p=0.001) | 4.55 (0.56-50.59, p=0.170) |
| PCR-2vs1 | <291 % | - | - |
| | >291 % | 12.64 (3.59-49.45, p<0.001) | 31.09 (4.87-355.33, p=0.001) |
| PCT-2vs1 | <113 % | - | - |
| | >113 % | 6.92 (2.19-23.84, p=0.001) | 0.53 (0.04-4.29, p=0.578) |
| IL6-2vs1 | <107 % | - | - |
| | >107 % | 4.83 (0.54-43.68, p=0.133) | 0.33 (0.00-18.64, p=0.606) |

PCR: Proteína C Reactiva, PCT: Procalcitonina, IL6: Interleucina 6, OR: Odds ratio

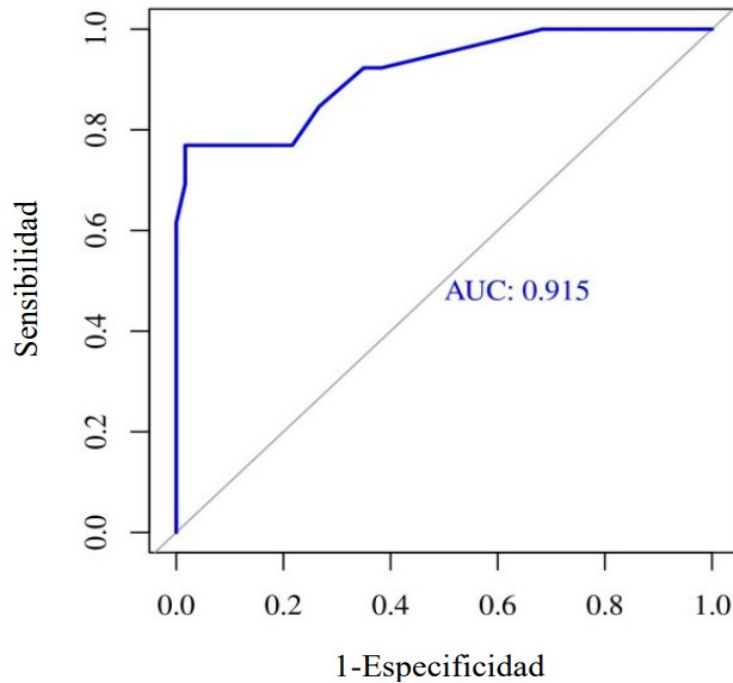


Figura 13. Curva ROC de modelo de regresión multivariante para la segunda evaluación incluyendo las variables 2vs1..

A fin de determinar si la inclusión de las variables 2vs1 en este modelo mejoraba la capacidad discriminativa del mismo, se realizó un nuevo modelo de regresión sin contar con estas variables.

La Tabla XIII muestra el análisis univariante y multivariante para el diagnóstico de EAR en la segunda evaluación sin las variables 2vs1. Un valor de PCT-2 superior a 0.94 ng/ml y de IL6-2 >104 pg/ml indicaban un riesgo 10.49 y 5.46 veces mayor de presentar un EAR, respectivamente. PCR-2 no fue estadísticamente significativa en el multivariante.



Resultados

En la figura 14 se muestra la curva ROC del modelo de regresión multivariante en la segunda evaluación sin las variables 2vs1. El AUC=0.868 (IC 95%: 0.787-0.945) muestra que al añadirse al modelo las variables 2vs1, aumenta la capacidad de discriminar EAR del mismo. (AUC= 0.915).

Tabla XIII . Valores de punto de corte y odds ratio (p-valor e IC del 95 %) en el análisis uni y multivariante para el diagnóstico de EAR en la segunda evaluación (12-24 h) sin incluir variables 2vs1.

| Variable | Punto de corte | Univariante OR | Multivariante OR |
|----------|----------------|-----------------------------|------------------------------------|
| PCR-2 | <3.5 mg/dl | - | - |
| | >3.5 mg/dl | 8.61 (1.61-159.79, p=0.042) | 1.26 (0.13-27.80, p=0.850) |
| PCT-2 | <0.94 ng/ml | - | - |
| | >0.94 ng/ml | 14.73 (4.57-58.36, p<0.001) | 10.49 (2.74-49.67, p=0.001) |
| IL6-2 | <104 pg/ml | - | - |
| | >104 pg/ml | 7.64 (2.43-26.35, p=0.001) | 5.46 (1.39-25.15, p=0.020) |

PCR: Proteína C Reactiva, PCT: Procalcitonina, IL6: Interleucina 6, OR: Odds ratio

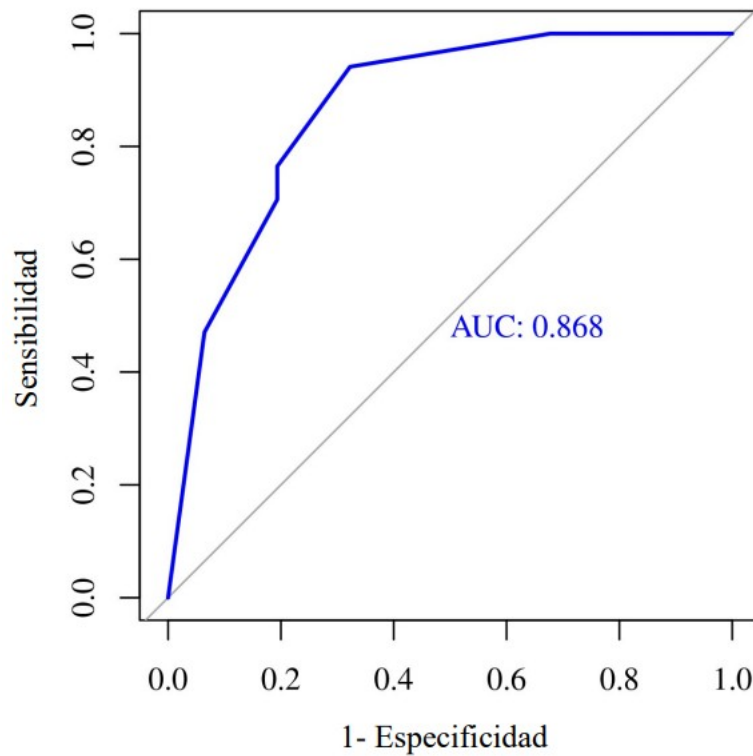


Figura 14. Curva ROC de modelo de regresión multivariante para la segunda evaluación sin incluir las variables 2vs1.

1.6.3 Modelos con IL6 no disponible

Teniendo en cuenta que la IL6 es un parámetro de laboratorio que no está disponible en todos los centros hospitalarios, realizamos también el análisis previo sin tener en cuenta los valores de IL6, a fin de aportar información útil para estos centros.



Resultados

En la figura 15 se muestra la curva ROC del modelo de regresión multivariante para la primera evaluación cuando IL6 no está disponible. El AUC de 0.743 (IC 95%: 0.622-0.864) muestra que, aunque disminuida al no disponer de IL6, el modelo de regresión sigue teniendo una aceptable capacidad de discriminar EAR.

Tabla XIV . Valores de punto de corte y odds ratio (p-valor e IC del 95%) en el análisis uni y multivariate para diagnóstico de EAR en la primera evaluación sin contar con la disponibilidad de IL6.

| Variable | Punto de corte | Univariante OR | Multivariante OR |
|----------|----------------|----------------------------|-----------------------------------|
| PCR-1 | <14.4 mg/dl | - | - |
| | >14.4 mg/dl | 3.00 (0.39-17.09, p=0.231) | 1.10 (0.14-6.67, p= 0.92) |
| PCT-1 | <0.32 ng/ml | - | - |
| | >0.32 ng/ml | 9.33 (2.73-43.31, p=0.001) | 8.48 (2.35-40.57, p=0.002) |

PCR: Proteína C Reactiva, PCT: Procalcitonina, IL6: Interleucina 6, OR: Odds ratio

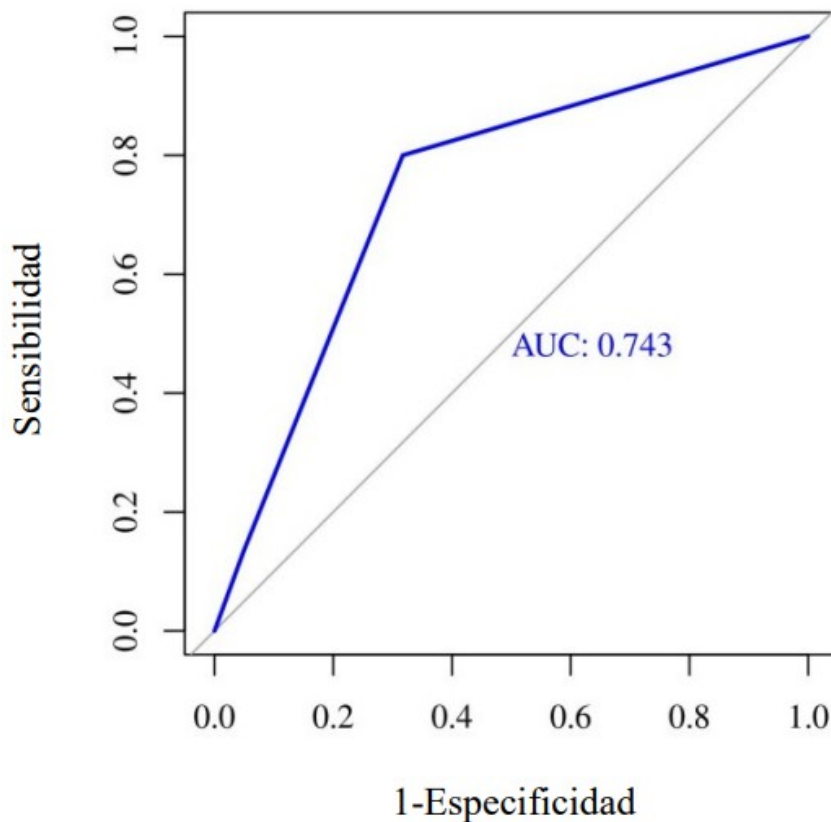


Figura 15. Curva ROC de modelo de regresión multivariante para la primera evaluación sin IL6 disponible.

La Tabla XV muestra el análisis univariante y multivariante para el diagnóstico de EAR en la segunda evaluación si IL6 no está disponible. Un valor de PCT-2 superior a 0,94 ng/ml y un aumento de PCR-2vs1 superior al 291% siguen siendo relevantes para determinar un mayor riesgo de EAR.

En la figura 16 se muestra la curva ROC del modelo de regresión multivariante para la segunda evaluación cuando IL6 no está disponible. El AUC de 0.896 (IC 95%: 0.800-0.992) muestra que aún sin disponer de IL6, el modelo de regresión sigue teniendo una excelente capacidad de discriminar EAR.



Resultados

Tabla XV . Valores de punto de corte y odds ratio (p-valor e IC del 95 %) en el análisis uni y multivariante para el diagnóstico de EAR en la segunda evaluación (12-24 h) sin contar con la disponibilidad de IL6

| Variable | Punto de corte | Univariante OR | Multivariante OR |
|----------|----------------|-----------------------------|-------------------------------------|
| PCR-2 | <3.5 mg/dl | - | - |
| | >3.5 mg/dl | 8.61 (1.61-159.79, p=0.042) | 10.69 (0.79-353.54, p=0.113) |
| PCT-2 | <0.94 ng/ml | - | - |
| | >0.94 ng/ml | 14.73 (4.57-58.36, p<0.001) | 9.67 (1.81-78.01, p=0.014) |
| PCR-2vs1 | <291 % | - | - |
| | >291 % | 12.64 (3.59-49.45, p<0.001) | 16.81 (3.34-130.48, p=0.002) |
| PCT-2vs1 | <113 % | - | - |
| | >113 % | 6.92 (2.19-23.84, p=0.001) | 1.74 (0.34-9.00, p=0.499) |

PCR: Proteína C Reactiva, PCT: Procalcitonina, IL6: Interleucina 6, OR: Odds ratio

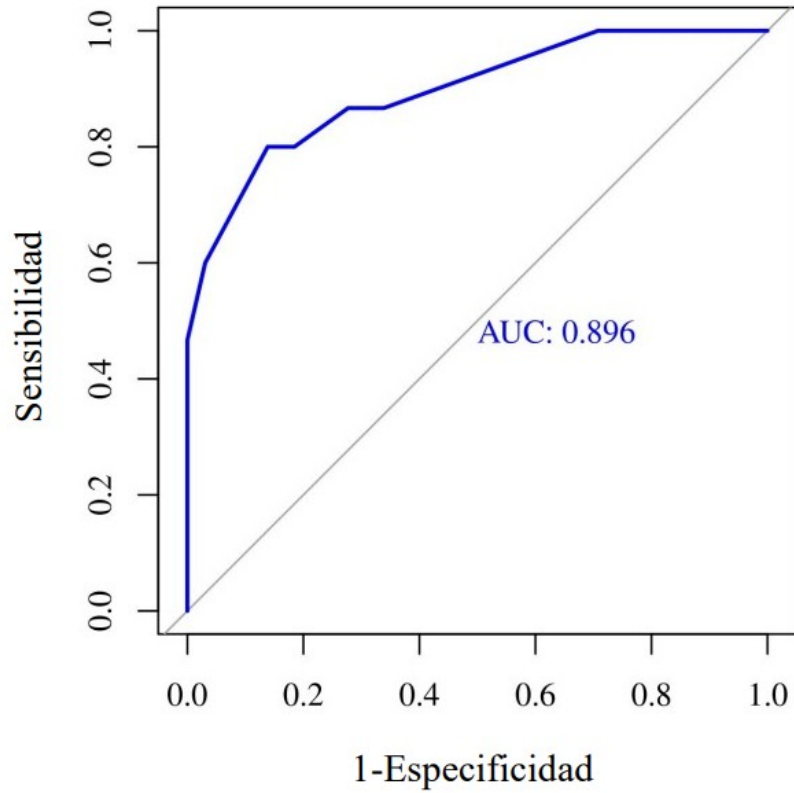


Figura 16. Curva ROC de modelo de regresión multivariante para la segunda evaluación sin IL6 disponible.



1.7 FORMULACIÓN DE UN MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

Supongamos que tenemos una variable respuesta o dependiente Y (en este caso la presencia de EAR) que toma dos valores, que habitualmente serán $Y = 1$ (suele indicar presencia de cierta característica u ocurrencia de cierto suceso -riesgo alto) e $Y = 0$ (ausencia de característica o no observación del suceso). Denotemos por R el número de variables independientes (en este caso los valores de los biomarcadores) del modelo representadas por $X = (X_1, X_2, \dots, X_R)$. La formulación genérica de un modelo de regresión logística para modelar la probabilidad de ocurrencia de un suceso sería:

$$P(Y = 1|X = x) = p_x = \frac{\exp(\beta_0 + \sum_{j=1}^R \beta_j x_j)}{1 + \exp(\beta_0 + \sum_{j=1}^R \beta_j x_j)}$$

siendo $x = (x_1, x_2, \dots, x_R)$ un valor observado de las variables explicativas e interpretándose p_x como la probabilidad de que la respuesta Y tome el valor 1 para el valor observado x . Por tanto, $1 - p_x$ indicará la probabilidad de que Y tome el valor 0. Si aplicamos una transformación logit a la ecuación anterior, obtenemos un modelo de regresión lineal que facilitará la posterior interpretación del modelo:

$$\text{logit}(p_x) = \log\left(\frac{p_x}{1 - p_x}\right) = \beta_0 + \sum_{j=1}^R \beta_j x_j$$



Resultados

Los coeficientes del modelo para los valores en la primera evaluación y en la segunda (12-24 horas) se muestran en la tablas XVI y XVII respectivamente.

Tabla XVI. Coeficientes, error estándar, test de Wald y p-valor del modelo para los valores en la primera evaluación.

| | Coeficiente | ES | Wald Z | Pr (>/Z/) |
|-------------------|-------------|--------|--------|-------------------|
| Intercepto | -4.7921 | 1.1267 | -4.253 | <0.0001 |
| PCR-1>14.4 mg/dl | -1.7159 | 1.2801 | -1.340 | 0.18 |
| PCT-1> 0.32 ng/ml | 1.5152 | 0.8533 | 1.776 | 0.0757 |
| IL6-1>164 pg/ml | 3.8852 | 1.1095 | 3.502 | 0.0004 |

S.E: Error estándar; Pr: p-valor para el estadístico Z

Tabla XVII. Coeficientes, error estándar, test de Wald y p-valor del modelo para los valores en la segunda evaluación.

| | Coeficiente | ES | Wald Z | Pr (>/Z/) |
|----------------------|-------------|--------|--------|-----------|
| Intercepto | -4.7647 | 1.6547 | -2.88 | 0.00398 |
| PCR-2 >3.5 mg/dl | 0.6881 | 1.5847 | 0.434 | 0.66416 |
| PCT-1 > 0.94 ng/ml | 2.5655 | 1.083 | 2.369 | 0.0178 |
| IL6-1 >104 pg/ml | 1.5143 | 1.1044 | 1.371 | 0.1703 |
| PCR 2vs1 >291 mg/dl | 3.4369 | 1.0498 | 3.274 | 0.001 |
| PCT 2vs1 >113 ng/ml | -0.6279 | 1.1281 | -0.557 | 0.5778 |
| IL6 2vs1 > 107 pg/ml | -1.1046 | 2.1423 | -0.516 | 0.606 |

ES: Error estándar; Pr: p-valor para el estadístico Z



En nuestro estudio, la variable a predecir o variable dependiente, sería la ocurrencia de EAR y en base a las exponenciales de los coeficientes (u odds ratio) del modelo multivariante obtenido, tendríamos las siguientes fórmulas para la primera y segunda evaluación, respectivamente:

$$\text{Pr (EAR)} = \frac{\exp(-4,79 - 1,71 * PCR > 14,4 + 1,51 * PCT > 0,32 + 3,88 * IL6 > 164)}{1 + \exp(-4,79 - 1,71 * PCR > 14,4 + 1,51 * PCT > 0,32 + 3,88 * IL6 > 164)}$$

$$\text{Pr (EAR)} = \frac{\exp(-4,76 + 0,69 * PCR > 3,5 + 2,56 * PCT > 0,94 + 1,51 * IL6 > 104 + 3,44 * \\ * PCR2vs1 > 291,37 - 0,62 * PCT2vs1 > 113,64 - 1,1 * IL62vs1 > 107,32)}{1 + \exp(-4,76 + 0,69 * PCR > 3,5 + 2,56 * PCT > 0,94 + 1,51 * IL6 > 104 + 3,44 * \\ * PCR2vs1 > 291,37 - 0,62 * PCT2vs1 > 113,64 - 1,1 * IL62vs1 > 107,32)}$$



1.8 NORMOGRAMA PARA EL CÁLCULO DE PROBABILIDAD DE EAR

A fin de simplificar el cálculo de la probabilidad de EAR en función de las ecuaciones previas, se creó un normograma para ambos momentos de medición (figuras 17 y 18).

Para el cálculo de la probabilidad, en primer lugar, se ha de asignar una puntuación a cada una de las variables predictoras. Se seleccionará el valor mayor o inferior al punto de corte correspondiente previamente calculado. Una vez obtenidas las puntuaciones de cada variable, se hará una proyección vertical desde cada una de ellas hasta la escala “Points” y se anotarán dichos valores. Posteriormente, se sumarán las puntuaciones obtenidas de cada variable y se reflejará el valor obtenido en la escala “Sum of Total Points”. Una vez se tenga este valor, se proyectará una línea vertical hasta que se cruce con “Probability of High Risk Episode”, de forma que el valor obtenido es la probabilidad de sufrir un episodio de ese tipo para ese paciente en particular.



Resultados

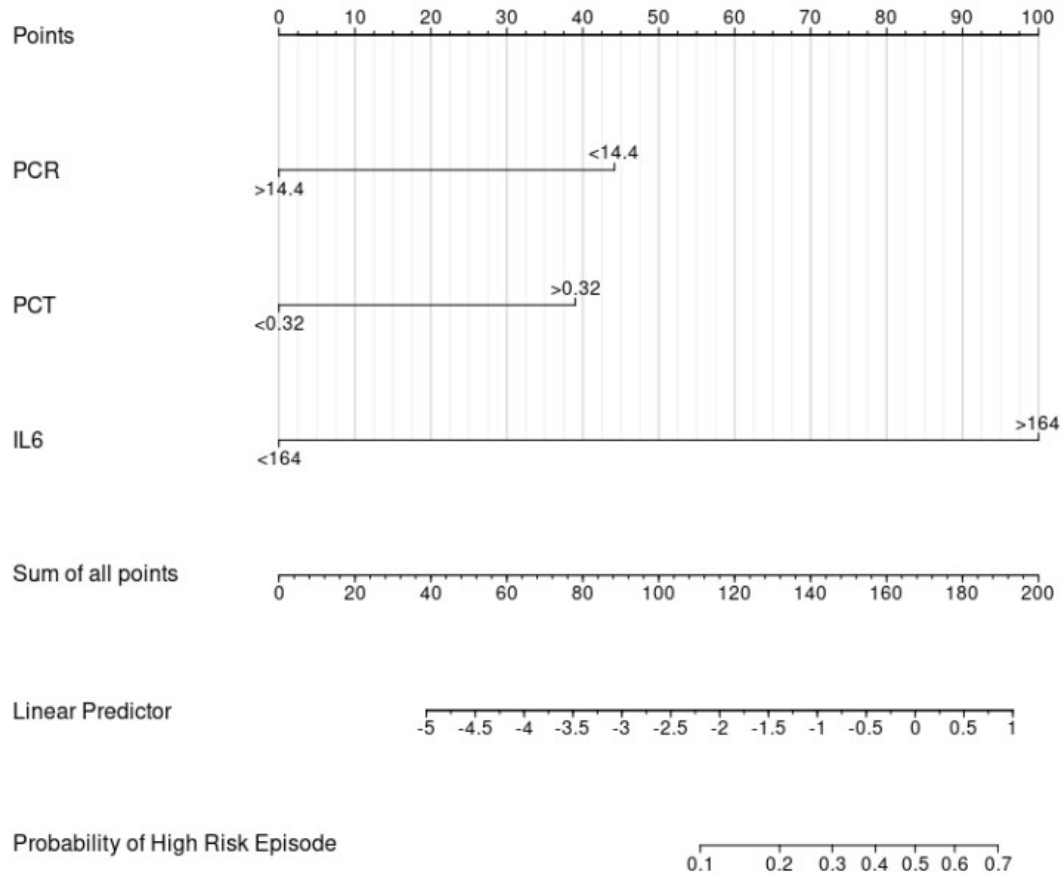


Figura 17. Normograma para cálculo de EAR en la primera evaluación



Resultados

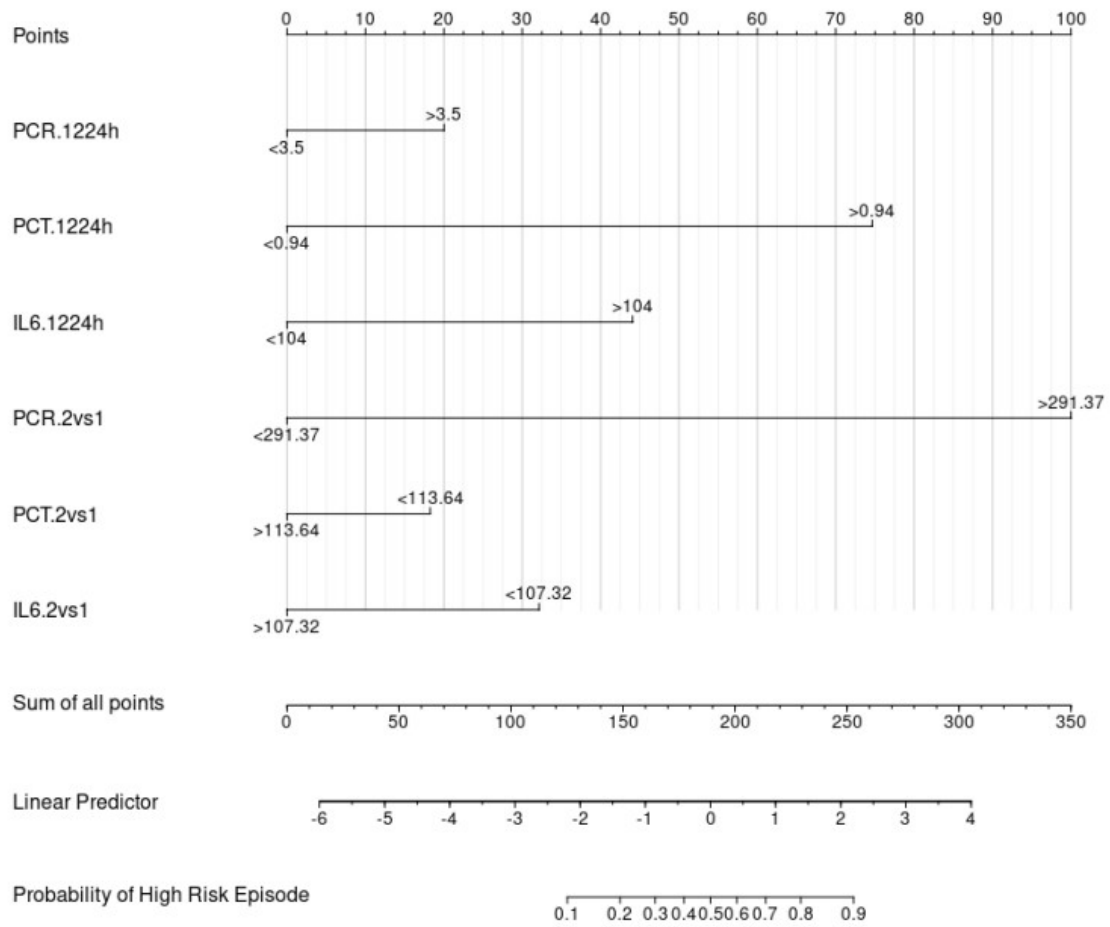


Figura 18. Normograma para cálculo de EAR en la segunda evaluación (12-24 horas)

Este normograma se trasladó a una aplicación informática para realizar el cálculo automático una vez introducidas los datos de las variables. En la figura 19 se muestra una captura de pantalla de dicha aplicación en la que se calcula la probabilidad de EAR en dos casos diferentes con las variables de la primera evaluación (línea azul y negra). El punto central indica la probabilidad de EAR y los extremos, el intervalo de confianza al 95%. En el caso de la línea negra, los valores son inferiores que el punto de corte, salvo para Il6 que es mayor, y se estima una probabilidad de EAR del 64.8 %. En el de la línea azul, todos los valores eran inferiores que el punto de corte y se estima una probabilidad de EAR del 24.8%.

Dynamic Nomogram

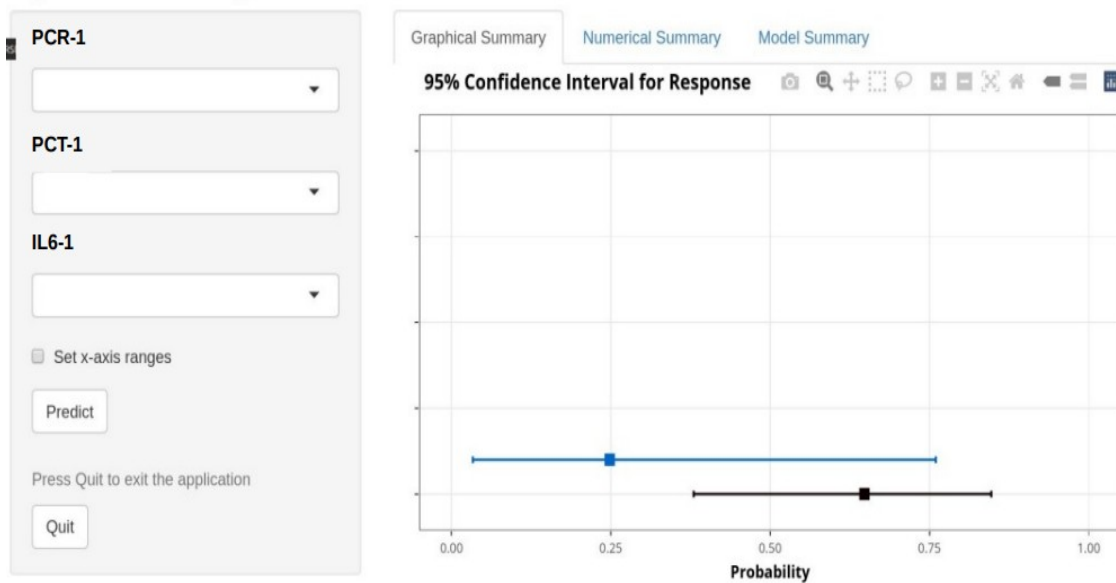


Figura 19. Ejemplo de cálculo de probabilidad de EAR con variables de primera evaluación.

En la figura 20, se muestra una captura de pantalla la aplicación en la que se calcula la probabilidad de EAR en dos casos diferentes con las variables de la segunda evaluación (línea azul y negra). En el caso de la línea negra, los valores son inferiores que el punto de corte, salvo para la PCT-2 y PCR 2vs1. Se estimó una probabilidad de presentar un EAR del 77.5%. En el caso de la línea azul, todos los valores eran inferiores al punto de corte, salvo para la variación PCR-2vs1, estimándose una probabilidad del 21%.

Dynamic Nomogram

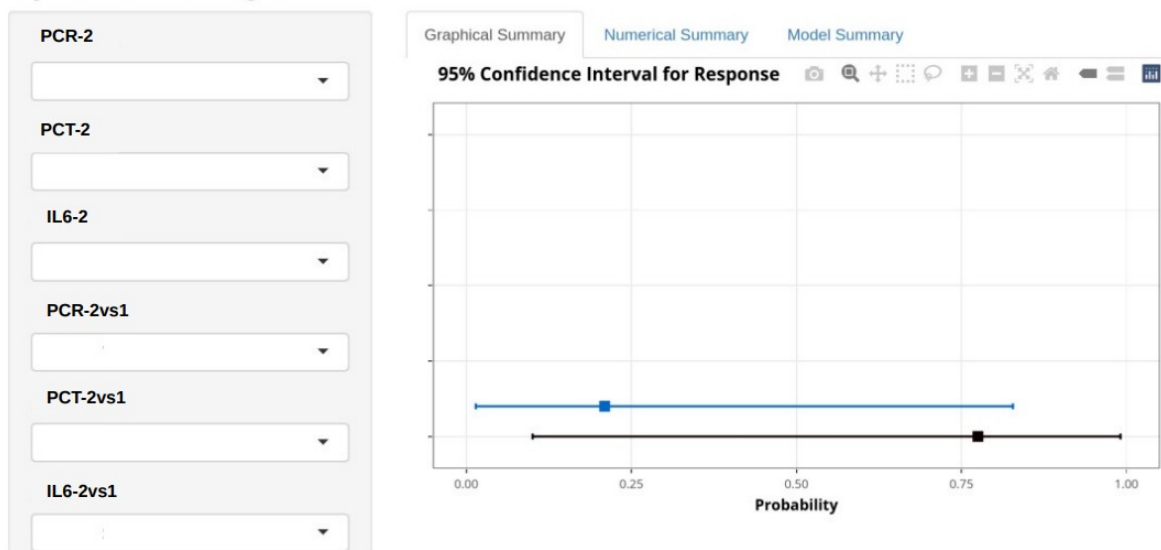


Figura 20. Ejemplo de cálculo de probabilidad de EAR con variables de la segunda evaluación.



Universidad de
Oviedo



Discusión



Universidad de
Oviedo



1. VISIÓN GENERAL

Las infecciones son la causa más importante de morbilidad y mortalidad durante el tratamiento de los niños con cáncer⁽⁸⁻¹⁰⁾. Suponen aproximadamente la mitad de las muertes debidas a toxicidad del tratamiento del cáncer. Dentro de estas, las BGN tienen una especial importancia dada la alta capacidad de provocar SRIS e incluso el fallecimiento si no se instaura un tratamiento antibiótico precoz⁽²⁴⁾. Dado que en las primeras horas del proceso febril estos cuadros graves son, con frecuencia, indistinguibles de aquellos más leves, la actitud habitual es la instauración precoz de antibioterapia empírica intravenosa. Esto va a conllevar un sobretreatmento y numerosos ingresos en estos pacientes, lo cual no está exento de efectos adversos y de producir una disminución de la calidad de vida.

El objetivo principal de nuestro estudio fue establecer un modelo pronóstico que permitiera detectar episodios de alto riesgo (EAR) en pacientes oncológicos pediátricos con fiebre a través de la medida seriada de los biomarcadores PCR, PCT e IL6 durante las primeras 24 horas tras el inicio de la fiebre. Así mismo se quería analizar si las variaciones en los parámetros analizados permitiría predecir mejor el riesgo infeccioso que los datos absolutos obtenidos en un punto concreto de la evolución. A este respecto, nuestro estudio demostró que el uso combinado de la IL6 y la PCT en la evaluación de inicio y de la PCT y la variación 2vs1 de la PCR en la segunda, presentaban una excelente capacidad de discriminación de EAR con una AUC de 0.904 y 0.915, respectivamente.



Si bien para la PCT y la IL6, el cálculo de la variación 2vs1 no pareció aportar mayor utilidad en la capacidad de detectar un EAR, para la PCR si que mostró una gran utilidad. Mientras los valores absolutos de PCR no mostraron correlación con la presencia de un EAR (ni en la primera ni en la segunda evaluación), un incremento del 291% de PCR entre ambos momentos indicó un riesgo 31 veces mayor de presentar un EAR. Esto es especialmente útil para aquellos centros que sólo dispongan de PCR como biomarcador.

Otro de los objetivos era determinar que parámetros clínicos, diferentes de los biomarcadores, tenían mayor utilidad como predictores de riesgo infeccioso. Entre los analizados en este estudio no se encontró ningún parámetro que permitiera la predicción de EAR de forma significativa, quedando por tanto, los biomarcadores como principales herramientas en la evaluación del riesgo infecciosos en estos pacientes.



2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES

Uno de los objetivos secundarios del estudio, era determinar que parámetros clínicos de las pacientes tenían mayor utilidad como predictores del riesgo infeccioso.

2.1 Edad

La media de edad de la población del estudio fue de 7.7 años (+/- 5.26 DE), que concuerda con estudio revisados de la literatura como el conducido por Diepold et al⁽⁶⁵⁾ en el que la edad media fue de 7 años y 8 meses.

La media de edad fue ligeramente menor en el grupo de pacientes que presentaron EAR (5.23 años) con respecto al grupo de los que no presentaron EAR (6.21 años). La diferencia estuvo cerca de la significación estadística ($p=0.06$) (tabla VII), probablemente debido al tamaño muestral. Es razonable pensar que los pacientes de menor edad puedan tener mayor riesgo de presentar episodios de mayor gravedad, si bien también existen estudios, como el publicado por Santolaya et al⁽²⁷⁾, en el que la media de edad era mayor (9.9 años) en el grupo de sepsis grave con respecto al de los que no la presentaban (7.2 años) siendo la diferencia significativa en este caso.



2.2 Sexo

En la muestra del estudio el 66% de los pacientes eran hombres. Esta proporción es mayor que la que se describe para la población pediátrica española según el RETI-SEHOP. En su informe para los años 1980-2020 ⁽¹⁾ describe una distribución con una ligera mayor incidencia de hombres (55%) que de mujeres (45%). Esta diferencia probablemente se deba al tamaño muestral.

En cuanto a la relación del sexo del paciente con la presencia de EAR, no se encontraron diferencias significativas ($p=0.28$) (tabla VII). Esto coincide con publicaciones previas como la de Santolaya et al y Ammann et al ^(27,56) donde no se observaron diferencias entre el sexo y la existencia de FN con complicaciones y sepsis grave, respectivamente. Por el contrario, en un estudio llevado a cabo por González-Vicent et al⁽⁶⁶⁾ los varones tenían el doble de probabilidades de ingresar en una unidad de cuidados intensivos pediátricos, si bien este estudio estaba circunscrito a pacientes sometidos a transplante de progenitores hematopoyénicos.



2.3 Tipo de cáncer y situación de la enfermedad

La distribución de los pacientes entre los dos grupos definidos según el tipo de cáncer subyacente (LLA/LMA/LNH y tumor sólido/LH) fue del 52% y 48% respectivamente. Según datos publicados por el RETI-SEHOP, en su informe para los años 1980-2020⁽¹⁾, la distribución esperable sería de un 40% y 60%, respectivamente. Esta diferencia probablemente se deba al tamaño muestral.

Ni el tipo de tumor ni la situación de la enfermedad en el momento del cuadro febril (controlada o no), mostraron una diferencia significativa con respecto a la presencia de EAR (ver tabla VII). Si bien podría ser esperable que los pacientes con neoplasias hematológicas (LLA/LMA/LNH) presentaran una mayor susceptibilidad a presentar EAR, dado el mayor grado de inmunosupresión que suelen presentar, esto no se observó en nuestro estudio. Esto concuerda con estudios previos como las publicaciones antes mencionadas y realizadas por Agyeman et al, Santolaya et al, Ammann et al y Dubos et al ^(19,27,56,67).



2.4 Características de los episodios febriles

2.4.1 Número de episodios

Si bien la gran mayoría de los pacientes (63.6%) sólo tienen 1 ó 2 episodios registrados en el estudio, en el resto de pacientes la recurrencia es mayor (consultar en apartado 1.2.1 de los resultados), llegando a suponer los episodios de dos de los pacientes el 17% del total de casos. Esto podría suponer una limitación del estudio, ya que podrán existir variabilidades interpersonales en la síntesis de los biomarcadores estudiados que introdujeran un sesgo en la muestra. Si bien, por otra parte, el incluir todos los episodios de un paciente, nos permite realizar un análisis más cercano a la realidad clínica, ya que estudiamos al paciente en diferentes fases del tratamiento.

2.4.2 Tiempo desde inicio de fiebre

La mediana del tiempo transcurrido entre el inicio de la fiebre y la llegada al hospital para la primera atención médica, fue de 2 horas. En el 77.6% de los episodios esta duración fue menor de 4 horas, tiempo a partir del cual consideramos que se está recibiendo una atención demasiado tardía. Esto supone que cerca de una cuarta parte de los pacientes recibieron una atención más tardía de lo recomendable. Se analizaron las características de este subgrupo de pacientes a fin de encontrar alguna característica diferenciadora que pudiera explicar esta demora en acudir a los servicios sanitarios



La única diferencia encontrada con significación estadística fue la menor proporción de pacientes con neutropenia en este grupo (30% frente a 56.3%; $p=0.035$) lo cual introduciría un sesgo de confusión. Una posible explicación que relacione ambas situaciones es que aquellos pacientes advertidos de estar en una situación de neutropenia o en mayor riesgo de poder estarlo, acudirían antes a recibir una atención médica. Otra posibilidad es que los cuadros febriles fueran de mayor gravedad y esto condicionara una demanda de atención más urgente. Esto explicaría el resultado inusual encontrado en los pacientes con EAR, en los que la mediana de tiempo hasta la primera atención fue significativamente menor que en aquellos que no presentaron un EAR (0.5 horas frente a 2.5 horas; $p=0.02$) (tabla VII).

2.4.3 Presencia de neutropenia

La neutropenia es un factor de riesgo ampliamente conocido para el desarrollo de infecciones en el paciente pediátrico con cáncer^(19,27,30,67). Sin embargo, en nuestra muestra, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la distribución de pacientes neutropénicos entre el grupo EAR y no-EAR (47.3% frente a 51.1%; $p=0.8$) (tabla VII). Una posible explicación es que, aunque no estuvieran en situación de neutropenia, todos los pacientes estaban recibiendo tratamiento, ya fuera con antineoplásicos como con inmunosupresores en el contexto postransplante de progenitores hematopoyéticos. lo cual induciría un estado de inmunosupresión aunque las cifras de neutrófilos fueran normales. A este respecto, estos hallazgos sugieren la



importancia de incluir en los estudios de riesgo infeccioso a los pacientes no neutropénicos, especialmente cuando presenten otras posibles causas de inmunosupresión, ya que la amplísima mayoría de los estudios en pacientes con cáncer están circunscritos a los pacientes con FN.

2.4.4 Uso previo de G-CSF, transfusiones de hemoderivados y profilaxis frente *Pneumocystis carinii*.

No se encontró diferencias significativas en cuanto al uso profiláctico de G-CSF, lo que concuerda con estudios previos^(27,30). El 100% de los pacientes estaba recibiendo profilaxis frente a *Pneumocystis carinii* con trimetropin-sulfametoxazol, por lo que no fue posible establecer una comparativa. La necesidad de soporte transfusional que indicaría, junto a la neutropenia, la existencia de una situación de mayor toxicidad hematológica por los tratamientos recibidos, tampoco presentó diferencias significativas entre los pacientes con y sin EAR.



3. DIAGNÓSTICOS Y ETIOLOGÍA DE LOS EPISODIOS.

El diagnóstico más común fue el de fiebre sin foco y sin aislamiento microbiológico, que se produjo en el 33% de los episodios lo que concuerda con datos de la literatura donde se observa que en torno al 27% de los episodios febriles fueron de origen desconocido⁽⁶⁸⁾. El segundo diagnóstico más habitual lo constituyeron las viriasis respiratorias que, al igual que en los niños inmunocompetentes, fueron una causa importante de los procesos febriles. El tercero en frecuencia fueron las bacteriemias asociadas a infección de catéter central con un 16.5% de los cuadros febriles y las bacteriemias no asociadas a catéter con un 7.7%. De los 25 episodios de bacteriemias registradas en total, el 60% fueron BGN. Esto no concuerda con los datos habitualmente publicados en la literatura, donde se describe como causa más frecuente de bacteriemia en estos pacientes a los gérmenes gram-positivos⁽⁶⁹⁻⁷¹⁾. Una posible explicación es que de los 15 cuadros de BGN registrados, 7 de ellos ocurrieron en dos pacientes los cuales estaban colonizados por *Pseudomona aeruginosa* y una *Pantoea aglomerans* respectivamente, las cuales causaron cuadros de bacteriemia de forma recurrente durante el tratamiento, aumentando así la incidencia esperada de BGN en la muestra. El origen de las bacteriemias fue diferente en función del tipo de germen. Las bacteriemias por gram-positivos fueron claramente originadas por infecciones de catéter central (90%), mientras que las BGN sólo tuvieron su origen en la infección de catéter en el 50% de las ocasiones (ver tabla V). Esta diferencia estuvo muy cerca de significación



estadística ($p=0.059$). Esto concuerda con lo publicado en la literatura, donde se describe que las bacteriemia por gérmenes gram-positivos se asocian principalmente a infecciones de catéter central, habiendo aumentado su incidencia de forma paralela a uso de estos dispositivos⁽⁷¹⁾. Dentro del grupo de los gram-positivos, fue predominante el *S. coagulasa negativos* y entre los gram-negativos predominó *E.coli*, lo cual concuerda con lo publicado en la literatura⁽⁷¹⁾.

En 6 (75%) de los casos de SRIS se obtuvo un agente causante. De estos 6, en 4 (66%) la causa fue una BGN (2 *E.coli*, 1 *P. aglomerans*, 1 *Pseudomona aeruginosa*), lo cual coincide con el estudio realizado por Pancera et al⁽⁷²⁾ que describía la misma proporción de gérmenes gram-negativos entre las causas de cuadro de sepsis en niños con cáncer.



4. ANÁLISIS DE LOS BIOMARCADORES

Un objetivo de nuestro estudio era encontrar indicadores que nos permitieran establecer una escala pronóstica para la predicción temprana de EAR. Entre los posibles indicadores, los biomarcadores analíticos eran de especial interés.

Un biomarcador ideal para uso en pacientes oncológicos febriles debe ser capaz de predecir, identificar y, por lo tanto, estratificar el riesgo en estos pacientes en un momento temprano de su curso clínico. Además, el biomarcador debería ser capaz de proporcionar una discriminación sólida entre infecciones leves y graves⁽²⁸⁾.

Varios estudios han intentado determinar los mejores biomarcadores predictivos de infección en cáncer con resultados contradictorios^(6,19,28,54-56,73). Este hecho puede deberse a las diferencias en los puntos de corte utilizados, las características de los pacientes incluidos, el tipo de episodios a predecir y el uso solo de análisis univariante en lugar de modelos multivariantes. Por esta razón, las comparativas entre los resultados de los diferentes estudios deben realizarse con cautela ya que las poblaciones, los objetivos y los análisis estadísticos son diferentes.



En nuestro estudio, la elección de PCR, PCT e IL6 se realizó, además de por ser los de mejor disponibilidad, por presentar cinéticas diferentes^(43,74,75), lo cual nos pudiera permitir determinar la mejor combinación de biomarcadores según el momento de su determinación. Además de los valores estáticos de los biomarcadores, se añadieron sus cinéticas en las primeras 24 h para intentar aproximar nuestro modelo predictivo a la realidad rápidamente cambiante que caracteriza a la patología infecciosa, especialmente en pacientes inmunodeprimidos. No hemos encontrado en la literatura ninguna publicación que haya utilizado este tipo de variables en pacientes oncológicos pediátricos.

La razón por la que centramos nuestro estudio en la predicción de BGN y SRIS, denominándolos como EAR, fue el hecho de que son dos de las condiciones infecciosas más graves que un paciente con cáncer puede presentar durante el tratamiento, siendo este último frecuentemente consecuencia de la anterior. Este hecho, además de descrito en la literatura⁽²⁶⁾, coincide con los hallazgos de nuestro estudio en el que se observó que dos tercios de los casos de SRIS en los que se detectó agente causal fue secundario a una BGN.

En nuestro estudio se incluyeron pacientes tanto en situación de neutropenia como con cifras normales en el momento del episodio febril. La gran mayoría de los estudios con biomarcadores se centran en los episodios de fiebre en el contexto de



neutropenia, con lo cual existe menos información en la literatura sobre la valoración del riesgo infeccioso en aquellos pacientes que, recibiendo tratamientos antineoplásicos e inmunosupresores, no presentan una situación de neutropenia.

Dado que los biomarcadores PCR, PCT e IL6 forman parte de la respuesta inmune y su producción aumenta con la activación de la misma, se analizó si existían diferencias significativas en los valores de los biomarcadores (en los dos puntos de medición) en función de si el paciente estuviera o no en situación de neutropenia (< 500 neutrófilos/mm³). No se apreciaron diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos en ninguno de los tres biomarcadores, tanto en el momento inicial como en la segunda medición a las 12-24h (descrito en tabla VIII), por lo que pueden ser utilizados con la misma sistemática en pacientes con o sin neutropenia..

4.1 Puntos de corte y capacidad para discriminar EAR

Para cada biomarcador y en ambos momentos de medición, se determinó el mejor punto de corte según el índice de Youden, siendo el que maximiza la sensibilidad y especificidad. Esto conlleva que, para un mismo biomarcador, el punto de corte óptimo calculado fue diferente para cada momento. Consideramos que esta metodología dinámica permite valorar mejor el proceso infeccioso que por naturaleza es cambiante y que, probablemente, el uso de puntos de corte fijos, independientemente del momento



de medición, puede ser una de las razones de la discrepancia que existe entre los diferentes estudios realizados sobre la utilidad de diferentes biomarcadores. Por otra parte, la diferente metodología entre los estudios dificulta la comparación entre los mismos, ya que difieren en los momentos de medición, y el tipo de episodio infeccioso a valorar.

4.1.1 Primera evaluación

Entre los tres biomarcadores analizados, el que presentó mejor capacidad discriminativa de EAR en la primera evaluación fue IL6-1 con un punto de corte de 164 pg/mL. IL6-1 mostró una alta S (92.8 %) y E (82.5 %), con un AUC de 0,890 en este momento. Esto coincide con un estudio realizado por Diepold et al⁽⁶⁵⁾, en el que IL6 (punto de corte 42 pg/ml) presentaba la mayor capacidad para discriminar bacteriemias e infecciones bacterianas graves.

Tras IL6-1, le siguió PCT-1 (punto de corte óptimo en 0.32 ng/ml) con una S (81%) y E (68%) y una AUC de 0.8. Estos datos se asemejan a los publicados en un metaanálisis publicado por Arif et al⁽⁵²⁾, que para un punto de corte de 0.2 ng/ml, mostraban varios estudios una S y E del 80% y 60% respectivamente. Tanto IL6-1, como PCT-1, mostraron en nuestro estudio un muy alto VPN (98.5% y 94.9%, respectivamente) para los puntos de cortes indicados, lo cual las convierte en una muy buena herramienta para descartar EAR en las primeras 12 horas de inicio de la fiebre.



En cuanto a PCR-1, con AUC de 0.438, no mostró una adecuada capacidad discriminativa y no se encontró ningún punto de corte óptimo con significación estadística. Para el posterior análisis uni y multivariante se eligió el punto de corte en 14.4 mg/ml por ser el que mejor perfil de S y E presentó. Este pobre perfil discriminativo lo corrobora el metaanálisis previamente mencionado⁽⁵²⁾. Sin embargo, para un punto de corte similar (13.4 mg/l) PCR presentó el mejor perfil discriminativo en el estudio de Mian et al⁽²⁸⁾. En este estudio PCR presentó un AUC superior a 0.8, si bien la diferencia puede encontrarse en que la medición podía realizarse a lo largo de las primeras 24h y no en la primeras 12 horas como en nuestro estudio. Al ser PCR un biomarcador de cinética más lenta, el momento de medición presenta una importancia relevante.

4.1.2 Evaluación entre las 12 y 24 horas

En este momento, el mejor perfil lo presentó PCT-2 con un AUC de 0.836 y una S y E cercanas al 80% para un punto de corte de 0.94 ng/ml. Le siguió PCR-2 (AUC 0.667) para la que en esta ocasión si pudo establecerse un punto de corte con significación estadística (3.5 mg/dl). Por último, a diferencia de la primera evaluación, IL6-2 (punto de corte en 104 pg/ml) presentó un peor perfil con un AUC de 0.665 y una mucho peor S (64.7%) y E (60.6%) que IL6-1. Este cambio en el orden de los biomarcadores concuerda con los que se conoce de su cinética en estos pacientes, ya que la PCT suele alcanzar su pico pasadas las primeras 12-24 horas, PCR asciende hasta



Discusión

las 36-48 horas e IL6 suele presentar su pico en las primeras horas con un descenso posterior⁽⁷⁴⁾.

En cuanto a las variable 2vs1, no hemos encontrado en la literatura, en pacientes oncológicos, ningún estudio que evalúe cuantitativamente la variación entre ambas mediciones por lo que no podemos establecer comparativas. En cuanto a estas variables destacar que PCR-2vs1 (con un punto de corte de 291% de incremento) presentó mucho mejor perfil que PCR-1 y PCR-2. Esto puede explicarse por el hecho de que los valores elevados de PCR pueden ocurrir en estos pacientes por otro tipo de infecciones menos graves y de evolución más lenta, así como por causas no infecciosas como la presencia de mucositis o la propia enfermedad oncológica. En estos casos, aunque los valores absolutos fueran altos, no variarían mucho en un período tan corto como 12 a 24 h, como si ocurrirá en el EAR. En este caso, podemos observar que el enfoque dinámico del fenómeno infeccioso aporta más información que la valoración de parámetros estáticos. PCT-2vs1 fue ligeramente mejor que PCR-2v1 continuando con el buen perfil de PCT en cada momento. IL6-2vs1 presentó el peor AUC de todas las variables (0.36).

Como resumen, la IL6 presentó una muy buena capacidad discriminatoria de EAR en la primera evaluación perdiendola posteriormente. La PCT mantuvo muy buen perfil general en ambos momentos y en cuanto a la PCR presentó mucho mejor perfil su variación en el tiempo que sus valores absolutos medidos en un punto.



4.2 Modelos de regresión logística

Usando los puntos de corte de los tres biomarcadores que mejor perfil habían presentado en el índice de Youden, se realizó un análisis univariante y multivariante para determinar la correlación de estos valores en cada momento con la existencia de un EAR. Los resultados vinieron a corroborar lo mencionado anteriormente.

En las variables de la primera evaluación IL6-1 presentó la mejor correlación con EAR. Los pacientes con un valor mayor de 164 pg/ml en la primera evaluación tenían un riesgo 48 veces mayor de EAR. Un valor de PCT-1 superior a 0.32 ng/mL mostró una buena correlación con los EAR y estuvo muy cerca de la significación estadística. Esto puede deberse al hecho de que IL6-1 se comportara como un predictor más potente y que provocara una subestimación de la utilidad PCT-1, ya que, al realizar el análisis multivariante sin IL6, PCT-1 demostró ser un predictor más útil y alcanza la significación estadística. De hecho, para aquellas instituciones donde IL6 no estuviera disponible, PCT sería el biomarcador más útil. Esto es apoyado por su buena precisión diagnóstica (AUC =0,805). El valor de PCR-1 no mostró significación estadística en la predicción de EAR.

Con respecto a los biomarcadores en la segunda evaluación (12-24 h), la variación de PCR-2vs1 se mostró como el mejor predictor de EAR. Ni los valores de



PCR-1 ni los de PCR-2 mostraron significación estadística en la predicción de EAR. Sin embargo, un incremento del 291% de PCR-1 a PCR-2 implicó un riesgo 31 veces mayor de presentar un EAR. También se demostró que PCT-2 es un predictor muy útil de EAR. De hecho, PCT es el único de los tres biomarcadores evaluados que mostró utilidad tanto en el primero como en el segundo evaluaciones. Esto concuerda con los buenos valores de AUC obtenidos en ambos puntos de medición. Este hecho también se demostró en un estudio realizado por Mian et al. Llegaron a la conclusión de que la PCT y la PCR fueron útiles en la estratificación de riesgo de episodios de FN en pacientes oncológicos pediátricos⁽²⁸⁾. Por el contrario, esta utilidad de PCT parece discordante con los resultados con un estudio realizado por Santolaya et al., en el que se analizó la capacidad predictiva de la PCR, la PCT y la IL8 para la sepsis grave⁽²⁷⁾. Los autores concluyeron que el uso de la PCT no proporcionaba un beneficio significativo en la detección temprana de sepsis grave en comparación con PCR e IL8. En nuestro estudio se determinó que la PCT se vuelve más útil cuando otros biomarcadores no están disponibles, como sería el caso de IL6. Creemos que esta información es muy útil, ya que permitiría adaptar la evaluación del riesgo infeccioso en cada institución, dependiendo de la disponibilidad de biomarcadores. IL6-2 e IL6-2vs1 no demostraron ser buenos predictores. Este hallazgo difiere de los encontrados con IL6-1 y concuerda con otros estudios que muestran que IL6 solo es útil como marcador de infección en los momentos más iniciales del episodio febril, especialmente en la detección de pacientes con un bajo riesgo de presentar un EAR dado su alto valor predictivo negativo^(65,68). Por otro lado, existen otros estudios donde no se ha demostrado



su utilidad⁽²⁸⁾. Es importante señalar, que el valor de IL6 pierde su precisión dentro de las 12 a 24 h de inicio de la fiebre debido a su rápido descenso. Esto se demuestra por el hecho de que la mediana de IL6-2vs1 es un valor negativo.

Para la práctica clínica, los valores de IL6-1 y PCT-1 serían los más útiles en el modelo de primera evaluación, el cual presenta una excelente capacidad discriminativa en conjunto (AUC= 0.904), siendo IL6 el mejor y más precoz predictor de EAR. PCT-2 y PCR-2vs1 serían los más útiles en el modelo de la segunda evaluación, el cual también presenta una excelente capacidad de discriminación en conjunto (AUC=0.915).

En el caso de no disponer de IL6, el modelo para la primera evaluación vería mermada su capacidad discriminativa, pero se mantendría aceptable (AUC=0.743) gracias al buen perfil de PCT-1. En el caso del modelo para la segunda evaluación, no se apreciarían prácticamente diferencias (AUC= 0.896), lo cual explicable por el escaso valor de IL6 en ese momento.

Si solo se dispusiera de un biomarcador en el laboratorio, la PCT sería el preferido porque mantuvo una buena precisión diagnóstica en los dos momentos de medición. Pero, incluso si solo PCR estuviera disponible en una institución, podría proporcionar información útil utilizando su porcentaje de variación, aunque con menor precocidad, ya que requeriría dos determinaciones para obtener un valor PCR-2vs1.



5. FORTALEZAS DEL ESTUDIO

La mayor aportación de nuestro estudio es la formulación de un modelo predictivo de EAR mediante el análisis de los biomarcadores PCR, PCR e IL6 en las primeras 24 horas del proceso febril en pacientes pediátricos con cáncer. Este modelo consigue una excelente capacidad discriminativa dados los resultados de la curva ROC multivariante del modelo. El mismo incluye, como principal novedad, las variaciones en los niveles de los biomarcadores entre los puntos de medición. Esta abordaje es especialmente interesante en el caso de la PCR, ya que sus valores absolutos en los dos puntos de medición no parecen ser de utilidad, mientras que su variación en el tiempo se convierte en una de las mejores variables para predecir el riesgo de EAR.

Otro aspecto interesante de nuestro estudio es la inclusión de pacientes en situación de inmunosupresión pero sin presentar neutropenia. En la gran mayoría de los estudios sobre riesgo infeccioso en pacientes oncológicos, las mediciones de biomarcadores se realizan sólo en el caso de FN. Esto hace que la fiebre en los pacientes no neutropénicos esté peor estudiada.

Finalmente destacar que, dado que en muchos centros no se dispone de los tres biomarcadores del estudio, se realizó una variación del modelo predictivo cuando no se dispone de IL6 que mantuvo una aceptable capacidad discriminativa. Esto hace el modelo más universalizable y adaptable a la disponibilidad de cada centro.



6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este estudio presenta varias limitaciones que deben tenerse en cuenta:

Primero, fue un estudio de un solo centro con un número pequeño de sujetos y diagnóstico heterogéneo, todo lo cual podría potencialmente introducir sesgos. Los resultados de los estudios de un solo centro son menos fáciles de generalizar.

En segundo lugar, hemos realizado un estudio observacional que no permite extraer ninguna conclusión sobre las intervenciones terapéuticas.

En tercer lugar, los niveles de biomarcadores se analizaron dentro de las primeras 24 horas desde el inicio de la fiebre. La evolución de los niveles de biomarcadores durante los siguientes días podrían aportar mayor precisión. Si bien, por otra parte, una predicción temprana de la gravedad es más útil en la práctica clínica para mejorar los resultados de los pacientes.



7. FUTUROS ESTUDIOS

Una vez creado un modelo predictivo para la predicción temprada de EAR, sería necesario validarlo en una muestra más grande de pacientes y, preferiblemente, en un estudio multicéntrico.

Tras ser validado en un estudio con mayor tamaño muestral, podrían estudiarse de forma prospectiva diferentes intervenciones a fin de mejorar su evolución (ej. tratamiento antibiótico más intenso, ingreso más precoz en unidades de cuidados intensivos pediátricos, etc).

Los futuros estudios podrían centrarse en la ampliación del panel de biomarcadores a fin de intentar mejorar el modelo y ampliarlo a otros tipos de infecciones (ej. localizadas, por gram-positivos, etc)



8. CONCLUSIONES

1. Se ha establecido un modelo pronóstico basado en la determinación de biomarcadores para detectar episodios de alto riesgo en pacientes oncológicos con fiebre.

1.a. Durante las primeras 12 horas tras el inicio de la fiebre, la interleucina-6 y la procalcitonina han demostrado su utilidad. La proteína C reactiva no ha sido útil en esas primeras 12 horas.

1.b. El modelo predictivo resultante en esas primeras 12 horas presentó una excelente capacidad diagnóstica (AUC= 0.904).

1.c . Entre las 12 y 24 horas tras el inicio de la fiebre, la procalcitonina y la variación 2vs1 de la PCR han demostrado su utilidad. Interleucina-6 no ha sido útil en ese período de tiempo.

1.d El modelo predictivo resultante entre las 12 y 24 horas presentó una excelente capacidad diagnóstica (AUC= 0.915).



2. Si se excluye del modelo pronóstico a la interleucina-6, dadas la dificultades para su disponibilidad en todos los hospitales, los modelos resultantes mantienen una capacidad diagnóstica aceptable con $AUC=0.743$ para las primeras 12 horas y $AUC= 0.896$ para el período de 12 a 24 horas.
3. En el caso de que solo se dispusiera de un biomarcador en el laboratorio, la procalcitonina sería el preferido porque mantuvo una buena precisión diagnóstica en los dos momentos de medición.
4. Si solo estuviera disponible la proteína C reactiva se mejoraría mucho su utilidad a través del porcentaje de variación, aunque con menor precocidad, ya que requeriría dos determinaciones, la segunda a partir de las 12 horas, para obtener un valor PCR-2vs1.
5. No se encontró ningún parámetro clínico que pudiera tener utilidad para evaluar el riesgo de episodios de alto riesgo
6. La presencia de neutropenia durante el episodio febril no guardó relación con el diagnóstico final de EAR ni tampoco con los niveles de los biomarcadores.



Universidad de
Oviedo



Bibliografía



Universidad de
Oviedo



1. Cañete Nieto A, Pardo Romaguera E, Muñoz López A. Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980-2020. Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). [Internet citado el 10 de mayo 2022]. Valencia: Universitat de València, 2021; Disponible en: https://www.uv.es/rnti/pdfs/Informe_RETI-SEHOP_1980-2020.pdf
2. Huerta J. Oncología para el pediatra de Atención Primaria (I): signos y síntomas sugerentes de patología neoplásica. *Form Act Pediatr Aten Prim.*2014;7(1):4-15.
3. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014: Cancer in Children and Adolescents. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(2):83-103.
4. Siegel DA, Richardson LC, Henley SJ, Wilson RJ, Dowling NF, Weir HK, et al. Pediatric cancer mortality and survival in the United States, 2001-2016. *Cancer.* 2020;126(19):4379-89.
5. Fernández-Plaza, S, Reques Llorente, B. Bases del tratamiento del cáncer en Pediatría: principios de la terapia multimodal. *Pediatr Integral.*2016;XX(7):465-74.



6. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2001;19(14):3415-21.
7. Lighter-Fisher J, Stanley K, Phillips M, Pham V, Klejmont LM. Preventing Infections in Children with Cancer. *Pediatr Rev*. 2016;37(6):247-58.
8. Orudjev E, Lange BJ. Evolving concepts of management of febrile neutropenia in children with cancer. *Med Pediatr Oncol*. 2002;39(2):77-85.
9. Schimpff S, Satterlee W, Young VM, Serpick A. Empiric Therapy with Carbenicillin and Gentamicin for Febrile Patients with Cancer and Granulocytopenia. *N Engl J Med*. 1971;284(19):1061-5.
10. Solís Y, Álvarez AM, Fuentes D, de la Barra D, Avilés CL, Becker A, et al. Agentes causantes de bacteriemia en niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo en seis hospitales de Santiago, Chile, período 2004-2009. *Rev Chil Infectol*. 2012;29(2):156-62.



Bibliografía

11. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, Caruso S, Faraci M, Fioredda F, et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2007;45(10):1296-304.
12. Hakim H, Flynn PM, Srivastava DK, Knapp KM, Li C, Okuma J, et al. Risk Prediction in Pediatric Cancer Patients With Fever and Neutropenia. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29(1):53-9.
13. Loeffen EAH, Knops RRG, Boerhof J, Feijen EAML, Merks JHM, Reedijk AMJ, et al. Treatment-related mortality in children with cancer: Prevalence and risk factors. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* 2019;121:113-22.
14. Van Dyne EA. Issues in Chemotherapy. *Pediatr Rev.* 2011;32(2):86-7.
15. Barton CD, Waugh LK, Nielsen MJ, Paulus S. Febrile neutropenia in children treated for malignancy. *J Infect.* 2015;71:S27-35.
16. Rivera-Salgado, D, Valverde-Muñoz , K. Neutropenia febril en niños con cáncer: manejo en el servicio de emergencias. *Rev Chil Infectol.* 2018;35(1):62-7.



17. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2002;34(6):730-51.
18. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2000;18(16):3038-51.
19. Agyeman P, Aebi C, Hirt A, Niggli FK, Nadal D, Simon A, et al. Predicting bacteremia in children with cancer and fever in chemotherapy-induced neutropenia: results of the prospective multicenter SPOG 2003 FN study. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(7):e114-119.
20. AlAzmi A, Jastaniah W, AlDabbagh M, Elimam N. A clinical approach to non-neutropenic fever in children with cancer. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.* 2021;27(3):560-9.



21. Ali BA, Hirmas N, Tamim H, Merabi Z, Hanna-Wakim R, Muwakkit S, et al. Approach to Non-Neutropenic Fever in Pediatric Oncology Patients-A Single Institution Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(12):2167-71.
22. Vincent JL, Marshall JC, Namendys-Silva SA, François B, Martin-Loeches I, Lipman J, et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med*. 2014;2(5):380-6.
23. Vincent JL, Lefrant JY, Kotfis K, Nanchal R, Martin-Loeches I, Wittebole X, et al. Comparison of European ICU patients in 2012 (ICON) versus 2002 (SOAP). *Intensive Care Med*. 2018;44(3):337-44.
24. Schimpff SC. Gram-negative bacteremia. *Support Care Cancer*. 1993;1(1):5-18.
25. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics*: *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(1):2-8.



26. Kuo FC, Wang SM, Shen CF, Ma YJ, Ho TS, Chen JS, et al. Bloodstream infections in pediatric patients with acute leukemia: Emphasis on gram-negative bacteria infections. *J Microbiol Immunol Infect.* agosto de 2017;50(4):507-13.
27. Santolaya ME, Alvarez AM, Aviles CL, Becker A, King A, Mosso C, et al. Predictors of Severe Sepsis Not Clinically Apparent During the First Twenty-Four Hours of Hospitalization in Children With Cancer, Neutropenia, and Fever: A Prospective, Multicenter Trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(6):538-43.
28. Mian A, Becton D, Saylor R, James L, Tang X, Bhutta A, et al. Biomarkers for risk stratification of febrile neutropenia among children with malignancy: A pilot study. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;59(2):238-45.
29. Fletcher M, Hodgkiss H, Zhang S, Browning R, Hadden C, Hoffman T, et al. Prompt administration of antibiotics is associated with improved outcomes in febrile neutropenia in children with cancer: TTA in Pediatric Febrile Neutropenia. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(8):1299-306.



30. Hakim Hana, Flynn PM, Srivastava, DK, Knapp KM, Li C, Okuma J, Gaur A. Risk Prediction in Pediatric Cancer Patients With Fever and Neutropenia. *The Pediatric Infectious Disease Journal*: 2010; Volume 29; Issue 1: 53-59.
31. Kern WV. Risk Assessment and Treatment of Low-Risk Patients with Febrile Neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2006;42(4):533-40.
32. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *J Biol Chem*. 2004;279(47):48487-90.
33. Kushner I, Jiang SL, Zhang D, Lozanski G, Samols D. Do Post-transcriptional Mechanisms Participate in Induction of C-reactive Protein and Serum Amyloid A by IL-6 and IL-1. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;762(1):102-7.
34. Shrive AK, Gheetham GMT, Holden D, Myles DAA, Turnell WG, Volanakis JE, et al. Three dimensional structure of human C-reactive protein. *Nat Struct Mol Biol*. abril de 1996;3(4):346-54.



35. 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.
36. Szalai AJ, Briles DE, Volanakis JE. Human C-reactive protein is protective against fatal *Streptococcus pneumoniae* infection in transgenic mice. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1995;155(5):2557-63.
37. Weiser JN, Pan N, McGowan KL, Musher D, Martin A, Richards J. Phosphorylcholine on the Lipopolysaccharide of *Haemophilus influenzae* Contributes to Persistence in the Respiratory Tract and Sensitivity to Serum Killing Mediated by C-reactive Protein. *J Exp Med*. 1998;187(4):631-40.
38. Mold C, Rodic-Polic B, Du Clos TW. Protection from *Streptococcus pneumoniae* Infection by C-Reactive Protein and Natural Antibody Requires Complement But Not Fc γ Receptors. *J Immunol*. 2002;168(12):6375-81.
39. Assicot M, Bohuon C, Gendrel D, Raymond J, Carsin H, Guilbaud J. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *The Lancet*. 1993;341(8844):515-8.



40. Hamade B, Huang DT. Procalcitonin. *Crit Care Clin.* 2020;36(1):23-40.
41. Procalcitonina [Internet citado el 11 de mayo de 2021]. Disponible en:
<https://edulabc.com.mx/procalcitonina/>
42. Cleland DA, Eranki AP. Procalcitonin. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 15 de mayo de 2022]. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539794/>
43. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(6):1605-8.
44. Saavedra PG,, Vásquez M,. Interleucina-6: ¿amiga o enemiga? Bases para comprender su utilidad como objetivo terapéutico. *IATREIA.* 2011;24(2):157-66.
45. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood.* 1989;74(1):1-10.



46. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J.* 1990;265(3):621-36.
47. X. Filellaa, R. Molinaa,. Estructura y función de las citocinas. *Med Integral.* 39(2):63-71.
48. Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, Hermanns HM, Müller-Newen G, Schaper F. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J.* 2003;374(1):1-20.
49. Doellner H, Arntzen KJ, Haereid PE, Aag S, Austgulen R. Interleukin-6 concentrations in neonates evaluated for sepsis. *J Pediatr.* 1998;132(2):295-9.
50. Lehrnbecher T, Schrod L, Kraus D, Roos T, Martius J, von Stockhausen HB. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor in cord blood in the diagnosis of early onset sepsis in neonates. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 1995;84(7):806-8.



52. Arif T, Phillips RS. Updated systematic review and meta-analysis of the predictive value of serum biomarkers in the assessment and management of fever during neutropenia in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(10):e27887.
53. te Poele EM, Tissing WJE, Kamps WA, de Bont ESJM. Risk assessment in fever and neutropenia in children with cancer: What did we learn? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009;72(1):45-55.
54. Klaassen RJ, Goodman TR, Pham B, Doyle JJ. «Low-risk» prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2000;18(5):1012-9.
55. Rackoff WR, Gonin R, Robinson C, Kreissman SG, Breitfeld PB. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1996;14(3):919-24.



56. 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 2010;28(12):2008-14.
57. Oude Nijhuis C, Kamps WA, Daenen SMG, Gietema JA, van der Graaf WTA, Groen HJM, et al. Feasibility of withholding antibiotics in selected febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2005;23(30):7437-44.
58. Boragina M, Patel H, Reiter S, Dougherty G. Management of febrile neutropenia in pediatric oncology patients: A Canadian survey. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48(5):521-6.
59. Phillips B, Selwood K, Lane SM, Skinner R, Gibson F, Chisholm JC, et al. Variation in policies for the management of febrile neutropenia in United Kingdom Children's Cancer Study Group centres. *Arch Dis Child.* 2007;92(6):495-8.



60. Sklavou R, Karavanaki K, Critselis E, Kossiva L, Giannaki M, Tsolia M, et al. Variation of serum C-reactive protein (CRP) over time in pediatric cancer patients with febrile illness and its relevance to identified pathogen. Clin Biochem. 2012;45(15):1178-82.
61. 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 Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2011;52(4):427-31.
62. R Core Team. A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing,. 2020; [Internet citado el 10 de mayo 2022]. Disponible en: <https://www.r-project.org/>
63. Frank E Harrell Jr. Regression Modeling Strategies. R package version 6.1-0. 2020; [Internet citado el 10 de mayo 2022]. URL: <https://www.r-project.org/>
64. Lopez-Raton, Mónica. OptimalCutpoints: An R Package for Selecting Optimal Cutpoints in Diagnostic Tests. J Stat Softw. 2014;61(8):1-36.



65. Diepold M, Noellke P, Duffner U, Kontny U, Berner R. Performance of Interleukin-6 and Interleukin-8 serum levels in pediatric oncology patients with neutropenia and fever for the assessment of low-risk. *BMC Infect Dis.* 2008;8(1):28.
66. González-Vicent M, Marín C, Madero L, Sevilla J, Díaz MA. Risk Score for Pediatric Intensive Care Unit Admission in Children Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Analysis of Predictive Factors for Survival. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2005;27(10):526-31.
67. Dubos F, Delebarre M, Martinot A. Predicting the risk of severe infection in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia: *Curr Opin Hematol.* 2012;19(1):39-43.
68. Persson L, Soderquist B, Engervall P, Vikerfors T, Hansson LO, Tidefelt U. Assessment of systemic inflammation markers to differentiate a stable from a deteriorating clinical course in patients with febrile neutropenia. *Eur J Haematol.* 2005;74(4):297-303.



69. Alali M, Mayampurath A, Dai Y, Bartlett AH. A prediction model for bacteremia and transfer to intensive care in pediatric and adolescent cancer patients with febrile neutropenia. *Sci Rep.* 2022;12(1):7429.
70. Mvalo T, Eley B, Bamford C, Stanley C, Chagomerana M, Hendricks M, et al. Bloodstream infections in oncology patients at Red Cross War Memorial Children's Hospital, Cape Town, from 2012 to 2014. *Int J Infect Dis.* 2018;77:40-7.
71. Stergiotis M, Ammann RA, Droz S, Koenig C, Agyeman PKA. Pediatric fever in neutropenia with bacteremia—Pathogen distribution and in vitro antibiotic susceptibility patterns over time in a retrospective single-center cohort study. Melo-Cristino J, editor. *PLOS ONE.* 2021;16(2):e0246654.
72. Pancera CF, Costa CML da, Hayashi M, Lamelas RGY, Camargo B de. Sepsis grave e choque séptico em crianças com câncer: fatores preditores de óbito. *Rev Assoc Médica Bras.* 2004;50(4):439-43.



73. Badurdeen S, Hodge G, Osborn M, Scott J, St. John-Green C, Tapp H, et al. Elevated Serum Cytokine Levels Using Cytometric Bead Arrays Predict Culture-Positive Infections in Childhood Oncology Patients With Febrile Neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012;34(1):e36-8.

74. de Lucio Delgado A, Villegas Rubio JA, Rey Galan C, Prieto García B, González Expósito M de los R, Solís Sánchez G. Biomarkers and Fever in Children with Cancer: Kinetics and Levels According to Final Diagnosis. *Children.* 2021;8(11):1027.

75. Julián-Jiménez A, Candel FJ, González-Del Castillo J, en representación del grupo INFURG-SEMES (grupo de estudio de infecciones de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias). [Usefulness of biomarkers to predict bacteraemia in patients with infection in the emergency department]. *Rev Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter.* 2017;30(4):245-56.



Universidad de
Oviedo



Anexos





Anexo I. Aprobación del Comité de Ética

GOBIERNO DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

CONSEJERÍA DE SALUD

Dirección General de Calidad,
Transformación y Gestión del
Conocimiento

Comité de Ética de la Investigación del Principado de
Asturias

Hospital Universitario Central de Asturias
N-1. S3.19
Avda. de Roma, s/n
33011 Oviedo
Tfno: 9851079 27 (ext. 37927/38028),
ceim.asturias@asturias.org

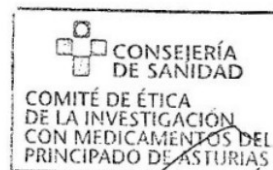
Oviedo, 21 de Julio de 2015

El Comité Ético de Investigación Clínica Regional del Principado de Asturias, ha revisado el Proyecto de Investigación nº 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

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.

Le recuerdo que deberá comunicarlo a la Fiscalía de Menores, guardarse la máxima confidencialidad de los datos utilizados en este proyecto.

Fdo: Eduardo Arnáez Moral
Secretario del Comité de Ética de la Investigación
del Principado de Asturias





Anexo II. Modelo de Consentimiento Informado

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: José Antonio Villegas Rubio

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 podría 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..



Anexo II. Modelo de Consentimiento Informado

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 Interleukina 6. Todas estas medidas no provocaran ningún disconfort adicional ni extracciones adicionales de sangre.

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.



Anexo II. Modelo de Consentimiento Informado

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 mis 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:

Article

A Dynamic Approach for Early Risk Prediction of Gram-Negative Bloodstream Infection and Systemic Inflammatory Response Syndrome in Febrile Pediatric Hemato-Oncology Patients

José Antonio Villegas Rubio ^{1,*}, Pilar Palomo Moraleda ², Ana De Lucio Delgado ¹, Gonzalo Solís Sánchez ^{3,4,5}, Belén Prieto García ⁶ and Corsino Rey Galán ^{4,5,7} 

¹ Pediatric Oncology Unit, Pediatrics Department, Central University Hospital of Asturias, Avda, Roma s/n, 330011 Oviedo, Spain; anade.lucio@sespa.es

² Pediatric Hematology Unit, Hematology Department, Central University Hospital of Asturias, 330011 Oviedo, Spain; mpilar.palomo@sespa.es

³ Neonatology Unit, Pediatrics Department, Central University Hospital of Asturias, 330011 Oviedo, Spain; solisgonzalo@uniovi.es

⁴ Primary Care Interventions to Prevent Maternal and Child Chronic Diseases of Perinatal and Developmental Origin Network (RICORS), Instituto de Salud Carlos III, RD21/0012/0020, 28028 Madrid, Spain; crey@uniovi.es

⁵ Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias, 330011 Oviedo, Spain

⁶ Clinical Biochemistry, Laboratory of Medicine, Central University Hospital of Asturias, 330011 Oviedo, Spain; prietobelen@uniovi.es

⁷ Intensive Care Unit, Pediatrics Department, Central University Hospital of Asturias, 330011 Oviedo, Spain

* Correspondence: joseantonio.villegas@sespa.es



Citation: Villegas Rubio, J.A.; Palomo Moraleda, P.; De Lucio Delgado, A.; Solís Sánchez, G.; Prieto García, B.; Rey Galán, C. A Dynamic Approach for Early Risk Prediction of Gram-Negative Bloodstream Infection and Systemic Inflammatory Response Syndrome in Febrile Pediatric Hemato-Oncology Patients. *Children* **2022**, *9*, 833. <https://doi.org/10.3390/children9060833>

Academic Editor: Piero Farruggia

Received: 2 May 2022

Accepted: 1 June 2022

Published: 3 June 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Background: The aim of this study was to evaluate the usefulness of C-Reactive Protein (CRP), Procalcitonin (PCT), and Interleukine 6 (IL6) biomarkers in predicting the existence of high-risk episodes (HRE) during the first 24 h of fever in pediatric cancer patients. HRE were defined as the presence of Gram-negative bloodstream infections or Systemic Inflammatory Response Syndrome. Methods: The study included 103 consecutive fever episodes in 44 hemato-oncological pediatric patients, from whom samples for biomarkers were taken upon initial evaluation (CRP-1, PCT-1 and IL6-1) and then between 12 and 24 h afterward (CRP-2, PCT-2 and IL6-2). Results: An IL6-1 value higher than 164 pg/mL showed an area under the curve (AUC) of 0.890 (0.791–0.989) and OR of 48.68 (7.92–951.42, $p < 0.001$) to detect HRE in multivariate analysis. A PCT-1 higher than 0.32 ng/mL showed an AUC of 0.805 (0.700–0.910) and OR of 4.55 (0.90–27.84, $p = 0.076$). A PCT-2 higher than 0.94 ng/mL showed an AUC of 0.836 (0.725–0.947) and OR of 13.01 (1.82–149.13, $p = 0.018$), and an increase in CRP between the first and second sample (CRP-2vs1) higher than 291% also showed an AUC of 0.785 (0.655–0.915) and OR of 31.09 (4.87–355.33, $p = 0.001$). Conclusions: IL6-1, PCT-2, and CRP-2vs1 showed a strong and independent correlation with HREs in pediatric cancer patients. CRP variations over the first 24 h provide an improvement in predictive models that are especially useful if IL-6 and PCT are not available.

Keywords: infection; biomarker; pediatric; oncology; hematology

1. Introduction

In recent decades, there has been a significant improvement in survival rates among pediatric cancer patients, reaching nearly 85%, or even higher for some kinds of tumors, such as lymphoma or low-risk lymphoblastic leukemia, for which a survival rate of greater than 90% has been achieved [1,2]. Much of this improvement has occurred thanks to an increase in the intensity of treatment, which frequently induces severe immunosuppression,



leading to the appearance of infection. According to different reports, the risk of bloodstream infection (BSI) in febrile neutropenic patients is 25–70% [3–5], although infections are quite common in non-neutropenic patients as well, with overall BSI rates reported at nearly 15% [6,7].

When signs of infection appear in a cancer patient, especially fever, it would be very useful to have indicators that allow us to discriminate between mild conditions and those that could potentially be severe. Among all the possible infectious conditions, there are two which are especially life-threatening: Gram-negative bloodstream infection (Gr-BSI), and those episodes in which a systemic inflammatory response syndrome (SIRS) develops. Henceforth, we will refer to these as high-risk episodes (HRE).

In recent years, several studies have tried to establish models for predicting infection in pediatric cancer patients with diverse and sometimes contradictory results [5,8–12]. This situation makes it difficult to reach an agreement in stratifying the risk of infection in these patients [13,14]. This lack of consensus leads to variations in management, and thus safety, as well as in the use of resources and patient quality of life among different institutions [12,15,16]. These studies are based on the analysis of clinical and analytical parameters to find indicators that allow us to distinguish the potential severity of a febrile condition. Most of them analyze these parameters at different points during the onset of fever, trying to establish the risk of infection at those moments [5,8–12,17–20].

Considering the fact that infections, especially the most serious ones, evolve very fast, we hypothesized that variations in the biomarkers C-Reactive Protein (CRP), Procalcitonin (PCT) and Interleukine 6 (IL6) in first few hours of fever could be a good clinical tool in predicting of existence of Gr-BSI and/or development of SIRS (HRE) and could be included when analyzing infectious risk. An approach which takes into account the dynamics of the infectious process could provide more information than an analysis at different static points. To the best of our knowledge, there are no studies using this type of parameters for infectious risk analysis in pediatric hemato-oncology patients.

2. Materials and Methods

We conducted a prospective, observational study in the Pediatric Hemato-Oncology Unit of a tertiary university hospital in Oviedo (Spain) from August 2015 to January 2019.

2.1. Patients

A total of 103 consecutive episodes of fever in 44 hemato-oncological pediatric patients (aged < 18 years old) were prospectively recorded at the first clinical evaluation for a febrile episode. All of these patients were receiving antineoplastic treatment or immunosuppression after allogeneic stem cell transplantation (Allo-SCT). For this study, an individual patient may have had more than one febrile episode.

This study was approved by the Institutional Ethics Committee. Written informed consent was signed by the patients' parents or guardians and by children over the age of 16.

2.2. Methodology

According to our institutional protocol, hemato-oncologic patients with fever should be treated by medical staff within the first four hours of onset. After an initial clinical evaluation, samples for blood count, biomarkers (CRP, PCT and IL6) as well as microbiological samples (central and peripheral blood, urine, and nasopharyngeal tract) were taken. All patients received intravenous empirical broad spectrum antibiotic therapy following our institutional protocol based on recommendations from the Infectious Diseases Society of America [21]. Changes in antibiotic therapy were carried out according to clinical criteria. Subsequent samples were taken after a minimum of 12 h and a maximum of 24 h later to analyze biomarkers, as well as new blood samples for cultures, if fever was still present.



2.3. Definitions:

- Fever was defined as a single axillary temperature $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ for more than one hour or two episodes of fever $\geq 38^{\circ}\text{C}$ within a 12 h period.
- Severe neutropenia was defined as an absolute neutrophil count $\leq 500/\text{mm}^3$.
- Gr-BSI was defined as one or more blood cultures positive for a Gram-negative bacterial pathogen either in central or peripheral blood samples.
- SIRS was defined according to the criteria defined by the International Pediatric Sepsis Consensus Conference (IPSCC) in 2005 [22]. Leukopenia was not considered a criteria for classifying an episode as SIRS if any treatment that could produce it, such as chemotherapy, had been previously received.
- Henceforth in this article, Gr-BSI and SIRS episodes will be referred to as high-risk episodes (HRE).
- Samples and their resultant variables obtained in the first evaluation and those of the later 12–24 h evaluation will be labeled with the number 1 and 2, respectively (for example CRP-1 or PCT-2). Resultant variables obtained from the calculation of the percentage of variation between moment 1 and 2 following the formula $(\text{Value-2} - \text{Value-1}) / \text{Value 1} \times 100$, will be labeled as 2vs1 (example CRP-2vs1).

2.4. Statistical Analysis

A descriptive analysis was carried out, providing distributions of relative frequencies and absolute values for qualitative variables and measures of position and dispersion for the quantitative ones. The median of the three biomarkers upon the first evaluation and the 12–24 h evaluation, as well as the median of the variation calculated between these two moments were compared by using non-parametric Wilcoxon test for independent samples, after checking the non-normal distribution of the sample. Optimal cut-off points for these biomarkers were calculated according to the Youden index, which simultaneously maximizes Sensitivity (Se) and Specificity (Sp). Cut-off points, Se, Sp, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), area value under the ROC curve (AUC), and the significance of the test were also provided.

Taking into account the optimal cut-off points previously calculated, univariate and then multivariate logistic regression models were constructed for both first evaluation and 12–24 h evaluation, to determine indicators associated with HRE, providing an odds ratio (OR) along with their 95% confidence intervals and significance of the Wald test. Goodness-of-fit was assessed through the likelihood-ratio test, AUC, and Nagelkerke's coefficient R². The statistical significance level used was 0.05. Values obtained from the 2vs1 variation were included in the logistic regression model of the evaluation at 12–24 h. Multivariate ROC curve analysis was performed with the biomarkers at first evaluation and 12–24 h evaluation (including in this second one the 2vs1 variables). Finally, taking into account that IL-6 is not available in many institutions, a multivariate regression model was also carried out without taking it into account, in order to provide more adjusted information according to the different available biomarkers at each institution.

Statistical analysis was carried out with the support received from the Statistical Consulting Unit of the Scientific-Technical Services of the University of Oviedo, and R Program (R Development Core Team) version 3.6.3 was used for this purpose [23–25].

3. Results

3.1. Study Population

We analyzed 103 febrile episodes in 44 hemato-oncological pediatric patients (29 females). The demographics are shown in Table 1. The mean age at the time of the febrile event was 7.7 years. Acute Leukemia/Non-Hodgkin's Lymphoma were the most frequent diagnoses (52.3%). In 62.1% of the episodes, patients were in complete or partial remission. In 50.5% they presented severe neutropenia, and in 34% they were receiving G-CSF at the beginning of the febrile episode.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients and episodes.

| Patients (n = 44) | |
|--|----------------------|
| Female, n (%) | 29 (66%) |
| Ethnicity | Caucasian: 44 (100%) |
| Mean (+/−standard deviation) in years at the first febrile episode | 7.7 (+/−5.26) |
| Solid tumor/HL n (%) | 21 (47.7%) |
| ALL/AML/NHL n (%) | 23 (52.3%) |
| Episodes (n = 103) | |
| Solid tumor/HL n (%) | 56 (54.4%) |
| ALL/AML/NHL n (%) | 47 (45.6%) |
| Disease status: Complete or Partial Remission n (%) | 64 (62.1%) |
| Severe Neutropenia n (%) | 52 (50.5%) |
| GCS-F: Yes, (%) | 35 (34%) |
| Final diagnoses: | |
| HRE n (%) | 19 (18.5%) |
| Non-HRE n (%) | 84 (81.5%) |

ALL: acute lymphoblastic leukemia. AML: acute myeloblastic leukaemia. NHL: non-Hodgkin's lymphoma. HL: Hodgkin's lymphoma. GCS-F: granulocyte colony-stimulating factor.

The clinical outcomes are shown in Table 1. A total of 19 (18.5%) were classified as HRE (11 Gr-BSI, 4 SIRS, and 4 with confluence of both). The most frequent Gram-negative bacteria was *Escherichia coli*, isolated in 6 episodes, followed by *Pantoea agglomerans* in 4 episodes. No infection-related deaths occurred.

3.2. Biomarkers

The median and interquartile ranges of biomarkers variables (absolute value of CRP, PCT, and IL6 at evaluations 1 and 2 and percentage of variation 2vs1) were compared between HRE and non-HRE groups (Table 2).

Table 2. Median and interquartile range of biomarkers (absolute values and variations) in HRE and non-HRE.

| | HRE | Non-HRE | p-Value |
|---------------|---------------------|----------------------|----------------|
| CRP-1 (mg/dL) | 2.3 (1.2–5.15) | 3.15 (1.52–7.22) | 0.451 |
| CRP-2 (mg/dL) | 11.1 (5.65–18.75) | 6.55 (2.98–12.12) | 0.017 |
| CRP-2vs1 (%) | 311.1 (77.66–618) | 55.52 (8.10–154.7) | 0.001 |
| PCT-1 (ng/mL) | 0.61 (0.34–3.71) | 0.19 (0.13–0.35) | <0.001 |
| PCT-2 (ng/mL) | 5.89 (0.96–17.5) | 0.28 (0.17–0.76) | <0.001 |
| PCT-2vs1 (%) | 290.2 (52.5–1077.3) | 16.67 (−6.66–96.67) | <0.001 |
| IL6-1 (pg/mL) | 826 (249–4125.75) | 76 (35.75–139.25) | <0.001 |
| IL6-2 (pg/mL) | 180 (29–341) | 44.5 (23.5–86.75) | 0.039 |
| IL6-2vs1 (%) | −90.02 (−96.8–3.66) | −47.97 (−71.15–2.18) | 0.109 |

HRE: High risk episode. CRP: C-Reactive Protein. PCT: Procalcitonin. IL6: Interleukine 6.

Statistically significant differences between the median of biomarkers in HRE and non-HRE groups were found in CRP-2, CRP-2vs1, PCT-1, PCT-2, PCT-2vs1, IL6-1, and IL6-2.



3.3. Estimation of Optimal Cut-Off Point

Table 3 shows the optimal cut-off point to diagnose HRE calculated according to the Youden index, as well as ROC curves at evaluations 1 and 2, and percentage of variation 2vs1.

Table 3. Optimal Cut-off points and Accuracy Indicators for CRP, PCT and IL6 to differentiate HRE from non-HRE.

| | CRP-1 | CRP-2 | CRP-2vs1 |
|---------------|---------------|---------------|---------------|
| AUC | 0.438 | 0.667 | 0.785 |
| (CI 95%) | (0.267–0.609) | (0.532–0.802) | (0.655–0.915) |
| Se (%) | 13.33 | 94.74 | 60 |
| Sp (%) | 95.12 | 32.35 | 89.39 |
| PPV (%) | 33.33 | 28.13 | 56.25 |
| NPV (%) | 85.71 | 95.65 | 90.77 |
| Cut-off point | 14.4 mg/dL | 3.5 mg/dL | 291.37% |
| p-value | 0.412 | 0.027 | <0.001 |
| | PCT-1 | PCT-2 | PCT-2vs1 |
| AUC | 0.805 | 0.836 | 0.812 |
| (CI 95%) | (0.700–0.910) | (0.725–0.947) | (0.696–0.928) |
| Se (%) | 81.25 | 78.95 | 68.75 |
| Sp (%) | 68.29 | 79.71 | 80.6 |
| PPV (%) | 33.33 | 51.72 | 45.83 |
| NPV (%) | 94.92 | 93.22 | 91.52 |
| Cut-off point | 0.32 ng/mL | 0.94 ng/mL | 113.64% |
| p-value | <0.001 | <0.001 | <0.001 |
| | IL6-1 | IL6-2 | IL6-2vs1 |
| AUC | 0.890 | 0.665 | 0.361 |
| (CI 95%) | (0.791–0.989) | (0.474–0.855) | (0.138–0.585) |
| Se (%) | 92.86 | 64.71 | 21.43 |
| Sp (%) | 82.5 | 60.65 | 96.67 |
| PPV (%) | 48.15 | 47.82 | 60 |
| NPV (%) | 98.51 | 89.29 | 84.06 |
| Cut-off point | 164 pg/mL | 104 pg/mL | 107.32% |
| p-value | <0.001 | 0.04 | 0.11 |

HRE: High risk episode. CRP: C-Reactive Protein. PCT: Procalcitonin. IL6: Interleukine 6. Se: Sensitivity. Sp: Specificity. PPV: Positive Predictive Value. NPV: Negative Predictive Value. AUC: Area value under the ROC curve.

The statistically significant cut-off points were 3.5 mg/dL for CRP-2; 0.32 ng/mL for PCT-1; 0.94 ng/mL for PCT-2; 164 pg/mL for IL6-1; and 104 pg/mL for IL6-2. For 2vs1 variations, the optimal cut-off saw an increase of 291.37% and 113.64% for CRP-2vs1 and PCT-2vs1, respectively. No statistically significant cutoff values were found for CRP-1 and IL6-2vs1. For the logistic regression model, 14.4 mg/dL for CRP-1 and 107.3% for IL6-2vs1 were used, as they were the closest ones to statistical significance.

Figures 1–3 show the ROC curves for the biomarkers at evaluations 1 and 2, and for the percentage of variation 2vs1, respectively. IL6 at evaluation 1 (IL6-1), with an AUC of 0.89, showed the best accuracy in discriminating HRE, followed by PCT-1 with an AUC of 0.805. PCT-2 (AUC = 0.836) showed the best accuracy at evaluation 2. Regarding 2vs1 values, PCT-2vs1 and CRP-2vs1 showed the best accuracy with an AUC of 0.83 and 0.785, respectively.

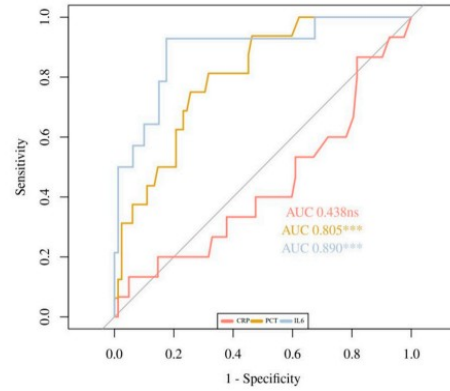


Figure 1. ROC Curves of CRP-1, PCT-1, and IL6-1. ns: non significance, *** $p < 0.001$.

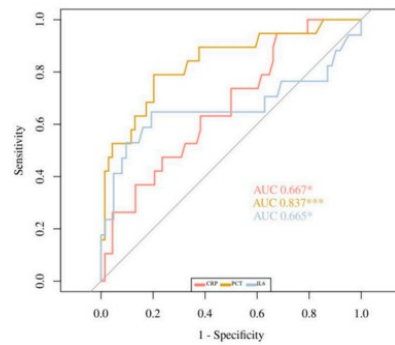


Figure 2. ROC Curves of CRP-2, PCT-2, and IL6-2. * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$.

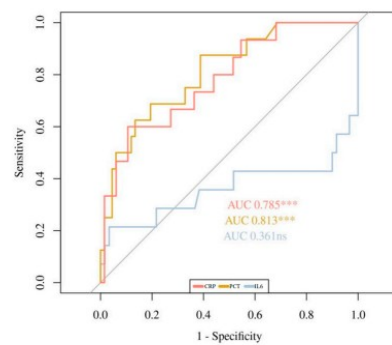


Figure 3. ROC Curves of CRP-2vs1, PCT-2vs1, and IL6-2vs1. ns: non significance. *** $p < 0.001$.

3.4. Logistic Regression Models

Table 4 shows the univariate and multivariate analysis for HRE diagnosis at first evaluation. An IL6-1 value higher than 164 pg/mL increased the risk of HRE 48.68 times. A PCT-1 value higher than 0.32 ng/mL increased the risk of HRE 4.55 times. CRP-1 was not statistically significant in neither the univariate nor the multivariate analysis.

Table 4. Cut-off values and odds ratio (95% confidence interval and *p*-value) in univariate and multivariate analysis for HRE diagnosis at first evaluation with or without IL-6.

| Variable (IL-6 Included) | Cut-Off Point | Univariate OR | Multivariate OR |
|------------------------------|---------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| CRP-1 | <14.4 mg/dL | – | – |
| | >14.4 mg/dL | 3.00 (0.39–17.09, <i>p</i> = 0.231) | 0.18 (0.01–1.81, <i>p</i> = 0.18) |
| PCT-1 | <0.32 ng/mL | – | – |
| | >0.32 ng/mL | 9.33 (2.73–43.31, <i>p</i> = 0.001) | 4.55 (0.90–27.84, <i>p</i> = 0.076) |
| IL6-1 | <164 pg/mL | – | – |
| | >164 pg/mL | 61.29 (10.90–1159, <i>p</i> < 0.001) | 48.68 (7.92–951.42, <i>p</i> < 0.001) |
| Variable (IL-6 not Included) | Cut-off point | Univariate OR | Multivariate OR |
| CRP-1 | <14.4 mg/dL | – | – |
| | >14.4 mg/dL | 3.00 (0.39–17.09, <i>p</i> = 0.231) | 1.10 (0.14–6.67, <i>p</i> = 0.92) |
| PCT-1 | <0.32 ng/mL | – | – |
| | >0.32 ng/mL | 9.33 (2.73–43.31, <i>p</i> = 0.001) | 8.48 (2.35–40.57, <i>p</i> = 0.002) |

CRP: C-Reactive Protein. PCT: Procalcitonin. OR: Odds ratio.

Table 4 shows the same analysis if IL6 is not available. PCT-1 value higher than 0.32 ng/mL increased the risk of HRE 8.48 times. CRP-1 was not statistically significant neither in the univariate nor the multivariate analysis.

Table 5 shows the univariate and then multivariate analysis for HRE diagnosis at the second (12–24 h) evaluation.

Table 5. Cut-off values and odds ratio (95% confidence interval and *p*-value) in univariate and multivariate analysis for HRE diagnosis at second (12–24 h) evaluation with or without IL-6.

| Variable (IL-6 Included) | Cut-off Point | Univariate OR | Multivariate OR |
|------------------------------|---------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| CRP-2 | <3.5 mg/dL | – | – |
| | >3.5 mg/dL | 8.61 (1.61–159.79, <i>p</i> = 0.042) | 1.99 (0.10–76.26, <i>p</i> = 0.664) |
| PCT-2 | <0.94 ng/mL | – | – |
| | >0.94 ng/mL | 14.73 (4.57–58.36, <i>p</i> < 0.001) | 13.01 (1.82–149.13, <i>p</i> = 0.018) |
| IL6-2 | <104 pg/mL | – | – |
| | >104 pg/mL | 7.64 (2.43–26.35, <i>p</i> = 0.001) | 4.55 (0.56–50.59, <i>p</i> = 0.170) |
| CRP-2vs1 | <291% | – | – |
| | >291% | 12.64 (3.59–49.45, <i>p</i> < 0.001) | 31.09 (4.87–355.33, <i>p</i> = 0.001) |
| PCT-2vs1 | <113% | – | – |
| | >113% | 6.92 (2.19–23.84, <i>p</i> = 0.001) | 0.53 (0.04–4.29, <i>p</i> = 0.578) |
| IL6-2vs1 | <107% | – | – |
| | >107% | 4.83 (0.54–43.68, <i>p</i> = 0.133) | 0.33 (0.00–18.64, <i>p</i> = 0.606) |
| Variable (IL-6 not Included) | Cut-off point | Univariate OR | Multivariate OR |
| CRP-2 | <3.5 mg/dL | – | – |
| | >3.5 mg/dL | 8.61 (1.61–159.79, <i>p</i> = 0.042) | 10.69 (0.79–353.54, <i>p</i> = 0.113) |
| PCT-2 | <0.94 ng/mL | – | – |
| | >0.94 ng/mL | 14.73 (4.57–58.36, <i>p</i> < 0.001) | 9.67 (1.81–78.01, <i>p</i> = 0.014) |
| CRP-2vs1 | <291% | – | – |
| | >291% | 12.64 (3.59–49.45, <i>p</i> < 0.001) | 16.81 (3.34–130.48, <i>p</i> = 0.002) |
| PCT-2vs1 | <113% | – | – |
| | >113% | 6.92 (2.19–23.84, <i>p</i> = 0.001) | 1.74 (0.34–9.00, <i>p</i> = 0.499) |

CRP: C-Reactive Protein. PCT: Procalcitonin. IL6: Interleukine 6. OR: Odds ratio.

A PCT-2 value higher than 0.94 ng/mL and an increase of CRP-2vs1 greater than 291% are relevant in determining an increased risk of HRE that was 13.01 and 31.09 times higher, respectively. CRP-2, IL6-2, and PCT-2vs1 were statistically significant in the univariate but not in multivariate analysis. IL6-2vs1 was not statistically significant neither in the univariate nor the multivariate analysis.

Table 5 shows the same analysis if IL6 is not available. A PCT-2 value higher than 0.94 ng/mL and an increase in CRP-2vs1 higher than 291% continue being relevant in determining an increased risk of HRE.

A multivariate ROC curve analysis of biomarkers at the first evaluation (AUC 0.904; 95% CI: 0.8–1) (Figure 4) and at 12–24 h evaluation (AUC: 0.915; 95% CI: 0.82–1) (Figure 5) show that both regression models have a very good accuracy for the discrimination of HRE.

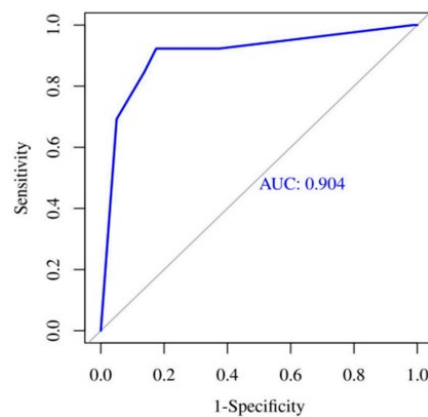


Figure 4. Multivariate ROC Curve for biomarkers at first evaluation.

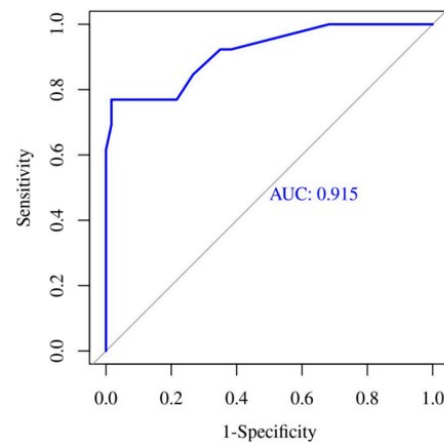


Figure 5. Multivariate ROC Curve for biomarkers at second evaluation (2vs1 variables included).

4. Discussion

The main objective of our study was to find indicators that allow us to make an early prediction of Gr-BSI or SIRS episodes, which we have referred to as high-risk episodes (HRE). These two types of episodes were chosen as the outcome to be predicted due to the



fact that they are two of the most serious infectious conditions that a pediatric cancer patient can present during treatment, the latter frequently being the consequence of the former.

Among the possible indicators, analytical biomarkers are of special interest. An ideal biomarker for use in febrile oncologic patients should be able to predict, identify, and thus stratify risk in febrile patients early in their clinical course. In addition, the biomarker should be able to provide robust discrimination of all parameters between mild and serious infections [11].

Several studies have tried to determine the best predictive biomarkers of infection in cancer with contradictory results [5,8–12]. This fact may be due to differences in the cut-off points used, type of episodes to be predicted, and use of only univariate rather than both uni- and multivariate models.

In our study, in addition to the static values of biomarkers, we added their kinetics in the first 24 h in order to try to approximate our predictive model to the changing reality that this type of infectious disease entails. We have not found in the literature any publication that has used these types of variables in pediatric oncology patients.

Among the biomarkers analyzed, the best predictor of HRE at the first evaluation was an IL6-1 value greater than 164 pg/mL. IL6-1 had high sensitivity (92.8%) and specificity (82.5%), with an AUC of 0.89 at this time point.

A PCT-1 value higher than 0.32 ng/mL showed a good correlation with HRE episodes and was very close to statistical significance. This may be due to the fact that IL6-1 behaves as a more powerful predictor that causes an underestimation of the PCT-1 usefulness, since, when performing the multivariate analysis without IL6, PCT-1 has shown to be a more useful predictor and reaches the statistical significance. In fact, for those institutions where IL6 is not available, PCT would be the most useful biomarker. This is supported by its good diagnostic accuracy (AUC = 0.80).

The CRP-1 value did not show statistical significance in predicting HRE. Regarding the biomarkers at the second evaluation (12–24 h), CRP-2vs1 variation was shown as the best predictor of HRE. Neither the CRP-1 nor the CRP-2 values showed statistical significance in predicting HRE. An increase of 291% from CRP-1 to CRP-2 implied a 31.09 times higher risk of HRE. This may be due to the fact that elevated CRP values can occur in these patients due to other types of less serious and slower-evolving infections, as well as non-infectious causes such as mucositis or the oncological disease itself. In these cases, even if the absolute values were high, they would not vary much in a period as short as 12 to 24 h, as can happen in the HRE. In this case, we can observe that the dynamic approach to the infectious phenomenon provides more information than the assessment of static parameters.

PCT-2 was also shown to be a very useful predictor of HRE. In fact, PCT is the only one of the three evaluated biomarkers that showed utility in both the first and second evaluations. This agrees with the good AUC values obtained at both time points. This fact was also shown in a study carried out by Mian et al. They concluded that PCT, and in this paper CRP too, were useful in the risk stratification of febrile neutropenia episodes in pediatric oncology patients [11]. Conversely, this usefulness of PCT seems discordant with the results from a study carried out by Santolaya et al., in which the predictive value of CRP, PCT, and IL8 for severe sepsis was analyzed [10]. The authors concluded that the use of PCT does not provide a significant benefit in the early detection of severe sepsis compared to CRP and IL8. A comparative analysis between studies must be performed cautiously as populations, statistical analyses, and outcomes are different. In addition, our study seems to show that PCT becomes more useful when other biomarkers are not available, as would be the case with IL6. We believe that this information is very useful, since it would allow for the adaptation of infectious risk assessment in each institution, depending on the availability of biomarkers.

IL6-2 and IL6-2vs1 did not prove to be good predictors. This finding differs from those found with IL6-1 and concurs with other studies that show that IL6 is useful as an infection marker at the very initial fever onset, especially in detecting patients with a low risk of presenting an HRE given its high negative predictive value [18,20]. On the other



hand, there are others studies where its utility has not been demonstrated [11]. It is worth pointing out that the IL6 value loses its accuracy within 12 to 24 h fever onset due its rapid decrement. This is shown by the fact that median IL6-2vs1 is a negative value.

In clinical practice, according to our results, IL6-1 and PCT-1 values would be the most useful combination of biomarkers at first evaluation, IL6 being the best and earliest predictor of HRE. PCT-2 and CRP-2vs1 would be the most useful ones at 12–24 h evaluation. If we only had one biomarker available in the laboratory, PCT would be the preferred one because it had a good diagnostic accuracy during the first 24 h. But, even if only CRP would be available in an institution, it could provide useful information using its percentage of variation, although with less precocity, since it would require two determinations to get a CRP-2vs1 value.

5. Study Limitations

This study presents several limitations that must be taken into consideration: First, it was a single-center study with a small number of subjects and heterogenous diagnosis, all of which could potentially introduce bias. The results of single-center studies are less easily generalized. Second, we have performed an observational study that does not allow any conclusion to be drawn concerning therapeutic interventions. Third the biomarkers levels were analyzed within the first 24 h from the onset of fever, but follow-up measurements were not available. The evolution of the biomarker levels during the first days would have higher accuracy. However, an early severity prediction is more useful in clinical practice in improving patient outcomes.

6. Conclusions

Biomarkers with appropriately critical cut-off thresholds may be an important clinical tool for the early prediction of infection. In our study, IL6-1, PCT-2, and CRP-2vs1 showed a strong and independent correlation with HREs in multivariate analysis and, therefore, could be used as reliable predictors of those kinds of severe episodes being useful clinical tools to provide an earlier and more appropriate treatment for these patients. PCT-1 showed a good correlation too and therefore could be used, along with the three above, in the same manner.

We would like to highlight two aspects of the approach of our study: first, the usefulness of biomarker variations over time as a variable that, in the case of CRP, provided an improvement in predictive models; and second, the usefulness of the different information that each biomarker provides at different time points, taking into account their availability.

Author Contributions: J.A.V.R. was responsible for the study design, methodology, data collection, statistical analysis, and writing of the manuscript first draft. P.P.M. and A.D.L.D. were responsible for the study design and data collection. C.R.G. was responsible for the study design, data interpretation, and manuscript oversight. B.P.G. participated in laboratory sample management and data interpretation. G.S.S. assisted with the statistical analysis. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: This study was approved by the Institutional Ethics Committee of Central University Hospital of Asturias (protocol code 109/15 approved on 21 July 2015).

Informed Consent Statement: Written informed consent was signed by the patients' parents or guardians and by children over the age of 16.

Data Availability Statement: The data that support the findings of this study are available from Central University Hospital of Asturias but restrictions apply to the availability of these data, which were used under license for the current study, and so are not publicly available. Data are however available from the authors upon reasonable request and with the permission of Central University Hospital of Asturias.



Conflicts of Interest: C. Rey has received speaker honoraria from ThermoFisher Company to attend meetings related to sepsis biomarkers. The rest of the authors have no relevant financial or non-financial interests to disclose.

References

1. Ward, E.; DeSantis, C.; Robbins, A.; Kohler, B.; Jemal, A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J. Clin.* **2014**, *64*, 83–103. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Siegel, D.A.; Richardson, L.C.; Henley, S.J.; Wilson, R.J.; Dowling, N.F.; Weir, H.K.; Tai, E.W.; Buchanan Lunsford, N. Pediatric cancer mortality and survival in the United States, 2001–2016. *Cancer* **2020**, *126*, 4379–4389. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Hughes, W.T.; Armstrong, D.; Bodey, G.P.; Bow, E.J.; Brown, A.E.; Calandra, T.; Feld, R.; Pizzo, P.A.; Rolston, K.V.; Shenep, J.L.; et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin. Infect. Dis.* **2002**, *34*, 730–751. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Klastersky, J.; Paesmans, M.; Rubenstein, E.B.; Boyer, M.; Elting, L.; Feld, R.; Gallagher, J.; Herrstedt, J.; Rapoport, B.; Rolston, K.; et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J. Clin. Oncol.* **2000**, *18*, 3038–3051. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Agyeman, P.; Aebi, C.; Hirt, A.; Niggli, F.K.; Nadal, D.; Simon, A.; Ozsahin, H.; Kontny, U.; Kühne, T.; Beck Popovic, M.; et al. Predicting bacteremia in children with cancer and fever in chemotherapy-induced neutropenia: Results of the prospective multicenter SPOG 2003 FN study. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **2011**, *30*, e114–e119. [[CrossRef](#)]
6. AlAzmi, A.; Jastaniah, W.; AlDabbagh, M.; Elimam, N. A clinical approach to non-neutropenic fever in children with cancer. *J. Oncol. Pharm. Pract.* **2021**, *27*, 560–569. [[CrossRef](#)]
7. Ali, B.A.; Hirmas, N.; Tamim, H.; Merabi, Z.; Hanna-Wakim, R.; Muwakkit, S.; Abboud, M.; Solh, H.E.; Saab, R. Approach to Non-Neutropenic Fever in Pediatric Oncology Patients—A Single Institution Study. *Pediatr. Blood Cancer* **2015**, *62*, 2167–2171. [[CrossRef](#)]
8. Rackoff, W.R.; Gonin, R.; Robinson, C.; Kreissman, S.G.; Breitfeld, P.B. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J. Clin. Oncol.* **1996**, *14*, 919–924. [[CrossRef](#)]
9. Klaassen, R.J.; Goodman, T.R.; Pham, B.; Doyle, J.J. “Low-risk” prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J. Clin. Oncol.* **2000**, *18*, 1012–1019. [[CrossRef](#)]
10. Santolaya, M.E.; Alvarez, A.M.; Becker, A.; Cofré, J.; Enríquez, N.; O’Ryan, M.; Payá, E.; Pílorget, J.; Salgado, C.; Tordecilla, J.; 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*, 3415–3421. [[CrossRef](#)]
11. Mian, A.; Becton, D.; Saylor, R.; James, L.; Tang, X.; Bhutta, A.; Prodhon, P. Biomarkers for risk stratification of febrile neutropenia among children with malignancy: A pilot study. *Pediatr. Blood Cancer* **2012**, *59*, 238–245. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Ammann, R.A.; Bodmer, N.; Hirt, A.; Niggli, F.K.; Nadal, D.; Simon, A.; Ozsahin, H.; Kontny, U.; Kühne, T.; Popovic, M.B.; 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*, 2008–2014. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. te Poelle, E.M.; Tissing, W.J.; Kamps, W.A.; de Bont, E.S. Risk assessment in fever and neutropenia in children with cancer: What did we learn? *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **2009**, *72*, 45–55. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Oude Nijhuis, C.; Kamps, W.A.; Daenen, S.M.; Gietema, J.A.; van der Graaf, W.T.; Groen, H.J.; Vellenga, E.; Ten Vergert, E.M.; Vermeulen, K.M.; de Vries-Hospers, H.G.; et al. Feasibility of withholding antibiotics in selected febrile neutropenic cancer patients. *J. Clin. Oncol.* **2005**, *23*, 7437–7444. [[CrossRef](#)]
15. Boragina, M.; Patel, H.; Reiter, S.; Dougherty, G. Management of febrile neutropenia in pediatric oncology patients: A Canadian survey. *Pediatr. Blood Cancer* **2007**, *48*, 521–526. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Phillips, B.; Selwood, K.; Lane, S.M.; Skinner, R.; Gibson, F.; Chisholm, J.C.; United Kingdom Children’s Cancer Study Group. Variation in policies for the management of febrile neutropenia in United Kingdom Children’s Cancer Study Group centres. *Arch. Dis. Child.* **2007**, *92*, 495–498. [[CrossRef](#)]
17. Santolaya, M.E.; Alvarez, A.M.; Aviles, C.L.; Becker, A.; King, A.; Mosso, C.; O’Ryan, M.; Paya, E.; Salgado, C.; Silva, P.; et al. Predictors of severe sepsis not clinically apparent during the first twenty-four hours of hospitalization in children with cancer, neutropenia, and fever: A prospective, multicenter trial. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **2008**, *27*, 538–543. [[CrossRef](#)]
18. Persson, L.; Söderquist, B.; Engervall, P.; Vikersjö, T.; Hansson, L.O.; Tidfeldt, U. Assessment of systemic inflammation markers to differentiate a stable from a deteriorating clinical course in patients with febrile neutropenia. *Eur. J. Haematol.* **2005**, *74*, 297–303. [[CrossRef](#)]
19. Badurdeen, S.; Hodge, G.; Osborn, M.; Scott, J.; John-Green, C.; Tapp, H.; Zola, H.; Revesz, T. Elevated Serum Cytokine Levels Using Cytometric Bead Arrays Predict Culture-Positive Infections in Childhood Oncology Patients With Febrile Neutropenia. *J. Pediatric Hematol. Oncol.* **2012**, *34*, e36–e38. [[CrossRef](#)]
20. Diepold, M.; Noellke, P.; Duffner, U.; Kontny, U.; Berner, R. Performance of Interleukin-6 and Interleukin-8 serum levels in pediatric oncology patients with neutropenia and fever for the assessment of low-risk. *BMC Infect. Dis.* **2008**, *8*, 28. [[CrossRef](#)]
21. Freifeld, A.G.; Bow, E.J.; Sepkowitz, K.A.; Boeckh, M.J.; Ito, J.I.; Mullen, C.A.; Raad, I.I.; Rolston, K.V.; Young, J.A.; Wingard, J.R.; et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* **2011**, *52*, 427–431. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



Anexo III. Artículo publicado

22. Goldstein, B.; Giroir, B.; Randolph, A.; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr. Crit. Care Med.* **2005**, *6*, 2–8. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*; R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria, 2020. Available online: <https://www.r-project.org/> (accessed on 11 November 2011).
24. Harrell, F.E., Jr. rms: Regression Modeling Strategies. R Package Version 6.1-0. 2020. Available online: <https://CRAN.Rproject.org/package=rms> (accessed on 11 November 2011).
25. OptimalCutpoints; Lopez-Raton, M.; Rodriguez-Alvarez, M.X.; Cadarso-Suarez, C.; Gude-Sampedro, F. OptimalCutpoints: An R Package for Selecting Optimal Cutpoints in Diagnostic Tests. *J. Stat. Softw.* **2014**, *61*, 1–36. Available online: <http://www.jstatsoft.org/v61/i08/> (accessed on 11 November 2011). [[CrossRef](#)]





Anexo III. Comunicaciones a Congresos



CERTIFICADO DE PÓSTER

El Comité Científico certifica que Póster:

NUEVOS BIOMARCADORES: INTERLEUCINA 6 FRENTE A PROCALCITONINA Y PROTEÍNA C REACTIVA EN LA DETECCIÓN PRECOZ DE BACTERIEMIAS Y SEPSIS DE PACIENTES ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS.

de los autores:

Vanessa Moya Dionisio; Pilar Palomo Moraleda; Corsino Rey Galán; Juan Francisco Pascual Gásquez; José Antonio Villegas Rubio;

ha sido presentado en el X CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA, celebrado en Madrid los días 25 al 27 de mayo de 2017.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Madrid a 27 de mayo de 2017.

Secretaría Técnica



CERTIFICADO DE COMUNICACIÓN BREVE

El Comité Científico del VIII Congreso Nacional de la Sociedad española de Oncología y Hematología Pediátricas, celebrado en Barcelona los días 21 al 23 de mayo de 2015, certifica que:

MARÍA DEL PILAR PALOMO MORALEDA

ha realizado la presentación oral titulada:

UTILIDAD DE PROTEÍNA C REACTIVA (PCR) Y PROCALCITONINA (PCT) EN LA DETECCIÓN PRECOZ DE BACTERIEMIA EN RECEPTORES DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH)

de los autores:

MARÍA DEL PILAR PALOMO MORALEDA; ANA PILAR GONZÁLEZ RODRÍGUEZ;
SOLEDAD GONZÁLEZ MUÑIZ; ANA JULIA GONZÁLEZ HUERTA; JOSÉ ANTONIO
VILLEGAS RUBIO

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Barcelona a 23 de mayo de 2015.

Dr. Tomás Acha García
*Presidente de la Sociedad Española de
Oncología y Hematología Pediátricas*

Dr. José Sánchez de Toledo Codina
*Presidente del Comité Organizador
VIII Congreso Nacional de la SEHOP*