

# Universidad Católica de Santa María

“IN SCIENTIA ET FIDE ERIT FORTITUDO NOSTRA”

## Facultad de Medicina Humana

### Segunda Especialidad en Medicina Humana



**“Utilidad predictora de la Proteína C Reactiva en el diagnóstico precoz de infección en pacientes con Leucemia Linfooblástica Aguda y Neutropenia. Subunidad Oncohematología Pediátrica. Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo Arequipa 2012-2014”**

**Tesis presentada por:**

**CLAUDIA CYNTHIA LAZO SALAS**

Para Optar el Título de

Segunda Especialidad en Hematología.

**Arequipa - Perú**

**2015**

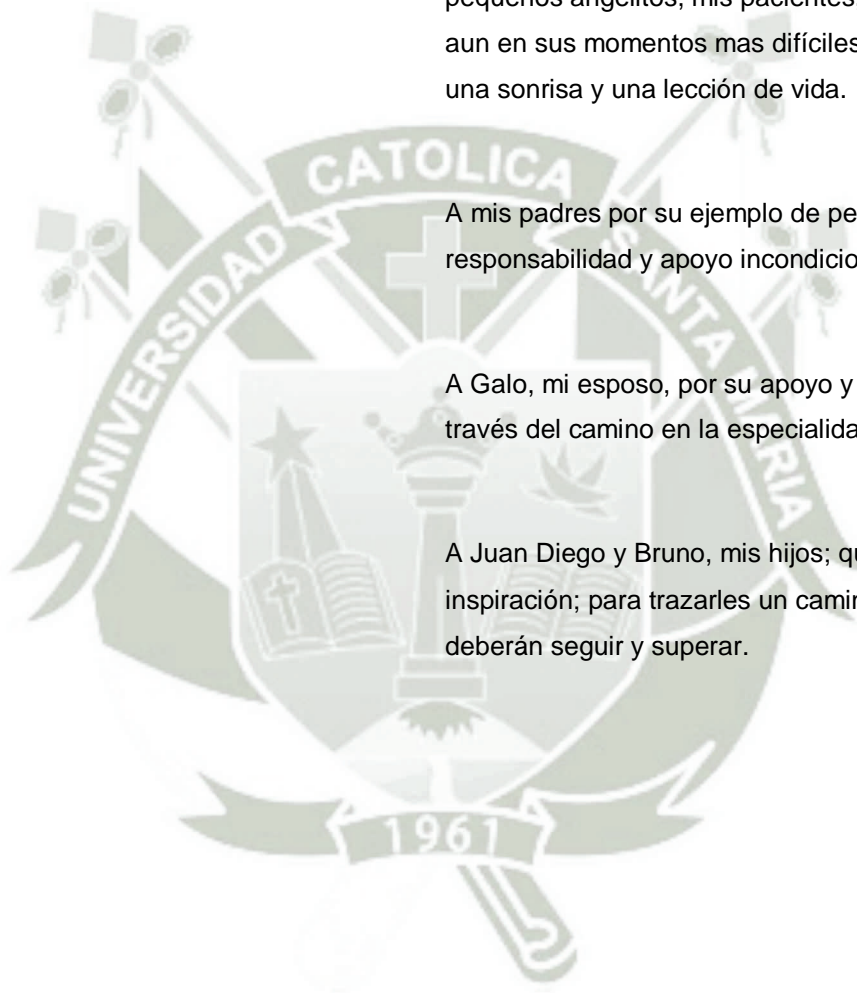
## DEDICATORIA

A Dios por haberme encomendado una misión tan grande, dolorosa algunas veces pero sublime finalmente del cuidado de estos pequeños angelitos, mis pacientes, quienes aun en sus momentos mas difíciles nos regalan una sonrisa y una lección de vida.

A mis padres por su ejemplo de perseverancia, responsabilidad y apoyo incondicional.

A Galo, mi esposo, por su apoyo y compañía a través del camino en la especialidad.

A Juan Diego y Bruno, mis hijos; que son mi inspiración; para trazarles un camino que deberán seguir y superar.



## Epígrafe

**A los médicos asistentes con los que compartí todos estos años durante la residencia por plasmar conocimientos y su experiencia muy valiosa para mi formación profesional y personal.**

**Al todo el personal de salud de la Unidad de OncoHematología Pediátrica y Servicio de Pediatría por su apoyo, comprensión y sobre todo por compartir alegrías y lagrimas en esta tan noble misión.**

**A mis pequeños angelitos, mis mas grandes maestros, con quienes he compartido todos estos años y me han permitido aprender en la especialidad pero sobre todo que me han enseñado la verdadera misión del médico:  
Ayudar a los demás.**

## ÍNDICE GENERAL

I.	RESUMEN .....	v
II.	ABSTRACT .....	vii
III.	INTRODUCCIÓN .....	1
IV.	CAPÍTULO I: MATERIAL Y MÉTODOS .....	4
V.	CAPÍTULO II: RESULTADOS .....	9
VI.	CAPÍTULO III: DISCUSIÓN Y COMENTARIOS .....	32
VII.	CAPITULO IV: CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS .....	40
VIII.	BIBLIOGRAFÍA .....	42
IX.	ANEXOS .....	46
	Anexo 1: Ficha de recolección de datos .....	
	Anexo 2: Proyecto de Investigación.....	

## RESUMEN

**Antecedente:** Los niños con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) en tratamiento, desarrollan Neutropenia de Alto Riesgo en el periodo post quimioterapia. En este periodo es que se requiere identificar cuadros infecciosos en forma precoz.

**Objetivo:** Establecer la utilidad predictora de la Proteína C Reactiva (PCR) en el diagnóstico precoz de infección en pacientes con LLA en Neutropenia.

**Métodos:** Revisión retrospectiva de historias clínicas de pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA en el periodo Marzo 2012 a Julio 2014; En dicho periodo, se realizó en la etapa de neutropenia post quimioterapia de las hospitalizaciones; la monitorización de la PCR (dosaje de PCR cada 48h, considerándose negativo:  $\leq 0.5\text{g/dl}$  y positivo  $>0.5\text{g/dl}$ . en pacientes con PCR negativo previo). Cuando el monitoreo no se realizó según lo descrito y/o ocurrió evento febril con PCR previo negativo, se considero como que no se realizó el procedimiento. Durante el monitoreo, frente al primer valor positivo de la prueba; se inicio antibioticoterapia aun persistiendo el paciente afebril; cuando el dosaje permaneció negativo no se realizó intervención alguna. Tal como está contemplado en las guías internacionales de neutropenia febril, en el grupo en que no se realizó monitorización de PCR no se inicio antibioticoterapia sino hasta que ocurriera el primer episodio febril y/o apareciera algún criterio clínico que determinara su inicio.

Se evaluaron todas las hospitalizaciones que tuvieron cada uno de los pacientes, ingresaron al estudio aquellos en que el motivo de ingreso fue inicio/continuación de quimioterapia, sin neutropenia, con dosaje de PCR normal al ingreso y sin antibioticoterapia previa a su admisión.

Se observó la evolución de la hospitalización diferenciándose dos grupos: hospitalizaciones en las que ocurrió fiebre y aquellas en las que no ocurrió fiebre. Cada grupo se dividió en dos subgrupos en relación al monitoreo de PCR (asúmase que el subgrupo que se monitorizó con PCR fue intervenido con antibioticoterapia precoz) y, entre estos dos subgrupos se compararon las variables propuestas: duración de curva febril, utilización de antibióticos, diagnóstico al final de la hospitalización y estancia hospitalaria.

**Resultados:** Se evaluaron 54 niños, 51.85% varones y 48.15% mujeres, que durante el periodo de estudio tuvieron en total 289 hospitalizaciones, se consideraron solo 236 que cumplieron los criterios establecidos. Se dividieron en: 159 hospitalizaciones que desarrollaron fiebre y 77 hospitalizaciones que no desarrollaron fiebre.

La duración de la fiebre fue de menos de 72 horas en 80.95% frente 19.05%, mas de 72 horas en 26.67% frente a 73.33% y mas de 120 horas (5 días) en 7.41% frente 92.59% en el subgrupo en el que se realizo el monitoreo del PCR en relación al grupo que no se realizo respectivamente.

Respecto al uso de antibióticos, el grupo que desarrollo fiebre, recibió antibióticoterapia en su totalidad; en el grupo que no curso con fiebre (77 hospitalizaciones), se compararon los subgrupos en relación al monitoreo de PCR: en los que se monitorizo PCR, cuando se obtuvo monitoreo de PCR positivo recibieron antibióticoterapia en su totalidad 31 (40.26%) mientras si el monitoreo permaneció negativo no lo recibieron (7.8%); en aquellos en los que no se realizo monitoreo de PCR, en 4 hospitalizaciones (5.19%) se uso antibiótico y 36 (46.75%) no lo usaron.

En las hospitalizaciones que cursaron con fiebre el diagnóstico más frecuente fue el de neumonía intrahospitalaria (38%), seguido de la enfermedad diarreica aguda (29%), la bronquitis (21%) y a mucositis (15%) entre otras. De otro lado, en las hospitalizaciones que se mantuvieron afebriles solo se logro definir diagnostico en 02 de ellas (2.60%) según criterios clínicos: faringoamigdalitis aguda y mucositis.

La PCR tiene una sensibilidad del 100%, y una especificidad de 0% para el diagnóstico de cuadro infeccioso; el valor predictivo positivo fue de 97%.

**Conclusión:** La determinación seriada de PCR en niños con neutropenia post quimioterapia para LLA, es un procedimiento que permite predecir la aparición de infección.

**PALABRAS CLAVE:** neutropenia – leucemia linfoblástica aguda – fiebre – proteína C reactiva.

## ABSTRACT

**Background:** Children with Acute Lymphoblastic Leukemia can develop Neutropenia where required to identify infectious pictures.

**Objective:** To establish the predictive utility of C-reactive protein in the early diagnosis of infection in patients with acute lymphoblastic leukemia and neutropenia.

**Methods:** Retrospective review of medical records of pediatric patients diagnosed with ALL in the period March 2012 to July 2014; In this period was held, at the stage of chemotherapy neutropenia post hospitalizations; monitoring of PCR (PCR dosage every 48h, considering negative:  $\leq 0.5$  g / dl, positive  $> 0.5$ g / dl in patients with prior negative PCR.). When monitoring is not performed as described and / or febrile event occurred prior negative PCR, it was felt that the procedure was not carried out. During monitoring, the first positive test value; Antibiotic therapy was initiated persisting even afebrile patients; remained negative when the dosage I no intervention is performed. As contemplated by international guidelines of febrile neutropenia in the group in which no monitoring of PCR was done I did not start antibiotic therapy until the occurrence of the first febrile episode and / or appeared some clinical judgment to determine its inception.

All hospitalizations that took each of the five patients, entered the study those where the reason for admission was starting / continuing chemotherapy without neutropenia, with standard PCR assay of income without preadmission antibiotics.

Hospitalizations that occurred fever and those in which no fever occurred: the evolution of hospitalization differentiating two groups was observed. Each group was divided into two subgroups in relation to the monitoring of PCR (Assume that the subgroup that was monitored with PCR was involved with early antibiotic) and, between these two subgroups the proposed variables were compared: duration of fever curve, use of antibiotics, diagnosis at the end of hospitalization and hospital stay.

**Results:** 54 children, 51.85% male and 48.15% female, during the study period had a total of 289 hospitalizations, were evaluated were considered only 236 met the criteria. 159 hospitalizations who developed fever and 77 hospitalizations did not develop fever: is divided into. The duration of fever was 80.95% versus 19.05% less 72horas, 26.67% vs. 73.33% over 72 hours and 7.41% from 92.59% over 120 hours (5 days) in the subgroup in which the monitoring was conducted PCR in relation to the group not realized respectively.

Regarding the use and spectrum antibiotic therapy, the group developing fever, antibiotic therapy received in full; in the group not had fever, were compared in relation to the monitoring of PCR: PCR positive when monitoring was obtained received antibiotic therapy in full 31 (40.26%) while if monitoring was negative did not (7.8%). In those where no monitoring of PCR, 4 episodes (5.19%) received antibiotics and 36 (46.75%) was conducted did no use it. In children with fever the most frequent diagnosis was nosocomial pneumonia (38%), followed by acute diarrhea (29%), bronchitis (21%) and mucositis (15%) among others. On the other hand, hospitalizations remained afebrile defining diagnosis was achieved only in 2 of them (2.60%) according to clinical criteria: acute purulent pharyngitis and mucositis.

The PCR has a sensitivity of 100% and a specificity of 0% for the diagnosis of infectious condition; the positive predictive value was 42% and the negative predictive value is 100%.

**Conclusion:** The determination of CRP in children with neutropenia is a useful screening test for infection.

**KEYWORDS:** neutropenia - Acute lymphoblastic leukemia - fever - C-reactive protein.

## INTRODUCCIÓN

La **Neutropenia Febril (NF)** se define como una temperatura corporal aislada de 38.3°C en una ocasión, o dos tomas separadas por al menos de 1 hora de 38 °C en un paciente con recuento de neutrófilos igual o menor a 500/ $\mu$ L o menos de 1000/ $\mu$ l pero con descenso previsible a menos de 500/ $\mu$ L en las 24 o 48 horas siguientes.

Los pacientes con neoplasias hematológicas y, en especial los pacientes con **Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)** son una población susceptible a complicaciones infecciosas en el periodo de neutropenia post-Quimioterapia dado que por definición, desarrollaran **Neutropenia Febril de Alto Riesgo** con el subsecuente incremento de la morbi-mortalidad. El diagnóstico precoz de los procesos infecciosos por tanto, es muy importante para el inicio de tratamiento.

La antibioticoterapia para la NF está bastante bien estudiada y protocolizada en guías de manejo internacionales, en las que se menciona que la efectividad del uso de la misma depende de su inicio precoz incluso de manera urgente dentro de la primera hora post primer episodio febril.

El compromiso del sistema hematológico de estos pacientes no permite basarse en la alteración del Hemograma o criterios clínicos para el diagnóstico de infección haciéndose necesario entonces contar con una prueba de laboratorio accesible, sensible y confiable que permita su diagnóstico pero sobretodo que permita PREVEER el episodio febril.

**La Proteína C Reactiva (PCR)**, dentro de los reactantes de fase aguda, ha demostrado una alta correlación con la presencia de infección bacteriana; aumenta a partir de las 8 horas de iniciada la cascada inflamatoria por infección y alcanza su máximo entre las 24 y 48 horas del comienzo de la misma. Una cifra mayor a 0.5 mg/L es un predictor significativo de infección bacteriana invasora.

En la experiencia propia el paciente hematológico; en otros escenarios, es monitorizado en forma rutinaria con marcadores de inflamación e

infección como la Procalcitonina, Proteína C Reactiva, Antigenemia bacteriana en orina y dosaje de interleucinas, debido a que en el paciente Neutropénico puede no documentarse una infección hasta en un 80% según lo descrito en las Guías de manejo de Neutropenia febril (IDSA 2010).

En nuestro hospital contamos con el dosaje cuantitativo de la PCR, lo que nos ha permitido realizar dicho monitoreo desde el inicio de Neutropenia post quimioterapia de los pacientes con diagnóstico de LLA en la Subunidad de Hematología Pediátrica desde su creación (Marzo 2012).

Se evaluaron todas las hospitalizaciones de los pacientes con Diagnóstico de LLA en la subunidad de Hematología Pediátrica desde de Marzo 2012 hasta Julio 2014.

El motivo del presente estudio es valorar la UTILIDAD PREDICTORA de la PCR en el diagnóstico de infección en el periodo de neutropenia post quimioterapia para LLA ya que es uno de las complicaciones más frecuentes atendidas por la Subunidad de Hematología Pediátrica, lo que permitirá contar con un examen confiable para orientar el inicio precoz de antibióticoterapia en un grupo creciente de pacientes que requerirán manejo especializado.



**CAPITULO I**  
**MATERIAL Y METODOS**

## MATERIAL Y MÉTODOS

### 1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación

**Técnicas:** En la presente investigación se aplicó la técnica de la revisión documental.

**Instrumentos:** El instrumento que se utilizó consistió en una ficha de recolección de datos (Anexo 1).

**Materiales:**

- Fichas de investigación
- Material de escritorio
- Computadora personal con software de procesamiento de textos, base de datos y procesamiento estadístico.

### 2. Campo de verificación

2.1. **Ubicación espacial:** El presente estudio se realizó en la Subunidad de Hematología Pediátrica del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo EsSalud, Arequipa.

2.2. **Ubicación temporal:** El estudio se realizó en forma histórica en el periodo comprendido entre el año 2012 al 2014.

2.3. **Unidades de estudio:** Historias clínicas de pacientes pediátricos con LLA.

**Población:** Todas las historias clínicas de pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA. Se evaluaron cada una de las hospitalizaciones que haya tenido cada paciente; se observó la evolución de las mismas considerándose dos grupos según desarrollo o no de episodio febril.

**Muestra:** Está constituida por la totalidad de hospitalizaciones registradas por la Subunidad de OncoHematología Pediátrica en el periodo de estudio.

#### Criterios de selección

- **Criterios de Inclusión.-**
  - Pacientes menores de 14 años.

- Con diagnóstico de LLA
- Cuyo motivo de hospitalización fuera Inicio/continuación de quimioterapia y que desarrollen neutropenia durante su hospitalización
- Afebril y sin antibioticoterapia previos a su admisión.
- Con determinación cuantitativa normal basal de PCR al inicio de neutropenia y monitorización de la misma (dosaje cuantitativo de PCR cada 48h) durante el periodo de neutropenia

- **Criterios de Exclusión.-**

- Pacientes con episodio febril y/o algún criterio clínico de infección previo al ingreso.
- Que el motivo de hospitalización sea neutropenia febril.
- Pacientes que iniciaron antibioticoterapia por fiebre o cuadro infeccioso definido sin neutropenia.
- Pacientes con hepatopatía.
- Sin resultados de estudios o historias incompletas.

**3. Tipo de investigación:** Se trata de un estudio documental.

**4. Nivel de investigación:** Se trata de un estudio observacional, retrospectivo y transversal.

**5. Estrategia de Recolección de datos**

**5.1. Organización**

Se revisaron las historias clínicas de pacientes pediátricos (menores de 14 años) con diagnóstico de LLA en el periodo Marzo 2012 (creación de la Unidad de Oncohematología Pediátrica) hasta Julio 2014. Se evaluaron todas las hospitalizaciones de cada uno de los pacientes y se seleccionaron aquellas que cumplieron los criterios determinados.

Se observó en la evolución de cada hospitalización la aparición de curva

febril, según lo cual se definieron dos grupos: aquellos que desarrollaron finalmente fiebre frente aquellos que no desarrollaron fiebre.

En cada grupo se separaron aquellos en los que se realizó el monitoreo de PCR (dosaje cuantitativo de PCR cada 48 horas, considerándose monitoreo positivo cuando se obtuvo un valor  $>$  de 0.5 g/dl luego de haber tenido dosajes previos de PCR en valores normales y, monitoreo negativo cuando dichos valores permanecieron  $\leq$  0.5g/dl durante toda la hospitalización) frente a los que se realizó el procedimiento pero no según lo descrito y/o que apareciera fiebre cuando el PCR previo fue negativo en cuyo caso se ha considerado que no se realizó el procedimiento. Si durante el monitoreo aparecía un resultado positivo, se iniciaba antibioticoterapia en forma precoz a pesar incluso de que el paciente permaneciera afebril. Si el monitoreo permaneció negativo no recibieron tratamiento antibiótico a menos que por algún criterio clínico o microbiológico lo ameritara o si finalmente desarrollaban fiebre. En los que no se realizó el monitoreo de PCR el tratamiento antibiótico se inició luego del primer episodio febril. El manejo antibiótico luego de primer episodio febril en cualquier caso se hizo según las guías clínicas de Neutropenia febril.

En ambos subgrupos (monitoreo de PCR y no monitoreo de PCR) se comparó duración de la curva febril (en el grupo que había desarrollado fiebre), uso de antibióticos, diagnóstico de egreso y estancia hospitalaria

Los datos se registraron en una ficha de recolección de datos (Anexo 1).

## **5.2. Validación de los instrumentos**

El instrumento a utilizar consiste en una ficha de recolección de datos (Anexo 1) elaborada *ex profeso* para la presente investigación, por lo que no se requiere de validación.

## **5.3. Criterios para manejo de resultados**

### **a) Plan de Procesamiento**

Los datos registrados en el Anexo 1 fueron codificados y tabulados para su análisis e interpretación.

**b) Plan de Clasificación:**

Se empleó una matriz de sistematización de datos en la que se transcribieron los datos obtenidos en cada Ficha para facilitar su uso. La matriz fue diseñada en una hoja de cálculo electrónica (Excel 2010).

**c) Plan de Codificación:**

Se procedió a la codificación de los datos que contenían indicadores en la escala nominal y ordinal para facilitar el ingreso de datos.

**d) Plan de Recuento.**

El recuento de los datos fue electrónico, en base a la matriz diseñada en la hoja de cálculo.

**e) Plan de análisis**

Se empleó estadística descriptiva con medidas de tendencia central (promedio) y de dispersión (rango, desviación estándar) para variables continuas; las variables categóricas se presentan como proporciones. La comparación de variables categóricas entre grupos independientes (con y sin infección) se realizó con la prueba chi cuadrado para las variables categóricas. Se determinaron los valores diagnósticos (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo) en tablas tetracóricas mediante el teorema de Bayes. Se empleó para el procesamiento de datos el programa estadístico SPSS v 20.0 para Windows.



**“UTILIDAD PREDICTORA DE LA PROTEÍNA C REACTIVA EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ  
DE INFECCIÓN EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y  
NEUTROPENIA. SUBUNIDAD ONCOHEMATOLOGIA PEDIÁTRICA. HOSPITAL NACIONAL  
CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO AREQUIPA 2012-2014”**

**Cuadro 1**

**Distribución según sexo de los pacientes con LLA evaluados**

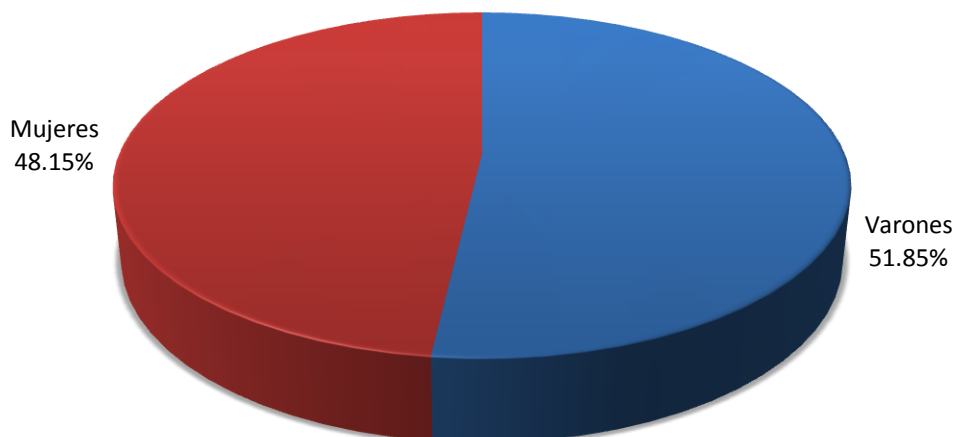
<b>SEXO</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Varones	28	51.85
Mujeres	26	48.15
<b>TOTAL</b>	<b>54</b>	<b>100.00</b>

El cuadro y grafico 1 muestra una distribución similar entre varones y mujeres en la población estudiada

**“UTILIDAD PREDICTORA DE LA PROTEÍNA C REACTIVA EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ  
DE INFECCIÓN EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y  
NEUTROPENIA. SUBUNIDAD ONCOHEMATOLOGIA PEDIÁTRICA. HOSPITAL NACIONAL  
CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO AREQUIPA 2012-2014”**

**Grafico 1**

**Distribución según sexo de los pacientes con LLA evaluados**



**“UTILIDAD PREDICTORA DE LA PROTEÍNA C REACTIVA EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE INFECCIÓN EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y NEUTROPENIA. SUBUNIDAD ONCOHEMATOLOGIA PEDIÁTRICA. HOSPITAL NACIONAL CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO AREQUIPA 2012-2014”**

**Cuadro 2**

**Distribución del estadio evolutivo de LLA**

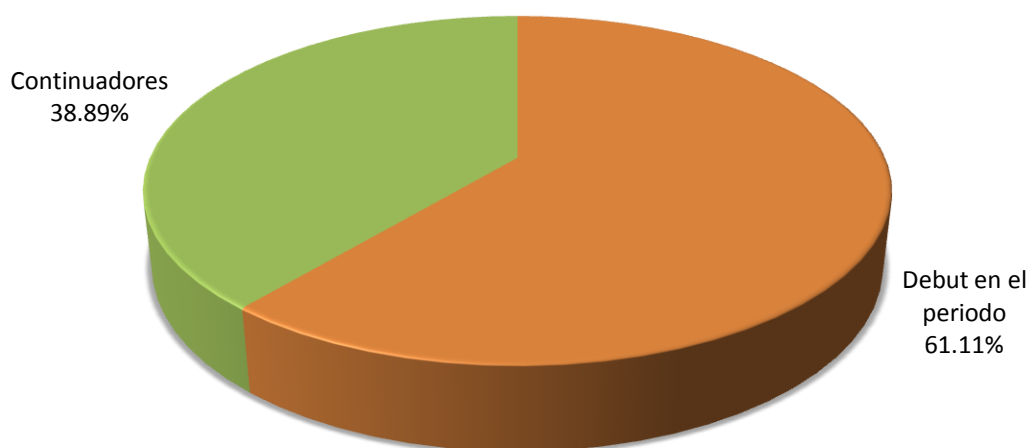
<b>ESTADIO EVOLUTIVO</b>	<b>N°</b>	<b>%</b>
Debut en el periodo 2012-2014	33	61.11
Continuadores de Quimioterapia	21	38.89
<b>TOTAL</b>	<b>54</b>	<b>100.00</b>

El cuadro y grafico 2 muestra la frecuencia de LLA en la Unidad de Oncohematologia pediátrica que fue de aproximadamente 1.38 casos nuevos por mes. De los pacientes en los que se evaluó las hospitalizaciones (54 en total) se observa un predominio de los casos debut.

**“UTILIDAD PREDICTORA DE LA PROTEÍNA C REACTIVA EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ  
DE INFECCIÓN EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y  
NEUTROPENIA. SUBUNIDAD ONCOHEMATOLOGIA PEDIÁTRICA. HOSPITAL NACIONAL  
CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO AREQUIPA 2012-2014”**

**Gráfico 2**

**Distribución del estadio evolutivo de LLA**



**“UTILIDAD PREDICTORA DE LA PROTEÍNA C REACTIVA EN EL DIAGNÓSTICO  
PRECOZ DE INFECCIÓN EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y  
NEUTROPENIA. SUBUNIDAD ONCOHEMATOLOGIA PEDIÁTRICA. HOSPITAL NACIONAL  
CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO AREQUIPA 2012-2014”**

**Cuadro 3**

**Evolución de los episodios de hospitalización estudiados  
según ocurrencia de fiebre**

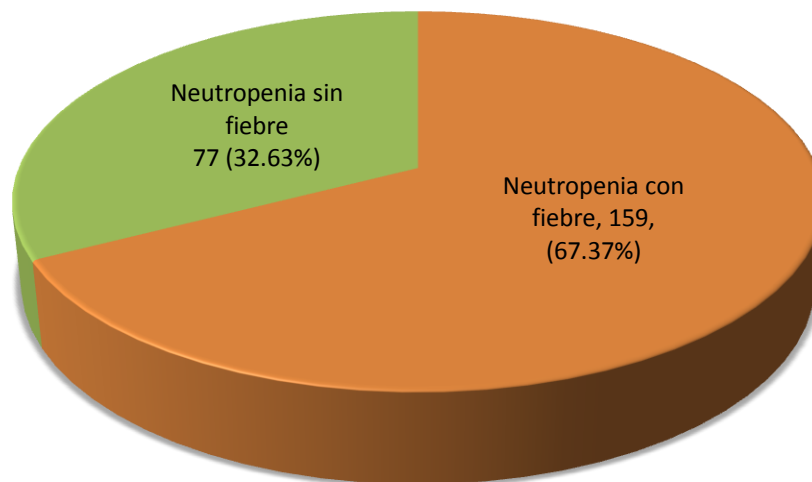
<b>HOSPITALIZACIONES</b>	<b>N°</b>	<b>%</b>
Con fiebre	159	67.37
Sin fiebre	77	32.63
<b>TOTAL</b>	<b>236</b>	<b>100.00</b>

El cuadro y gráfico 3 muestra que de estas, predominan las hospitalizaciones en las que se desarrolla neutropenia febril en comparación con una evolución afebril.

**“UTILIDAD PREDICTORA DE LA PROTEÍNA C REACTIVA EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ  
DE INFECCIÓN EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y  
NEUTROPENIA. SUBUNIDAD ONCOHEMATOLOGIA PEDIÁTRICA. HOSPITAL NACIONAL  
CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO AREQUIPA 2012-2014”**

**Gráfico 3**

**Evolución de los episodios de hospitalización estudiados  
según ocurrencia de fiebre**



**“UTILIDAD PREDICTORA DE LA PROTEÍNA C REACTIVA EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE INFECCIÓN EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y NEUTROPENIA. SUBUNIDAD ONCOHEMATOLOGIA PEDIÁTRICA. HOSPITAL NACIONAL CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO AREQUIPA 2012-2014”**

**Cuadro 4**

**Distribución de hospitalizaciones según monitoreo de PCR en relación a desarrollo de fiebre**

HOSPITALIZACIONES	MONITORIZACION DE PCR				TOTAL	
	SI		NO		N	%
	N	%	N	%		
<b>FIEBRE</b>	60	61.86	99	71.22	159	67.37
<b>NO FIEBRE</b>	37	38.14	40	28.78	77	32.63
<b>TOTAL</b>	97	100.00	139	100.00	236	100.00

$\text{Chi}^2 = 2.28$       G. libertad = 1       $p > 0.05$

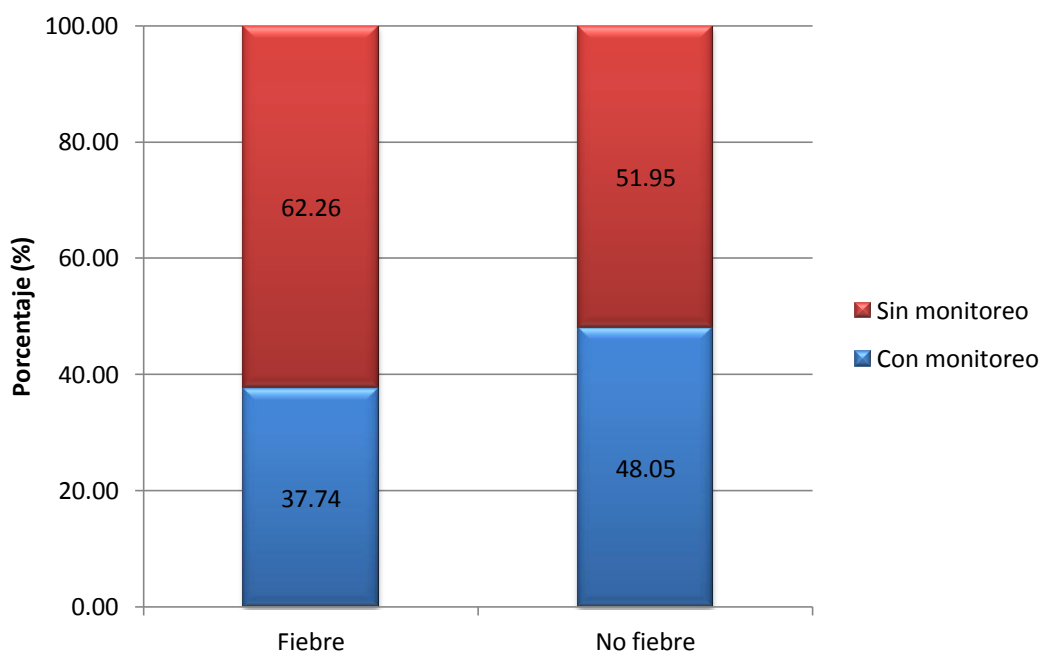
El cuadro y grafico 4 muestra que en las hospitalizaciones que se realizo monitoreo de PCR por tanto intervención PRECOZ con antibióticos (previo a primer episodio febril), resulto en menor ocurrencia de cuadros febriles, en comparación al grupo de las hospitalizaciones en las que no se realizo monitoreo de PCR.

**NO EXISTE RELACION ESTADISTICAMENTE SIGNIFICATIVA ENTRE MONITOREO DE PCR Y DESARROLLO DE FIEBRE**

**“UTILIDAD PREDICTORA DE LA PROTEÍNA C REACTIVA EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE INFECCIÓN EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y NEUTROPENIA. SUBUNIDAD ONCOHEMATOLOGIA PEDIÁTRICA. HOSPITAL NACIONAL CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO AREQUIPA 2012-2014”**

**Grafico 4**

**Distribución de hospitalizaciones según monitoreo de PCR en relación a desarrollo de fiebre**



**“UTILIDAD PREDICTORA DE LA PROTEÍNA C REACTIVA EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE INFECCIÓN EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y NEUTROPENIA. SUBUNIDAD ONCOHEMATOLOGIA PEDIÁTRICA. HOSPITAL NACIONAL CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO AREQUIPA 2012-2014”**

**Cuadro 5**

**Relación entre presencia de fiebre y resultado del monitoreo de PCR**

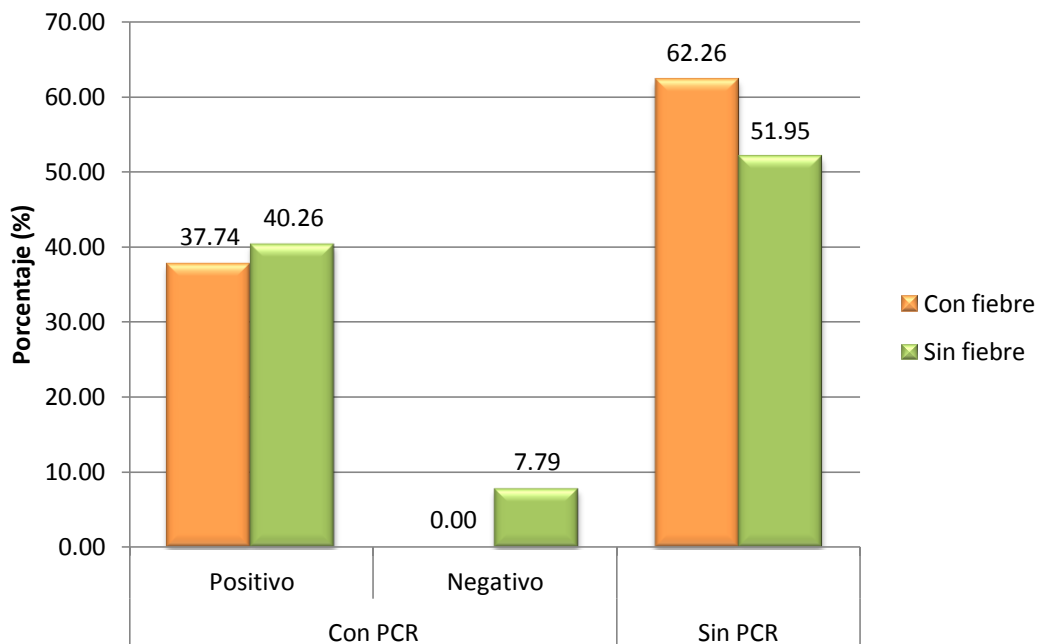
PCR	Resultado	CON FIEBRE		SIN FIEBRE		TOTAL	
		N°	%	N°	%	N°	%
Con PCR	Positivo	60	37.74	31	40.26	91	38.56
	Negativo	0	0.00	6	7.79	6	2.54
Sin PCR		99	62.26	40	51.95	139	58.90
<b>TOTAL</b>		159	100.00	77	100.00	236	100.00

El cuadro y grafico 5 resalta que en la población que desarrollo fiebre no se encontró ningún caso de PCR negativo, por el contrario en la población sin fiebre si hay monitoreos de PCR cuyos resultados fueron positivos.

**“UTILIDAD PREDICTORA DE LA PROTEÍNA C REACTIVA EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ  
DE INFECCIÓN EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y  
NEUTROPENIA. SUBUNIDAD ONCOHEMATOLOGIA PEDIÁTRICA. HOSPITAL NACIONAL  
CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO AREQUIPA 2012-2014”**

**Gráfico 5**

**Relación entre presencia de fiebre y resultado del monitoreo de PCR**



**“UTILIDAD PREDICTORA DE LA PROTEÍNA C REACTIVA EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ  
DE INFECCIÓN EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y  
NEUTROPENIA. SUBUNIDAD ONCOHEMATOLOGIA PEDIÁTRICA. HOSPITAL NACIONAL  
CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO AREQUIPA 2012-2014”**

**Cuadro 6**

**Duración de curva febril en las hospitalizaciones que  
desarrollaron fiebre en relación al monitoreo del PCR**

MONITOREO DE PCR	< 72 h		72 h – 120 h		> 120 h		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
<b>Con PCR</b>	34	80.95	24	26.67	2	7.41	60	37.74
<b>Sin PCR</b>	8	19.05	66	73.33	25	92.59	99	62.26
<b>TOTAL</b>	42	100.00	90	100.00	27	100.00	159	100.00

Chi<sup>2</sup> = 48.65      G. libertad = 2      p < 0.05

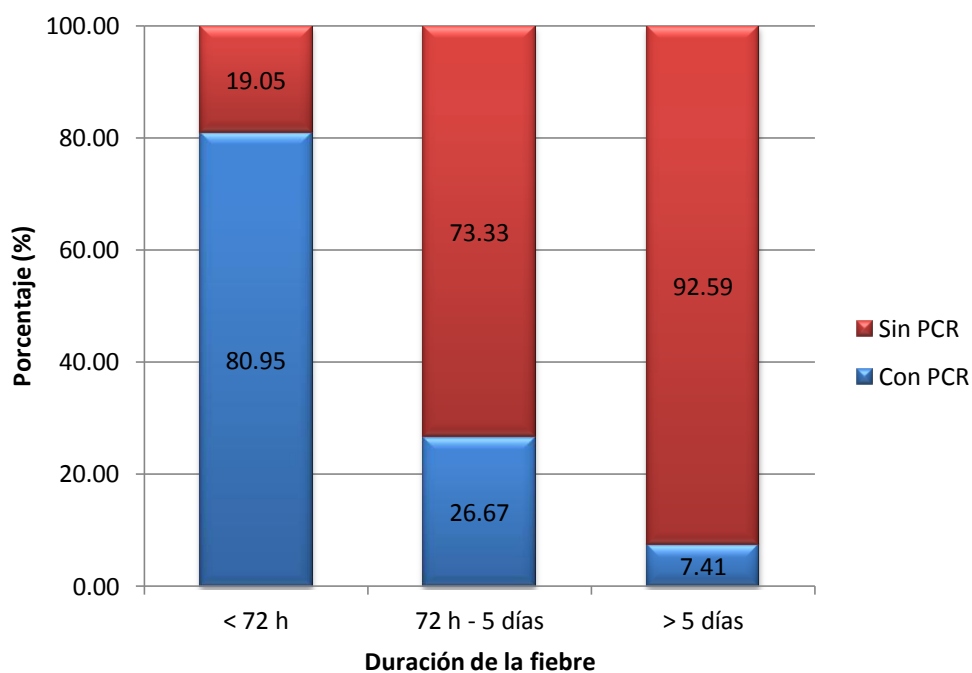
El cuadro y grafico 6 muestra que en la población que no se realizó monitoreo de PCR y por ende no hubo intervención antibiótica precoz alguna, la duración de la curva febril es mayor >120 horas (5 días).

**SI EXISTE RELACION ESTADISTICAMENTE SIGNIFICATIVA ENTRE LA  
REALIZACION DEL MONITOREO DE PCR Y LA DURACION DE LA  
CURVA FEBRIL.**

**“UTILIDAD PREDICTORA DE LA PROTEÍNA C REACTIVA EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ  
DE INFECCIÓN EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y  
NEUTROPENIA. SUBUNIDAD ONCOHEMATOLOGIA PEDIÁTRICA. HOSPITAL NACIONAL  
CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO AREQUIPA 2012-2014”**

**Grafico 6**

**Duración de curva febril en las hospitalizaciones que  
desarrollaron fiebre en relación al monitoreo del PCR**



**“UTILIDAD PREDICTORA DE LA PROTEÍNA C REACTIVA EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ  
DE INFECCIÓN EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y  
NEUTROPENIA. SUBUNIDAD ONCOHEMATOLOGIA PEDIÁTRICA. HOSPITAL NACIONAL  
CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO AREQUIPA 2012-2014”**

**Cuadro 7**

**Comparación entre las hospitalizaciones con monitoreo de PCR de  
ambos grupos en relación al uso de antibióticos**

USO DE ANTIBIOTICO	CON FIEBRE (n = 60)				SIN FIEBRE (n = 37)				Total (n = 97)	
	NEGATIVO		POSITIVO		NEGATIVO		POSITIVO			
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
<b>Con ATB</b>	0	0.00	60	100.00	0	0.00	31	83.78	91	93.81
<b>Sin ATB</b>	0	0.00	0	0.00	6	16.22	0	0.00	6	6.19
<b>TOTAL</b>	0	0.00	60	100.00	6	16.22	31	83.78	97	100.00

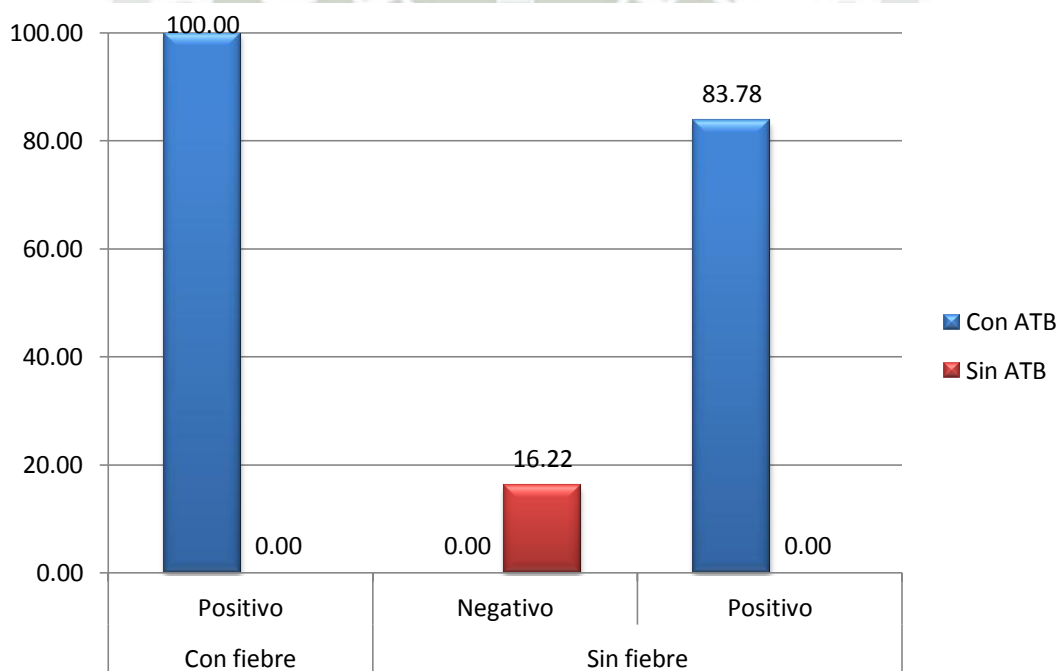
En el cuadro y grafico 7 resalta que todas las hospitalizaciones que desarrollaron fiebre, recibieron antibioticoterapia.

En el grupo de hospitalizaciones SIN fiebre existieron monitoreos de PCR con resultado positivo (mas del 80%), los cuales recibieron antibioticoterapia precoz. De otro lado el 100% de episodios sin fiebre y con PCR negativo se mantuvo tratamiento expectante, SIN ANTIBIOTICOTERAPIA.

**“UTILIDAD PREDICTORA DE LA PROTEÍNA C REACTIVA EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE INFECCIÓN EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y NEUTROPENIA. SUBUNIDAD ONCOHEMATOLOGIA PEDIÁTRICA. HOSPITAL NACIONAL CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO AREQUIPA 2012-2014”**

**Gráfico 7**

**Comparación entre las hospitalizaciones con monitoreo de PCR de ambos grupos en relación al uso de antibióticos**



**“UTILIDAD PREDICTORA DE LA PROTEÍNA C REACTIVA EN EL DIAGNÓSTICO  
PRECOZ DE INFECCIÓN EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y  
NEUTROPENIA. SUBUNIDAD ONCOHEMATOLOGIA PEDIÁTRICA. HOSPITAL NACIONAL  
CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO AREQUIPA 2012-2014”**

**Cuadro 8**

**Distribución de tipo de diagnóstico en general identificado al término  
de la hospitalización**

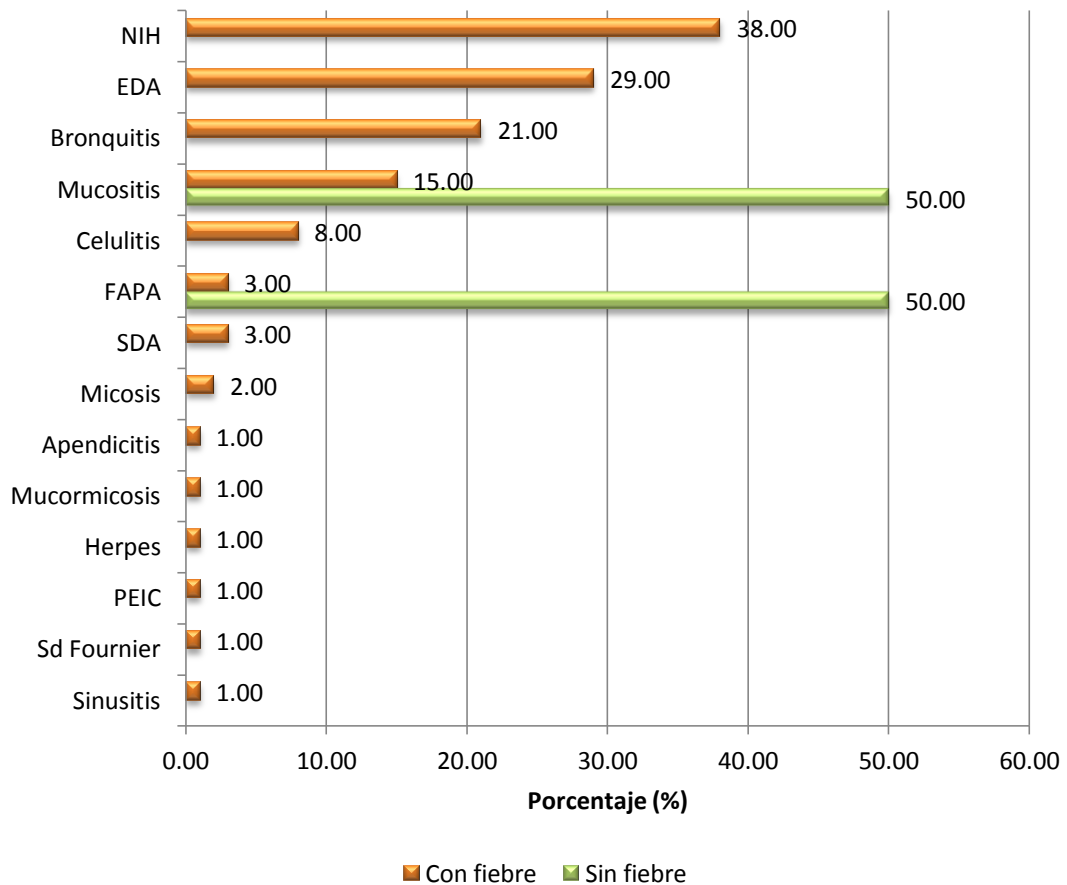
	CON FIEBRE		SIN FIEBRE		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%
Neumonía intrahospitalaria	38	38.00	0	0.00	38	37.25
Enfermedad Diarreica aguda	29	29.00	0	0.00	29	28.43
Bronquitis	21	21.00	0	0.00	21	20.59
Mucositis	15	15.00	1	50.00	16	15.69
Celulitis	8	8.00	0	0.00	8	7.84
Faringoamigdalitis	3	3.00	1	50.00	4	3.92
Síndrome doloroso abdominal	3	3.00	0	0.00	3	2.94
Micosis	2	2.00	0	0.00	2	1.96
Apendicitis	1	1.00	0	0.00	1	0.98
Mucormicosis	1	1.00	0	0.00	1	0.98
Herpes labial	1	1.00	0	0.00	1	0.98
Proc. Expansivo intracerebral	1	1.00	0	0.00	1	0.98
Síndrome de Fournier	1	1.00	0	0.00	1	0.98
Sinusitis	1	1.00	0	0.00	1	0.98

El cuadro y gráfico 8 describe los diagnósticos que pudieron identificarse durante las hospitalizaciones estudiadas. Es importante resaltar que no figuran cifras totales pues dadas las características de nuestra población el diagnóstico final no puede identificarse en un gran porcentaje y de otro lado existen episodios en los que en un solo paciente puede identificarse más de un diagnóstico.

**“UTILIDAD PREDICTORA DE LA PROTEÍNA C REACTIVA EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE INFECCIÓN EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y NEUTROPENIA. SUBUNIDAD ONCOHEMATOLOGIA PEDIÁTRICA. HOSPITAL NACIONAL CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO AREQUIPA 2012-2014”**

**Gráfico 8**

**Distribución de diagnóstico en general identificado al término de la hospitalización**



**“UTILIDAD PREDICTORA DE LA PROTEÍNA C REACTIVA EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ  
DE INFECCIÓN EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y  
NEUTROPENIA. SUBUNIDAD ONCOHEMATOLOGIA PEDIÁTRICA. HOSPITAL NACIONAL  
CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO AREQUIPA 2012-2014”**

**Cuadro 9**

**Diagnóstico en general y de tipo infeccioso en relación al desarrollo de  
fiebre identificado al término de la hospitalización**

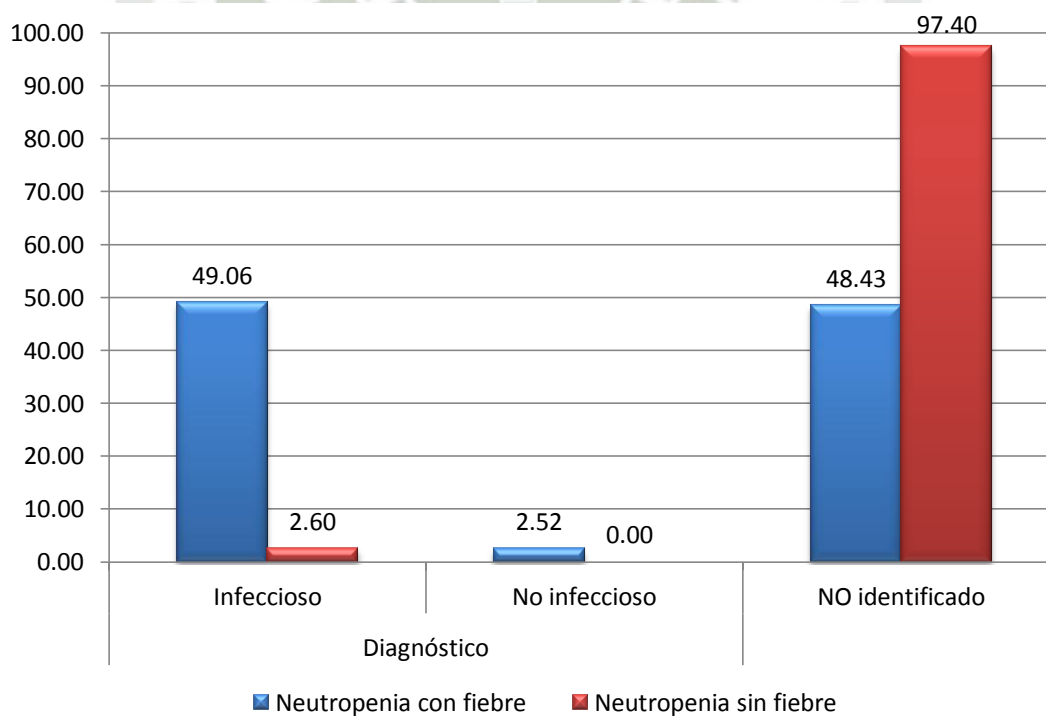
DIAGNOSTICO		CON FIEBRE		SIN FIEBRE		TOTAL	
		N	%	N	%	N	%
SI	<b>Infeccioso</b>	78	49.06	2	2.60	80	33.90
	<b>No infeccioso</b>	4	2.52	0	0.00	4	1.69
<b>NO identificado</b>		77	48.43	75	97.40	152	64.41
<b>TOTAL</b>		<b>159</b>	<b>100.00</b>	<b>77</b>	<b>100.00</b>	<b>236</b>	<b>100.00</b>

En el cuadro y grafico 9 es importante destacar que mas del 60% de hospitalizaciones finalizan sin diagnostico establecido; incluso en el grupo de hospitalizaciones que cursaron con fiebre casi el 50% quedaron sin diagnostico. Dentro del grupo de hospitalizaciones que se logro identificar diagnostico en un gran porcentaje fueron de tipo infeccioso.

**“UTILIDAD PREDICTORA DE LA PROTEÍNA C REACTIVA EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE INFECCIÓN EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y NEUTROPENIA. SUBUNIDAD ONCOHEMATOLOGIA PEDIÁTRICA. HOSPITAL NACIONAL CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO AREQUIPA 2012-2014”**

**Grafico 9**

**Diagnostico en general y de tipo infeccioso en relación al desarrollo de fiebre identificado al termino de la hospitalización**



**“UTILIDAD PREDICTORA DE LA PROTEÍNA C REACTIVA EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ  
DE INFECCIÓN EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y  
NEUTROPENIA. SUBUNIDAD ONCOHEMATOLOGIA PEDIÁTRICA. HOSPITAL NACIONAL  
CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO AREQUIPA 2012-2014”**

**Cuadro 10**

**Diagnostico identificado al termino de la hospitalización en relación al  
monitoreo de PCR**

MONITOREO DE PCR		INFECCIOSO		NO INFECCIOSO		TOTAL	
		N	%	N	%	N	%
Sí	Positivo	31	36.90	1	1.19	32	38.10
	Negativo	0	0.00	0	0.00	0	0.00
No		49	58.33	3	3.57	52	61.90
<b>TOTAL</b>		<b>80</b>	<b>95.24</b>	<b>4</b>	<b>4.76</b>	<b>84</b>	<b>100.00</b>

En el cuadro y grafico 10 se muestra la distribución de las hospitalizaciones según diagnostico al alta, luego de concluir si existió o no cuadro infeccioso. Destacan los monitoreos de PCR positivos en cuadros no infecciosos y de otro lado NINGUN cuadro infeccioso con monitoreo de PCR negativo.

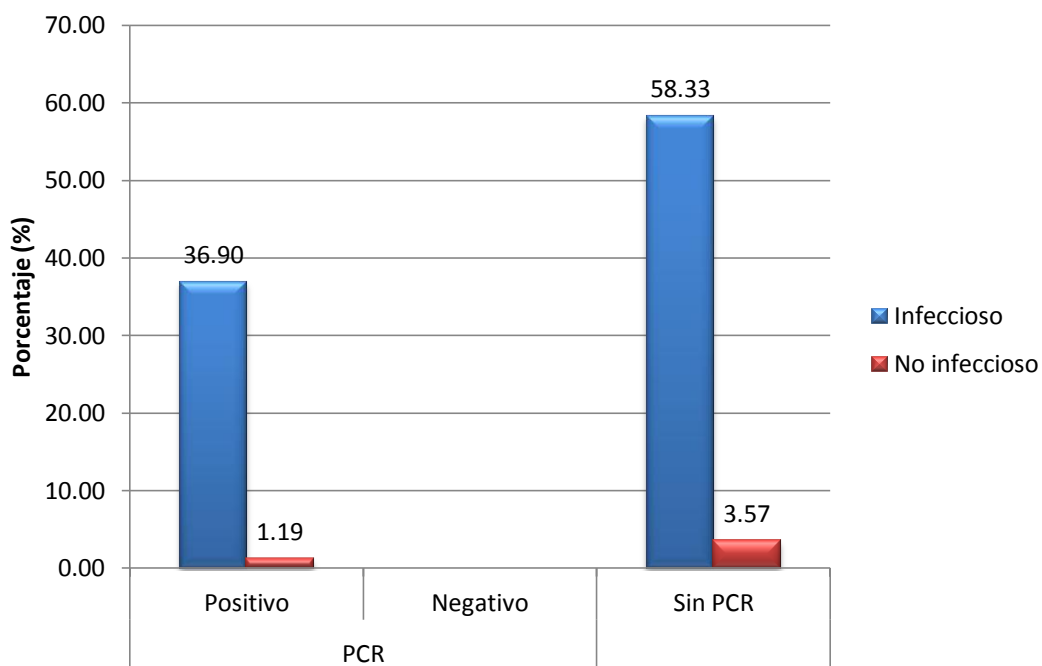
Sensibilidad	1.00	IC 95%	1.00	-	1.00
Especificidad	0.00		0.00	-	0.00
Valor Predictivo Positivo	0.97		0.97	-	0.97
Valor Predictivo Negativo	-		-	-	-
Valor global (exactitud)	0.97		0.97	-	0.97

**La PCR es una prueba 100% sensible mas no especifica y tiene un  
Valor predictivo positivo del 97%**

**“UTILIDAD PREDICTORA DE LA PROTEÍNA C REACTIVA EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ  
DE INFECCIÓN EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y  
NEUTROPENIA. SUBUNIDAD ONCOHEMATOLOGIA PEDIÁTRICA. HOSPITAL NACIONAL  
CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO AREQUIPA 2012-2014”**

**Grafico 10**

**Diagnostico identificado al termino de la hospitalización en relación al  
monitoreo de PCR**



**“UTILIDAD PREDICTORA DE LA PROTEÍNA C REACTIVA EN EL DIAGNÓSTICO  
PRECOZ DE INFECCIÓN EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y  
NEUTROPENIA. SUBUNIDAD ONCOHEMATOLOGIA PEDIÁTRICA. HOSPITAL NACIONAL  
CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO AREQUIPA 2012-2014”**

**Cuadro 11**

**Estancia hospitalaria en los niños con neutropenia según monitoreo de  
PCR y esquema quimioterápico recibido en hospitalización**

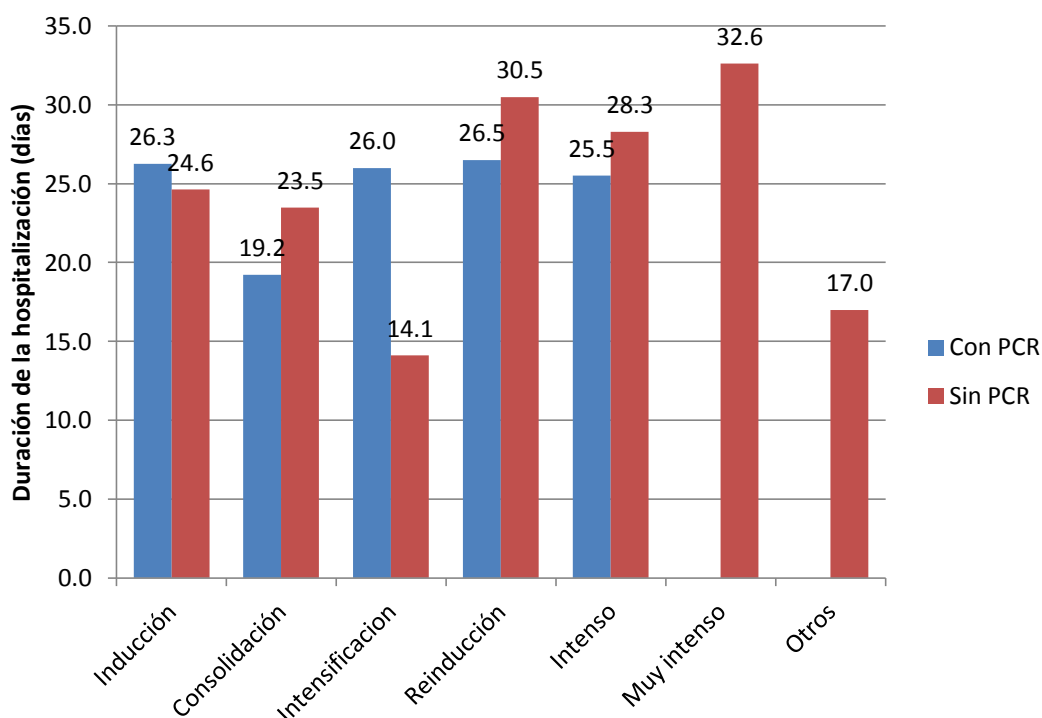
<b>ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA</b>		<b>N°</b>	<b>Estancia (promedio)</b>
<b>Inducción IA</b>	Con PCR	05	34.9
	Sin PCR	20	38.7
<b>Consolidación</b>	Con PCR	47	19.2
	Sin PCR	69	23.5
<b>Re inducción</b>	Con PCR	6	26.5
	Sin PCR	2	30.5
<b>Intenso</b>	Con PCR	21	25.5
	Sin PCR	26	28.3
<b>Muy intenso</b>	Con PCR	0	-
	Sin PCR	6	32.6
<b>Otros</b>	Con PCR	0	-
	Sin PCR	6	17.0

El cuadro y grafico 11 muestra la estancia hospitalaria de cada una de las fases "terapéuticas" de la LLA, evidenciando una diferencia promedio de 3.7 días a favor del grupo que se realizo monitoreo de PCR con la subsecuente intervención antibiótica temprana.

**“UTILIDAD PREDICTORA DE LA PROTEÍNA C REACTIVA EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE INFECCIÓN EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y NEUTROPENIA. SUBUNIDAD ONCOHEMATOLOGIA PEDIÁTRICA. HOSPITAL NACIONAL CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO AREQUIPA 2012-2014”**

**Gráfico 11**

**Estancia hospitalaria en los niños con neutropenia según monitoreo de PCR y esquema quimioterápico recibido en hospitalización**





## DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

El presente estudio buscó establecer la utilidad predictora de la Proteína C Reactiva en el diagnóstico precoz de infección en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda y Neutropenia hospitalizados en la Subunidad de Oncohematología Pediátrica del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo Arequipa en el periodo 2012-2014.

La LLA constituye la neoplasia más frecuente en niños con una tasa anual de 35 casos/1000000 niños en USA; la mayoría de los casos se producen entre los 2 y 10 años y no existe diferencia epidemiológica en relación al sexo (9). El **Cuadro y Gráfico 1** muestra que la distribución de los pacientes por sexo es semejante entre varones y mujeres lo que corrobora la literatura mundial.

Se evaluaron las hospitalizaciones de 54 niños, de esta población el 61.11% debutaron en el periodo de estudio y 38.89% fueron continuadores (pacientes cuyo debut fue previo al inicio del estudio sin embargo durante el periodo 2012 - 2014 continuaron recibiendo quimioterapia en hospitalización) según los presentado en el **Cuadro y Grafico 2**.

La LLA según las características que presenta al momento del debut y su comportamiento durante el tratamiento quimioterapico tiene diferentes niveles de riesgo de recaída lo que permite clasificarla en “grupos de riesgo”(12)(9). La LLA de “buen pronostico” tiene una tasa de remisión completa del 90% y logra curación en el 60% de los pacientes, en niños sin embargo esta cifra podría llegar hasta un 80%.(9)(21). Sin embargo, en nuestro estudio hemos observado una letalidad del 37.04%. Dicha diferencia puede ser explicada por las condiciones que nuestra realidad nos ofrece para el manejo de la patología: nivel cultural, infraestructura hospitalaria, oportunidad terapéutica y capacidad resolutive de nuestros centros hospitalarios.

La NF constituye una complicación frecuente y una emergencia infectológica. Se estima que un niño con LLA recibe tratamiento quimioterápico en promedio por dos años, periodo en el que presenta alrededor de 6 episodios de NF. (4). En el **Cuadro y Gráfico 3** se describe la distribución de las hospitalizaciones consideradas según ocurrencia de fiebre. Los episodios de hospitalización que cumplieron todos los criterios planteados en el proyecto de investigación fueron 236. Desarrollaron fiebre 159 (67.37%) y no desarrollaron fiebre 77 (32.63%). De nuestros datos corroboramos la alta frecuencia de NF durante el tratamiento de nuestros pacientes.

La detección precoz de una infección bacteriana es de vital importancia en el paciente con cáncer, sobretodo si esta recibiendo algún régimen de quimioterapia citotóxica. En este sentido es de gran utilidad contar con indicadores sensibles y específicos que nos permitan diferenciar presencia o no de bacteriemia; la Procalcitonina, las interleucinas 6 y 8 y la Proteína C reactiva son las más estudiadas.(4)(18). El **Cuadro y Gráfico 4** muestra la distribución de hospitalizaciones según monitoreo de PCR y su relación con el desarrollo de fiebre. Destacamos que del total 236, se logró realizar monitoreo de PCR con la subsecuente intervención descrita en 97 de ellas (grupo intervenido) y no se realizó en 139. Si analizamos en relación al desarrollo de fiebre, observaremos que si bien ambos grupos desarrollaron fiebre en mayor frecuencia, el porcentaje de esta es mucho mayor en el grupo que no se realizó monitoreo de PCR por tanto no intervenido. Sin embargo, al realizar la prueba estadística demostramos que no existió relación entre el desarrollo de fiebre y la monitorización de la PCR.

Si evaluamos el resultado del monitoreo de PCR en relación al desarrollo de fiebre en el **Cuadro y Gráfico 5**, observamos dos detalles interesantes: en el grupo que desarrollo fiebre todos los monitoreos fueron positivos y de otro lado en el grupo sin fiebre existen monitoreos también positivos hasta en un 40.26%. Dichos resultados se explican debido a que la PCR es una proteína sintetizada como proteína de fase aguda que aumenta

en procesos infecciosos pero también en procesos inflamatorios, traumatismos, quemaduras, infartos tisulares y neoplasias. (18)(19)(12)(14).

La evaluación de la curva febril en el tiempo es determinante en el manejo terapéutico de los episodios de NF. El inicio precoz (dentro de la primera hora del primer episodio febril), agregar o no antibióticos de mayor espectro e incluso adición de antifúngicos vienen determinados por esta variable.(2)(7). En nuestro estudio dicha variable se describe en el **Cuadro y Gráfico 6**. La duración de la fiebre en el grupo que desarrollo la misma, se distribuyo de la siguiente manera: 40 episodios < 72 horas, 90 episodios >72h y <120h (5d) y 27 >120h (5d). Sin embargo al evaluar dicha variable en relación al monitoreo de PCR vemos que la proporción de duración de la fiebre aumenta significativamente cuando no se realiza PCR (19.05% de niños en los que la fiebre duró menos de 72 horas Si tuvieron monitoreo de PCR; esta proporción aumenta a 73.33% de niños en que la fiebre duró entre 3 y 5 días, y aumentó a un 92.59%% de niños con fiebre superior a los 5 días).

El uso de antimicrobianos es la piedra angular en el manejo de la Neutropenia Febril. (10)(19). Las decisiones de terapia antibacteriana empírica inicial en el paciente con episodios de NF se basa en tres factores principales: categorización de riesgo (riesgo de complicaciones infecciosas; que para el caso específico de LLA en quimioterapia pertenece al grupo de alto riesgo tanto en las guías IDSA 2010 como NCCN 2015), manifestaciones clínicas y estadísticas microbiológicas de cada institución hospitalaria (5)(2)(7)(22).

El **Cuadro y Grafico 7** compara en las hospitalizaciones que se realizo el monitoreo del PCR, el uso de antibióticos en relación al desarrollo de fiebre. Observamos que el 100% de los episodios febriles se manejaron con antibioticoterapia. De acuerdo a la guía IDSA 2010, todo paciente con fiebre y neutropenia debe recibir tratamiento antibiótico empírico urgentemente dentro de la primera hora del primer evento febril. La mortalidad en NF llega hasta un 75% si se retrasa el tratamiento antibiótico. (2)(7). De otro lado, en ambos grupos (incluso en los febriles)

En las hospitalizaciones que NO desarrollaron fiebre, si bien esperaríamos que ninguna de ellas recibiera antibióticoterapia, observamos que se usaron antibióticos en mas del 80% de veces y estos fueron en su totalidad cuando se obtuvo un monitoreo de PCR positivo, Si bien este manejo puede considerarse agresivo, dadas las características de la población en la que una infección puede significar el devenir de una serie de complicaciones y/o muerte, consideramos en base al resultado de este trabajo una actitud justificada. De otro lado, hemos observado que en estos casos el tipo de antibiótico utilizado es de menor intensidad y espectro a cubrir como se describe a continuación.

En el 59.12% de las hospitalizaciones con fiebre recibió por protocolo Ceftazidima + Amikacina, el 37.11% recibió Imipenem y 22.64% recibió Cefepime. EL uso de dichos esquemas antibióticos y su variación se explica por la actualización en la guías IDSA de neutropenia febril ocurrida en el año 2010 en la que se contemplaba al esquema Ceftazidima + Amikacina como la opción inicial para neutropenia febril pero que, luego del 2010 paso a ser Cefepime como monodroga la mejor opción dando como opciones terapéuticas un carbapenem (Imipenem o Meropenem) o Piperacilina/Tazobactam. En nuestra realidad ha sido la buena respuesta terapéutica así como nuestro perfil epidemiológico el que nos permitió mantener la combinación Ceftazidima + Amikacina algún tiempo mas de los propuesto por las guías internacionales (de ahí el mayor porcentaje incluso luego del 2010) pero que sin embargo al perder cierto grado de respuesta y con la intención de ofrecer estándares internacionales a nuestros pacientes es que esta ocurriendo este cambio hacia el uso de monoterapia en neutropenia febril. Cabe mencionar que el uso de Piperacilina/Tazobactam en la unidad aun lo mantenemos en reserva para evidencia microbiológica y/o algún caso en particular con el fin de evitar resistencia microbiológica. (2)(7)(1)(3)(4)(5)(6)(10)(16)(17).

En nuestra realidad, el patrón microbiológico y resistencia bacteriana en pacientes oncohematológicos se realizó el 2011; en el se evidenció resistencia variable a Ceftazidima y Cefepime y sensibilidad conservada

principalmente a Vancomicina e Imipenem. Nuestros resultados muestran que casi el 50% de los episodios febriles recibió Vancomicina como principal antimicrobiano de amplio espectro. (6)(16)(17). Otros de los antimicrobianos más prescritos en los episodios febriles fue la Ciprofloxacina (32.70%), la Ceftriaxona (20.75%) y el Metronidazol (11.95%), y 30.82% recibió Fluconazol. (16)(17). En los episodios afebriles los más usados fueron Cefepime (15.58%) y Ceftriaxona (12.99%). El uso del Fluconazol correspondió a dos casos en particular que tuvieron antecedente de micosis invasiva en hospitalizaciones previas. Cabe resaltar que el uso de antimicrobianos de amplio espectro en este grupo fue de 0%.

El incremento de las tasas de resistencia bacteriana amerita un mayor control en el uso de antimicrobianos ajustados a perfil epidemiológico de los centros hospitalarios. (5)(6)(10). De otro lado, notamos que aun en el grupo de hospitalizaciones sin fiebre, se obtuvieron monitoreos positivos que ameritaron uso de antibioticoterapia, esta, como se ha demostrado en el cuadro y grafico previos fue menos intensa y de espectro reducido.

El **Cuadro y Gráfico 8** se muestra la distribución en frecuencia de diagnóstico en general identificado al término de la hospitalización. En las hospitalizaciones con fiebre el diagnóstico más frecuente fue el de neumonía intrahospitalaria (38%), seguido de enfermedad diarreica aguda (29%), bronquitis (21%) y mucositis (15%) entre otras; en los niños con neutropenia sin fiebre, sólo en dos hospitalizaciones se idéntico diagnóstico y estos fueron; mucositis y faringoamigdalitis. Cabe resaltar que dichos datos no se han totalizado debido a que en algunas hospitalizaciones se evidencio mas de un diagnóstico y como ya se menciona previamente, en la mayoría de las hospitalizaciones no se logro definir diagnóstico alguno al momento del alta. La distribución mostrada se correlaciona con otros estudios en el predominio de enfermedades de vías respiratorias, sin embargo nosotros tenemos mayor incidencia de enfermedades gastrointestinales, (1)(3)(10) lo que podría ser explicado por el nivel sociocultural de nuestra población y la

infraestructura hospitalaria que influyen negativamente en la realización de actividades preventivas inculcadas a los pacientes y familiares.

En el **Cuadro y Grafico 9** se evalúa el porcentaje de diagnósticos encontrados en relación al desarrollo de fiebre. Observamos que tanto en los episodios febriles como los que no desarrollaron fiebre, en general hay un mayor porcentaje de episodios sin diagnóstico, lo cual se corrobora con la literatura mundial en donde se acepta que el diagnóstico puede no encontrarse desde un 60 a un 80%(3)(8)(12)(19). Si analizamos dentro de las hospitalizaciones que se logró diagnóstico el mayor porcentaje corresponde al tipo infeccioso. Los episodios de neutropenia post quimioterapia tienen un alto porcentaje de complicaciones infecciosas determinado por el grado de neutropenia y la duración de la misma; los pacientes con neoplasias hematológicas por tanto una población muy susceptible. (1)(7)(11).

El **Cuadro y Grafico 10** describe a las hospitalizaciones que lograron tener diagnóstico final (84 en total) ya sea infeccioso o no, en relación al monitoreo de PCR y su resultado. Se evidencia que la mayor parte de hospitalizaciones sin diagnóstico no tuvo monitoreo de PCR. El diagnóstico no infeccioso con monitoreo de PCR positivo correspondió a un paciente con síndrome doloroso abdominal. La PCR puede elevarse también en procesos inflamatorios como se describió previamente. La importancia de este cuadro es en el sentido que nos va a permitir en función al resultado del monitoreo de PCR en las hospitalizaciones que culminaron con un diagnóstico definido, calcular la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la PCR que se muestran en el siguiente cuadro.

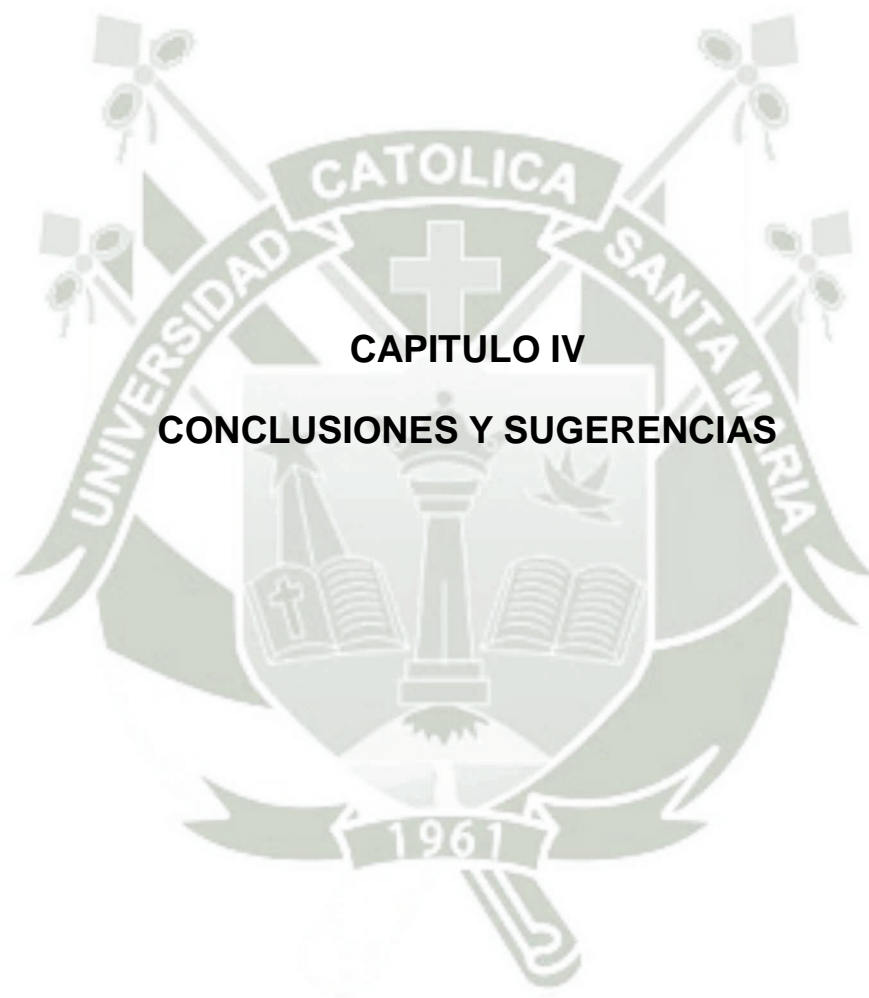
De estos datos además, teniendo los valores de falsos positivos y falsos negativos (área sombreada del cuadro), podemos determinar valores predictivos, sensibilidad y especificidad.

Nuestro estudio demuestra que la PCR tiene una sensibilidad de hasta 100% pero con especificidad 0%, estos resultados se correlacionan a los estudios en que nos basamos difiriendo en el porcentaje de especificidad, pero

siempre coincidiendo que esta es baja. (5)(11)(4)(14)(18). De otro lado los valores predictivos muestran un valor predictivo negativo de 100% que igualmente coincide con la literatura revisada y al igual que estos, concluimos que para nuestro tipo de pacientes (neutropenia de alto riesgo de complicaciones infecciosas), esta prueba es de importancia muy grande.

Finalmente, el **Cuadro y Gráfico 11** muestran la estancia hospitalaria de los niños según el tipo de quimioterapia recibida y el monitoreo de PCR. Los esquemas quimioterapicos moderados/intensos que ameritan hospitalización (que son el motivo del presente estudio) se han consolidado en 6 grandes grupos: Inducción, Consolidación, Intensificación, Re-inducción, Intensos, Muy intensos y Otros. Dentro de estos, en específico (inducción IB dentro de la inducción e Intensificación suelen iniciarse en forma ambulatoria (fuera de hospitalización) por lo que las estancias hospitalarias están mas en relación a disponibilidad de camas y otros factores por lo que no se han considerado. Por tanto en el caso de la Inducción IA, la estancia hospitalización duró entre 34.9 días a 38.7 días según haya o no monitorización de PCR; en las terapias de consolidación entre 19.2 y 23.5 días, en las de re inducción de 26.5 días a 30.5 días, y en las terapias intensas de 25.3 a 28.3 días según haya o no monitoreo de PCR. En terapias muy intensas, en las que no se monitoreó la PCR duró 32.6 días y en otras terapias, también sin monitoreo de PCR duró 17 días.

Si bien dados los múltiples esquemas quimioterapicos que difieren desde 4 hasta mas de 30 días no nos permiten agrupar y encontrar una razón estadística, la diferencia promedio aproximada de 3.7 días en términos generales es de gran importancia tanto para los pacientes en el aspecto emocional y psicológico que genera una hospitalización menos prolongada(6), como para los centros hospitalarios en que definitivamente redunde en rendimiento de camas y costos en general lo cual, para nuestra realidad resulta un punto álgido en el que como profesionales de la salud debemos aportar.

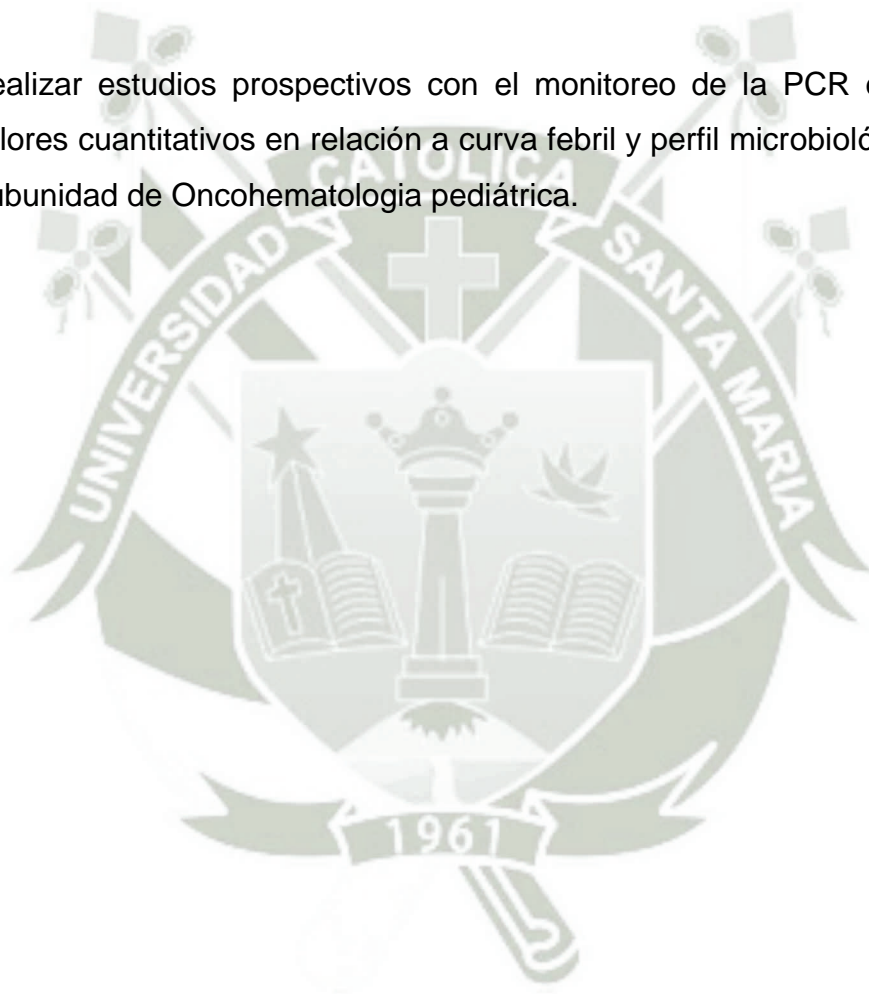


## CONCLUSIONES

- Primera.** La frecuencia de neutropenia febril fue de 55.02% de episodios de hospitalización en pacientes pediátricos con LLA atendidos en la subunidad de Hematología Pediátrica del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguín Escobedo de Arequipa.
- Segunda.** La etiología de los cuadros infecciosos en pacientes pediátricos con LLA y con neutropenia febril atendidos en la Subunidad de Hematología Pediátrica del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguín Escobedo de Arequipa fueron la neumonía intrahospitalaria (38%), la enfermedad diarreica aguda (29%), la bronquitis (21%) y la mucositis (15%).
- Tercera.** La Proteína C Reactiva tiene una sensibilidad de 100%, una especificidad de 0% y un valor predictivo positivo de 97% en el diagnóstico de infección en pacientes pediátricos con LLA y con neutropenia atendidos en la Subunidad de Hematología Pediátrica del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguín Escobedo de Arequipa.

## SUGERENCIAS

- 1) Protocolizar el uso de la monitorización de la PCR cuantitativa como criterio laboratorial para anticiparnos al primer evento febril durante el periodo de neutropenia postquimioterapia y permita optimizar el uso precoz de antibióticos en los pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda.
- 2) Realizar estudios prospectivos con el monitoreo de la PCR evaluando valores cuantitativos en relación a curva febril y perfil microbiológico de la Subunidad de Oncohematología pediátrica.



## BIBLIOGRAFÍA

- 1) Torres HA, Bodey GP, Rolston KVI, Kantarjian HM, Raad II, Kontoyiannis DP. Infections in Patients with Aplastic Anemia: Experience at a Tertiary Care Cancer Center. *Cancer* 2003 Jul 1;98(1):86-93.
- 2) Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KV, Shenep JL, Young LS. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2002 Mar 15;34(6):730-51.
- 3) Rovira M, Carreras E, Sierra J, Urbano-Ispizua A. Protocolo terapéutico empírico de la fiebre en el paciente neutropénico. *Medicine* 1998; 7: 3859-3860.
- 4) Paganini H et al. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer: Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Rev. chil. infectol*. 2011, 28 (suppl.1): 10-38.
- 5) Santolaya M E, Rabagliati R, Bidart T, Payá E, Guzmán AM, Morales R. Consenso de manejo racional del paciente con cáncer neutropenia y fiebre. *Rev Chil Infect* 2005; 22: S79-S111.
- 6) Viscoli C, Castagnola E. Treatment of febrile neutropenia: what is new? *Curr Opin Infect Dis*. 2002 Aug;15(4):377-82.
- 7) 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*. Feb 15 2011;52(4):427-31.
- 8) Krell D, Jones AL. Impact of effective prevention and management of febrile neutropenia. *Br J Cancer*. Sep 2009;101 Suppl 1:S23-6.
- 9) Sanz Alonso Miguel, Carreras I Pons Enric. Manual Practico de Hematología Clínica 4ta edición 2011.227

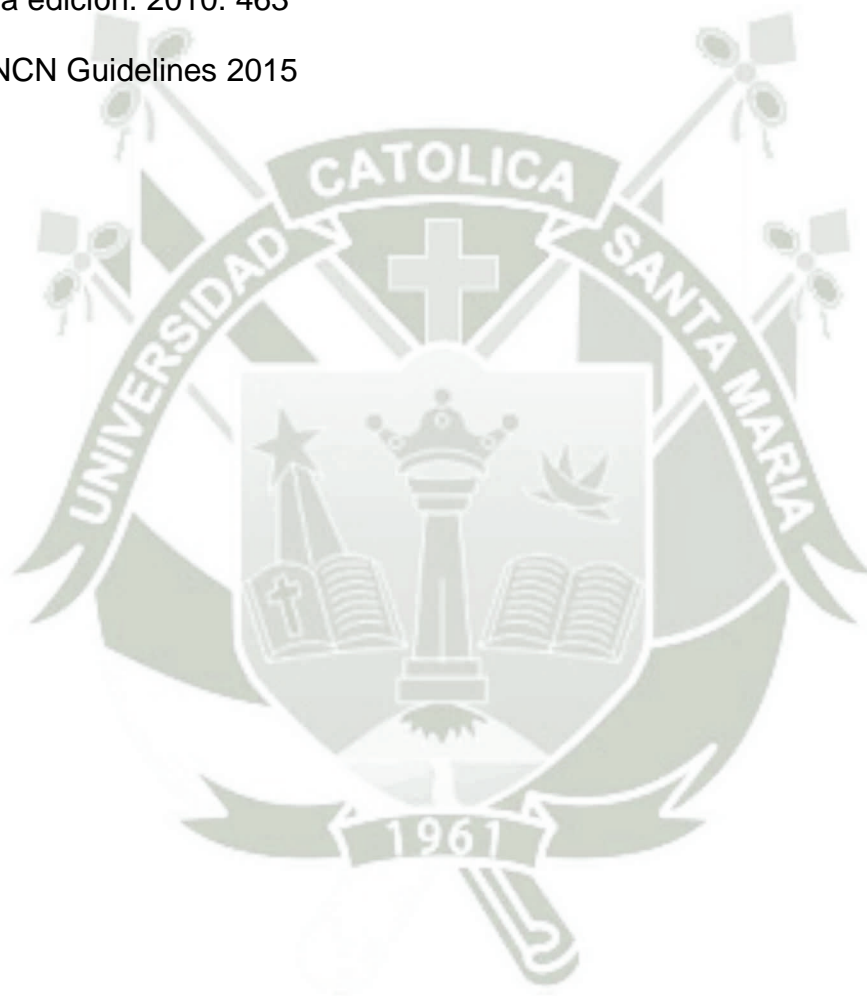
- 10) Paya E et al. Agentes causantes de infecciones del torrente circulatorio en niños con cáncer, en seis hospitales de Santiago (2004-2009). Rev. méd. Chile 2012, vol.29, n.2: pp. 156-162.
- 11) Cullen M, Baijal S. Prevention of febrile neutropenia: use of prophylactic antibiotics. Br J Cancer. Sep 2009;101 Suppl 1:S11-4.
- 12) Guía de práctica clínica Leucemia Linfática Aguda del adulto y del niño. Primera revisión. Agosto 2012
- 13) William F, Owen, Edmund G. Lowrie. C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. Kidney International 1998; 54: 627 – 636.
- 14) Abbas Abul, Lichtman A, Pillai S. Inmunología Celular y Molecular. 2008; Sexta edición: 501.
- 15) Gabay C, Kushner I: Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Med 1999; 340:448-454.
- 16) Rivas Chavez M. Aplicación del Escore MASCC en la Determinación del Riesgo de los Pacientes Neutropénicos Febriles. Servicio de Hematología, Hospital Nacional Carlos A. Segúin Escobedo, Arequipa 2007. Tesis para optar el título de segunda especialidad en hematología. Facultad de Medicina de la Universidad Católica de Santa María, 2008
- 17) Manrique Ticona Z. Frecuencia de crecimiento bacteriano en sangre de pacientes hematológicos con neutropenia febril. Hospital Nacional Carlos Segúin Escobedo Arequipa Julio 2010 - Junio 2011. Tesis para optar el título de segunda especialidad en hematología. Facultad de Medicina de la Universidad Católica de Santa María, 2011.
- 18) Hinojosa-Andia L, Del Carpio-Jayo D. Bacteriemia asociada a neutropenia febril en pacientes hemato-oncológicos, su espectro bacteriano y patrón de susceptibilidad antibiótica. Rev Med Hered. 2014, 25(1):22-29 .
- 19) Aznar-Oroval E, Sánchez-Yepes M, Lorente-Alegre P y cols. Valor diagnóstico de la procalcitonina, la interleucina 8, la interleucina 6 y la

proteína C reactiva en la detección de bacteriemia y fungemia en pacientes con cáncer. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 2010; 28 (5): 273–277

20) Tudela P, Prat C, Lacoma A, Mòdol JM y cols. Biomarcadores para la predicción en urgencias de infección bacteriana, bacteriemia y gravedad. *Emergencias* 2012;24:348-356.

21) Rodak, F. Bernadette. *HEmatología: fundamentos y aplicaciones clínicas*. 2da edición. 2010. 463

22) NNCN Guidelines 2015



## ANEXOS



### Anexo 1

#### Ficha de recolección de datos

Ficha n° \_\_\_\_\_

Iniciales: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ años

Sexo: Varón  Mujer

Debut de enfermedad: \_\_\_\_\_

Estado de la enfermedad:

Activa  Remisión parcial  Remisión completa

HOSPITALIZACION N:

Fecha:

Diagnostico inicial:

Dosaje de PCR al inicio de neutropenia: SI  NO

Durante monitoreo de valor PCR:  $\geq 0.5$  mg/L   $< 0.5$  mg/L

Hubo intervención antibiótica?: Si  No

Desarrollo de NEUTROPENIA FEBRIL? SI  No

Diagnóstico de cuadro infeccioso:

Con cuadro infeccioso  Sin cuadro infeccioso

Tipo de germen identificado: \_\_\_\_\_

Tratamiento empleado:

Respuesta al tratamiento:

Duración de cuadro febril:  $< 72$ h  72h y  $< 120$ h (5d)   $> 120$ h (5d)

Diagnostico final:

Observaciones: .....

.....

.....

.....

## Anexo 2

### PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

#### I. PREÁMBULO

Se define **Neutropenia Febril (NF)** como una temperatura corporal aislada de 38,3°C en una ocasión, o dos tomas separadas por al menos de 1 hora de 38 °C en un paciente con recuento de neutrófilos igual o menor a 500/ $\mu$ L o menos de 1000/ $\mu$ L pero con descenso previsible a menos de 500/ $\mu$ L en las 24 o 48 horas siguientes.

Los pacientes con neoplasias hematológicas y, en especial los pacientes con **Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)** son una población susceptible a complicaciones infecciosas en el periodo de neutropenia post-Quimioterapia dado que por definición, desarrollaran **Neutropenia Febril de Alto Riesgo** con el subsecuente incremento de la morbi-mortalidad. El diagnóstico precoz de los procesos infecciosos por tanto, es muy importante para el inicio de tratamiento.

El tratamiento de la Neutropenia Febril esta bastante bien estudiada y protocolizada en guías de manejo internacionales, en las que se menciona que la efectividad del uso de la misma depende de su inicio precoz incluso dentro de la primera hora post episodio febril.

El compromiso del sistema hematológico en este grupo de pacientes no permite basarse en la alteración del Hemograma para el diagnóstico de infección haciéndose necesario entonces contar con una prueba de laboratorio accesible, sensible y confiable que permita el diagnóstico de infección pero sobretodo que permita anticiparnos al episodio febril.

**La proteína C reactiva (PCR)** dentro de los reactantes de fase aguda, ha demostrado una alta correlación con la presencia de infección bacteriana. Aumenta a partir de las 8 horas de comenzada la infección y alcanza su máximo entre las 24 y 48 horas del comienzo de la misma. Una cifra mayor a 0.5 mg/L es un predictor significativo de infección bacteriana invasora.

En la experiencia propia el paciente hematológico; en otros escenarios, es monitorizado en forma rutinaria (cada 24 horas) con marcadores de inflamación e infección como la Proteína C Reactiva, Antigenemia bacteriana en orina y Procalcitonina, debido a que en el paciente neutropenico puede no documentarse una infección hasta en un 80% según lo descrito en las Guías de manejo de Neutropenia febril (IDSA 2010).

En nuestro hospital contamos con el dosaje cuantitativo de la PCR, lo que nos ha permitido realizar dicho monitoreo desde el inicio de Neutropenia de los pacientes con diagnostico de LLA en la Subunidad de Oncohematología Pediátrica desde su creación. (Marzo 2012)

Se revisaran las historias clínicas de pacientes pediátricos con diagnostico de LLA en el periodo Marzo 2012 hasta Julio 2014. Se estudiaran todas las hospitalizaciones de cada uno de los pacientes y se seleccionaran aquellas que cumplieron los criterios determinados.

Se evaluara en la evolución de cada hospitalización la aparición de curva febril, según lo cual se definirán dos grupos: aquellos que desarrollaron finalmente fiebre frente aquellos que no desarrollaron fiebre.

Cada grupo se separara en dos subgrupos según la realización del monitoreo de PCR. Aquellos en los que se realizo el monitoreo de PCR (dosaje cuantitativo de PCR cada 48 horas, considerándose monitoreo positivo cuando se obtuvo un valor  $>$  de 0.5 g/dl luego de haber tenido dosajes previos de PCR en valores normales y, monitoreo negativo cuando dichos valores permanecieron  $\leq$  0.5g/dl durante toda la hospitalización) frente a los que se realizo el procedimiento pero no según lo descrito y/o que apareciera fiebre cuando el PCR previo fue negativo en cuyo caso se ha considerado que no se realizo el procedimiento. Si durante el monitoreo aparecía un dosaje positivo, se iniciaba antibioticoterapia en forma precoz a pesar incluso de que el paciente permaneciera afebril. Si el monitoreo permaneció negativo no recibieron tratamiento antibiótico a menos que por algún criterio clínico o microbiológico lo ameritara o si finalmente desarrollaban fiebre. En los que no se realizo el monitoreo de PCR el tratamiento antibiótico se inicio luego del primer episodio febril. El manejo

antibiótico luego de primer episodio febril en cualquier caso se hizo según las Guías clínicas de Neutropenia febril.

En ambos subgrupos (monitoreo de PCR y no monitoreo de PCR) se compara duración de la curva febril (en el grupo que había desarrollado fiebre), uso de antibióticos, diagnóstico de egreso y estancia hospitalaria

El motivo del presente proyecto es por lo tanto valorar la UTILIDAD PREDICTORA (incluso antes que un episodio febril) de la Proteína C Reactiva en el diagnóstico de infección en pacientes pediátricos con neutropenia asociada al tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda que es uno de los cuadros más frecuentes atendidos por la Subunidad de Hematología Pediátrica, lo que permitirá contar con un examen confiable para orientar el tratamiento antibiótico en un grupo creciente de pacientes que requerirán manejo especializado.

## II. PLANTEAMIENTO TEORICO

### 1. Problema de investigación

#### 1.1. Enunciado del Problema

¿Cuál es la utilidad PREDICTORA de la Proteína C Reactiva en el diagnóstico PRECOZ de infección en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda y Neutropenia en la Subunidad de Oncohematología Pediátrica del Hospital Nacional Carlos Alberto Segura Escobedo Arequipa 2012 - 2014?

#### 1.2. Descripción del Problema

##### a) Área del conocimiento

- Área general : Ciencias de la Salud.
- Área específica: Medicina Humana.
- Especialidad : Hematología.
- Línea : Neutropenia post quimioterapia

**b) Operacionalización de Variables**

Variable	Indicador	Unidad / Categoría	Escala
<b><i>V. dependiente</i></b>			
<b>Nivel de Proteína C Reactiva</b>	<b>Determinación cuantitativa</b>	<b>≥ 0.5 mg/L: Positivo &lt; 0.5 mg/L: Negativo</b>	<b>Nominal</b>
<b><i>V. Independiente</i></b>			
<b>Fiebre</b>	<b>Determinación cuantitativa</b>	<b>&gt;38 C durante 1h o &gt;38.3</b>	<b>Nominal</b>
<b>Diagnóstico de infección</b>	<b>Criterios clínicos y laboratoriales</b>	<b>Con cuadro infeccioso / Sin cuadro infeccioso</b>	<b>Nominal</b>
<b>Uso de antibióticos</b>	<b>Indicación</b>	<b>Si/No</b>	<b>Nominal</b>
<b>Estancia hospitalaria</b>	<b>Fecha de ingreso</b>	<b>Días</b>	
<b><i>V. intervinientes</i></b>			
<b>Sexo</b>	<b>Caracteres Sexuales</b>	<b>Masculino, Femenino</b>	<b>Nominal</b>

**c) Interrogantes básicas**

- 1) ¿Cuál es la frecuencia de neutropenia febril en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda atendidos en la Subunidad de Hematología Pediátrica del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo de Arequipa, en el periodo 2012 - 2014?
- 2) ¿Cuál es la etiología más frecuente de cuadros infecciosos en pacientes pediátricos con LLA y con neutropenia febril y no febril atendidos en la Subunidad de Hematología Pediátrica del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo de Arequipa, en el periodo 2012 - 2014?

3) ¿Cuál es la utilidad predictora del monitoreo de la proteína C reactiva en el diagnóstico precoz de infección en pacientes pediátricos con LLA y con neutropenia atendidos en la Subunidad de Hematología Pediátrica del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo de Arequipa, en el periodo 2012 - 2014?

d) **Tipo de investigación:** Se trata de un estudio de documental.

e) **Nivel de investigación:** Es un estudio observacional, retrospectivo y transversal.

### 1.3. Justificación del problema

El presente estudio está dirigido a establecer la utilidad predictora de la monitorización de Proteína C Reactiva en el diagnóstico de infecciones en pacientes pediátricos con LLA y con neutropenia en la Subunidad de Oncohematología Pediátrica del Hospital Nacional Carlos Seguin Escobedo Arequipa.

No hemos encontrado en nuestro medio estudios que investiguen a las proteínas de fase aguda como indicador de infección en pacientes con neutropenia, lo que hace a nuestro estudio **original**.

Tiene **relevancia científica**, ya que un proceso infeccioso debe producir una respuesta inflamatoria modificada que se manifiesta con elevación de proteínas de fase aguda por tanto pueden predecir un episodio febril, lo que redonda en su **relevancia práctica** ya que permitirá contar con una prueba laboratorial cuantitativa para el diagnóstico de infecciones en un grupo especial de pacientes. Tiene **relevancia social** ya que permitirá un manejo más apropiado de un grupo creciente de pacientes con uso racional de antibióticos de amplio espectro, disminuyendo

costos para el hospital y disminuyendo la probabilidad de resistencia antimicrobiana hacia la comunidad.

El estudio es **contemporáneo** ya que la neutropenia febril es una complicación cada vez más frecuente en enfermedades neoplásicas hematológicas, que se han incrementado en los últimos años.

El estudio es **factible** de realizar por su diseño retrospectivo en el que se cuenta con pacientes en los que se ha realizado la determinación de proteína C reactiva de manera rutinaria.

Además de satisfacer la **motivación personal** de realizar un estudio en el campo de la hematología, lograremos una importante **contribución académica** al campo de la medicina, y por el desarrollo del proyecto en el área de postgrado, cumplimos con las **políticas de investigación** de la Universidad en esta etapa importante del desarrollo profesional.



## 2. MARCO CONCEPTUAL

### 2.1. Neutropenia febril: Concepto

Se define neutropenia como un conteo absoluto de neutrófilos  $< 1000/\text{ml}$ , siendo  $\leq 500/\text{mL}$  de alto riesgo para el desarrollo de infecciones. La mayor posibilidad de infección se presenta en aquellos con neutropenia severa o profunda, definida como el conteo absoluto de neutrófilos  $\leq 100/\text{ml}$ . Su duración también es otro factor importante asociado con el riesgo de infecciones severas en inmunocomprometidos. Por otro lado, se define fiebre como la temperatura oral  $>38,3^{\circ}\text{C}$  en ausencia de causas ambientales obvias; o  $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$  por al menos una hora. Entre el 30-60% de pacientes neutropénicos que presentan fiebre, se les detecta una infección establecida u oculta. Así, la fiebre es la principal y, algunas veces, la única manifestación de infecciones severas en estos pacientes

Numerosos patrones de fiebre han sido asociados con varias enfermedades infecciosas y no infecciosas, pero no existen patrones patognomónicos ni tampoco algún grado de fiebre claramente asociado con infecciones específicas en pacientes inmunocomprometidos. Además, quienes están profundamente inmunocomprometidos pueden, aunque rara vez, estar afebriles y presentar infecciones locales serias o sistémicas. La fiebre también puede estar suprimida o disminuida por agentes inmunosupresores que sean parte del régimen terapéutico, especialmente los esteroides suprarrenales y drogas antiinflamatorias no esteroideas. Sin embargo, los pacientes con infección usualmente tienen fiebre a pesar del uso de éstos agentes. Una de las decisiones más importantes con respecto al paciente inmunocomprometido es determinar si la fiebre requiere una evaluación urgente con rápida instauración de terapia antimicrobiana empírica.

En general, el manejo de la neutropenia febril ha mejorado dramáticamente la sobrevivencia de estos pacientes, con una mortalidad atribuible a infecciones bacterianas, de 90% en la década de los sesentas a menos del 10% en los noventas.

## 2.2. Evaluación del paciente con neutropenia febril

La evaluación inicial del paciente neutropénico febril debe empezar con un buen interrogatorio, para obtener información sobre el estado del cáncer subyacente, así como la naturaleza, ciclo y curso de quimioterapia recibida. Además, es de gran importancia establecer si el paciente está recibiendo, profiláctica o empíricamente, antibióticos, esteroides suprarrenales, agentes inmunosupresores (p. ej., ciclosporina, tacrolimus), factores estimulantes de colonia (p. ej., G-CSF, GM-CSF). También, es conveniente investigar sobre antecedentes de alergias a drogas, previos procesos infecciosos y comorbilidad con enfermedades que pueden aumentar el riesgo de infecciones severas (p. ej., diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica). Es preciso un cuidadoso examen físico con particular atención en áreas que pudiesen ocultar la infección, como la cavidad oral, faringe, esófago, pulmón, región perineal incluyendo el ano, piel, sitios de aspiración de médula ósea, ojo (fondo de ojo), sitios de venopunción, catéteres, y tejido periungueal. También, debe considerarse la presencia de infecciones concurrentes en otros pacientes hospitalizados en la misma área.

## 2.3. Evaluación laboratorial

- **Hemograma completo con fórmula leucocitaria:** Un recuento absoluto de neutrófilos  $< 500 \text{ céls/mm}^3$ , recuento absoluto de monocitos (RAM)  $< 100 \text{ céls/mm}^3$ , al igual que un recuento de plaquetas  $< 50.000 \text{ céls/mm}^3$  son signos predictores de riesgo de infección y muerte. Estos parámetros se deben controlar al inicio y luego cada uno o dos días, según la condición y evolución del paciente.
- **Pruebas de función renal:** Los pacientes con antecedente de falla renal o aquellos que recibirán fármacos potencialmente nefrotóxicos deberán ser evaluados en su función renal con la solicitud de uremia, creatinina y electrolitos en sangre. Estos se repetirán de acuerdo a los resultados y evolución clínica del niño.

- **Pruebas de función hepática:** Se deberán solicitar en aquellos pacientes con compromiso sistémico o de alto riesgo.
- **Proteína C reactiva (PCR) cuantitativa sérica:** Se ha demostrado que su elevación se correlaciona con la presencia de infección bacteriana. Aumenta a partir de las 8 horas de comenzada la infección y alcanza su máximo entre las 24 y 48 horas del comienzo de la misma. Una cifra mayor a 90 mg/L es un predictor significativo de infección bacteriana invasora.
- **Procalcitonina y citoquinas:** Son marcadores sensibles para la predicción precoz de sepsis en niños con NF. Su elevación es precoz y permite la detección rápida de la infección sistémica. En la actualidad son técnicas que no se encuentran disponibles en todos los centros de atención de niños oncológico.
- **Hemocultivos:** En todos los niños con NF se recomienda tomar una serie de al menos dos hemocultivos periféricos, de punciones diferentes, separados cada uno de ellos por 20 minutos, y una serie de hemocultivos a través de cada lumen del CVC, en aquellos pacientes que lo tienen. La cantidad de sangre a extraer deberá ser proporcional a la cantidad de medio de cultivo del frasco, siendo en general aceptable una dilución de 1/5 a 1/10. El volumen recomendado en niños es entre 2 y 5 ml; en adolescentes es de 10 ml, similar al recomendado en adultos.

Debe tomarse al menos dos muestras de hemocultivos para bacterias y hongos en todos los pacientes. Si el paciente tiene un catéter endovenoso, al menos una muestra debe ser tomada a través del catéter y otra de sangre periférica. Para pacientes con catéteres multilumen, debe obtenerse un cultivo de cada lumen, identificándolo claramente en el frasco del cultivo. La detección de bacteremia se logra solamente entre el 19-40% de los pacientes neutropénicos febriles. El examen simple de orina puede ser de utilidad, pero debido a la ausencia de granulocitos, el examen microscópico de la orina puede ser normal en presencia de infección del tracto urinario. El

urocultivo está indicado si el paciente presenta síntomas o signos de infección, catéter urinario o uroanálisis anormal.

- **Cultivo de catéter venoso central:** Si el catéter fue extraído del paciente, se recomienda utilizar la técnica de Cleri modificado por Brun-Buisson et al<sup>49</sup>. Se extrae el dispositivo en forma séptica, se corta su punta y envía al laboratorio. Se hace pasar 1 ml de agua destilada estéril por el lumen del catéter y luego se somete a vórtex durante 1 minuto. Se siembra 1 ml de esta suspensión en una placa de agar sangre de cordero al 5% y se incuba durante 5 días. Se considera significativo un desarrollo mayor de 1.000 ufc/ml. Para el diagnóstico de bacteriemia asociada a CVC presenta una sensibilidad de 97,5% y una especificidad de 88%. Este procedimiento permite recuperar microorganismos de las superficies externa e interna del catéter.
- **Orina completa y urocultivo:** Sólo 10% de los pacientes con un RAN < 100 céls/mm<sup>3</sup> en sangre periférica presentará piuria, por lo que puede haber infección del tracto urinario, con recuentos de bacterias significativos en orina, en niños que no presentan piuria. No se recomienda la cateterización de la vía urinaria en los niños inmunocomprometidos por el riesgo de bacteriemia relacionada al procedimiento.
- **Otros cultivos**  
*Coprocultivo:* Deberá tomarse una muestra en todos los pacientes que presenten diarrea o signos de enteritis. Se recomienda la realización del test para la búsqueda de toxina A y B de *Clostridium difficile* en casos con diarrea.
- **Rx de tórax.** La mayoría de los pacientes con neutropenia febril presentan radiografía de tórax normal. No obstante, la realización de una radiografía de tórax es conveniente aún en ausencia de síntomas respiratorios, pues sirve como línea de base para comparar con próximos estudios radiológicos.

- **Otros exámenes:** El examen de líquido cefalorraquídeo no es recomendado como un procedimiento de rutina, pero puede ser considerado si la infección del sistema nervioso central es sospechada, recordando que la inflamación meníngea y la pleocitosis pueden estar ausentes en pacientes neutropénicos con meningitis. Adicionalmente, la hematología completa, pruebas de funcionalismo hepático y renal deben ser obtenidos como parte del plan de cuidado y vigilancia de toxicidad por drogas. En presencia de diarrea, las heces deben ser examinadas para toxinas de *C. difficile* y enteropatógenos. Es importante mencionar, que los fluidos o sitios accesibles con infección potencial deben ser aspirados o biopsiados si es posible, aplicándose a las muestras obtenidas coloraciones específicas para bacterias, microbacterias y hongos.

#### **2.4. Inflamación y reacción de fase aguda**

La inflamación se define como una reacción compleja producida en el tejido vascularizado ante una infección, la exposición a una toxina o una lesión tisular, que supone la acumulación extravascular de proteínas plasmáticas y leucocitos. Aunque cumple una función protectora para atajar las infecciones y fomentar la reparación del tejido, puede provocar un daño tisular y una enfermedad .

La reacción de fase aguda es un complejo fisiopatológico mayor que acompaña a la inflamación y está asociada con el incremento de la actividad de citoquinas proinflamatorias. Si la inflamación es persistente y crónica, puede llevar a consecuencias adversas como inapetencia, incremento de la depleción proteica en el tejido muscular esquelético y en otros tejidos, depleción de grasa y músculos, hipercatabolismo, daño endotelial y aterosclerosis.

El diagnóstico bioquímico de inflamación se puede establecer con la elevación de mediadores inflamatorios (IL 1, 4 y 6; y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-  $\alpha$ ), o determinadas proteínas denominadas “reactantes de fase aguda”; el incremento de estas proteínas sintetizadas en el hígado y regulado por varias citoquinas principalmente por IL 6. Dentro de ellas se

encuentra los reactantes positivos de fase aguda como la Proteína C reactiva o la ferritina, que se elevan durante un episodio agudo de inflamación y también los reactantes negativos como albumina o transferrina que disminuyen durante un proceso inflamatorio. Muchos reactantes negativos de fase aguda son también tradicionalmente conocidos como marcadores nutricionales porque disminuyen cuando declina el estado de nutrición. Por eso, no es claro si estos marcadores tienen especificidad por alguna de estas dos condiciones.

**Tabla 1:** Reactantes de fase aguda: Marcadores de Inflamación en Pacientes con Insuficiencia renal

Reactantes positivos de fase aguda	Reactantes negativos de fase aguda
Citoquinas Pro inflamatorias	Marcadores Nutricionales
IL – 6	Albumina
TNF – $\alpha$ (cacheectin)	Transferrina
Otras interleuquinas (IL - 1 $\beta$ , etc.)	Pre albumina
Otros Reactantes Positivos de Fase Aguda	Colesterol
Proteína C Reactiva	Otros Reactantes Negativos de Fase Aguda
Amiloide A sérico	Histidina – Glicoproteína
Ferritina	
Fibrinógeno	
Haptoglobina	

## 2.5. Proteína C Reactiva

La proteína C reactiva, llamada así por su capacidad de precipitar el cuerpo C polisacárido de *Streptococo pneumoniae*, fue la primera proteína de fase aguda en ser descrita y un marcador sistémico sensible de inflamación y daño tisular. En adultos jóvenes sanos, la concentración media de PCR es de 0,8mg/l, el 90 percentil es 3.0mg/l, y el 99 percentil es de 10 mg/L; después de un estímulo (Daño tisular, infección, Inflamación o

neoplasias malignas) puede producir aumento en el nivel de PCR desde 50 ug/l a mas de 500 mg/L.

La proteína C reactiva es producida exclusivamente en hepatocitos y regulada por IL – 6. Su tiempo de vida media es de aproximadamente 19 horas y es constante bajo toda condición de buena salud o enfermedad, así que la determinación única de la concentración de PCR circulante nos da a conocer su rango de síntesis, lo cual refleja directamente la intensidad del proceso patológico que estimula la producción de PCR26. Cuando el estímulo que incrementa la producción de PCR cesa; la concentración circulante de PCR cae rápidamente. Además el nivel de PCR tiene a aumentar con la edad, probablemente por patologías subclínicas.

**Tabla 2:** Proteina C Reactiva en respuesta a enfermedades

Mayor producción de PCR	
Infecciones	Bacterias Sistémicos/Severa Hongos Micobacterias Virus
Complicaciones alérgicas de infecciones	Fiebre reumática Eritema nodoso
Enfermedades Inflamatorias	Artritis reumatoide Artritis juvenil crónica Espondilitis anquilosante Artritis psoriatica Vasculitis Sistémicas Polimialgia reumática Enfermedad de Reiter Enfermedad de Crohn Fiebre Familiar mediterránea
Necrosis	Infarto de miocardio Pancreatitis aguda
Trauma	Cirugía

	Quemaduras
	Fracturas
Malignidad	Linfoma
	Carcinoma
	Sarcoma
<b>Tabla 2:</b> Proteína C Reactiva en respuesta a enfermedades	
Modesta o ausencia de producción de PCR	
	Lupus eritematoso sistémico
	Esclerodermia
	Dermatomiositis
	Colitis ulcerativa
	Leucemia

En la mayoría, pero no en todas las enfermedades (Tabla 2), el dosaje de PCR refleja la inflamación en curso y/o el daño tisular mucho más acertado que otros parámetros de laboratorio de respuesta en fase aguda como la viscosidad del plasma o la velocidad de sedimentación eritrocitaria. Es importante, que el nivel de PCR no se ve afectado la alimentación ni sufre variaciones durante el día. El dosaje de la concentración de PCR contribuye importantemente al a) screening de enfermedades orgánicas, b) monitorear la respuesta al tratamiento de inflamación e infección y c) detección de intercurrentes infecciones en individuos inmunocomprometidos, y en pocas enfermedades caracterizado por la modesta o ausencia de elevación de esta proteína.

### 3. ANALISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

#### *A nivel local*

##### 3.1. **Autores:** Rivas Chavez M.

**Título:** Aplicación del Escore MASCC en la Determinación del Riesgo de los Pacientes Neutropénicos Febriles. Servicio de Hematología, Hospital Nacional Carlos A. Segúin Escobedo, Arequipa 2007

**Fuente:** Tesis para optar el título de segunda especialidad en hematología. Facultad de Medicina de la Universidad Católica de Santa María, 2008

**Resumen:** Se evaluaron 50 pacientes neutropénicos febriles post quimioterapia hospitalizados en el servicio de Hematología del Hospital Nacional Carlos A. Segúin Escobedo durante el 2007. El 84% de pacientes fueron varones, y el 16% mujeres. La edad promedio de afectación de varones fue de 38,6 años, y en las mujeres fue de 45,3 años ( $p > 0,05$ ). La enfermedad de fondo asociada a la neutropenia febril fue leucemia linfocítica aguda, el 20% de casos a leucemia No Hodgkin, 16% a leucemia mieloide aguda, y un caso de cada uno de los siguientes: linfoma linfoblástico, linfoma de Hodgkin y leucemia bifenotípica. Se presentó una neutropenia de grado 4 en 76% de casos, grado 3 en 16% y Grado 1 en 8%; la neutropenia se inició en promedio a los  $8,52 \pm 3,6$  días post QT (2-17 días). En cuanto a la fiebre fue de grado 2 en 72% y grado 1 en 24% de pacientes y se inició en promedio a los  $9,84 \pm 3,5$  días post QT (3-17 días). Hubo leucopenia de grado 4 en 62% y grado 3 en 38% de casos, anemia de grado 1 (40%) y grado 2 (42%), y plaquetopenia en grado 3 predominantemente (32%). El foco infeccioso relacionado al episodio de neutropenia no llegó a establecerse en 72% de pacientes, y en 14% fueron cuadros respiratorios, en 4% por foco abdominal, y otros focos en menos frecuencia. Además se realizaron estudios auxiliares para establecer el foco infeccioso. En 48 de los 50 pacientes se realizó radiografía de tórax de acuerdo a la sospecha; de ellos el 79,17% dio resultados normales, y en 8,33% de pacientes hubo derrame pleural e infiltrado bronconeumónico, con un

caso de infiltrado lobar y uno de neumonía intersticial. Se realizó ecografía en 39 pacientes, dando negativo en 89,74%; sólo en un caso se identificó un probable absceso parotídeo. En 28% de pacientes se realizó una tomografía, identificando derrame pleural en 21,43% de casos, un caso de absceso pulmonar, en un caso se confirmó una neumonía basal, en otro un empiema pleural, y en uno la presencia de metástasis pulmonares. La valoración del score MASCC muestra que se catalogaron como con riesgo bajo el 82% de pacientes, y con riesgo alto 18% de pacientes.

### 3.2. **Autores:** Manrique Ticona Z.

**Título:** Frecuencia de crecimiento bacteriano en sangre de pacientes hematológicos con neutropenia febril. Hospital Nacional Carlos Segúin Escobedo Arequipa Julio 2010 - Junio 2011

**Fuente:** Tesis para optar el título de segunda especialidad en hematología. Facultad de Medicina de la Universidad Católica de Santa María, 2011.

**Resumen:** De los 44 casos identificados; el 56,82% fueron varones y 43,18% mujeres, con edad por debajo de los 10 años (73,63%); el 86,36% de casos se presentó en leucemia linfocítica aguda (LLA), con una neutropenia leve en 13,64%, moderada en 22,73% y severa en 63,64% de pacientes. Entre los gérmenes identificados, el 43,18% fueron gram positivos y 56,82% gram negativos. Entre los primeros predominó *S. epidermidis* (20,45%), y entre gram negativos, el más aislado fue *E. coli* (13,64%). Los perfiles de resistencia y sensibilidad antimicrobiana de los gérmenes que crecen en sangre de pacientes hematológicos con neutropenia febril fueron diversos e indican una resistencia variable a cefalosporinas, amikacina, ciprofloxacina y sulfas, con sensibilidad conservada ante vancomicina e imipenem principalmente.

### ***A nivel nacional***

3.3. **Autores:** Hinojosa-Andia L, Del Carpio-Jayo D.

**Título:** Bacteriemia asociada a neutropenia febril en pacientes hematológicos, su espectro bacteriano y patrón de susceptibilidad antibiótica.

**Fuente:** Rev Med Hered. 2014, 25(1):22-29 .

**Resumen:** Se revisaron datos microbiológicos de las historias clínicas de pacientes hematológicos, hospitalizados en el HNERM entre diciembre 2010 y marzo 2012; que habían presentado neutropenia febril y bacteriemia concurrente. La bacteriemia fue predominantemente por bacterias gram negativas (75,9%) y post consolidación de LMA con Ara-C por gram positivas (63,6%). La mortalidad de pacientes post reinducción con bacteriemia fue 75% y se asoció a *Klebsiella pneumoniae* BLEE+ en 31,2%. Se concluye que gérmenes gram negativos fueron la etiología más frecuente de bacteriemia en la población estudiada, particularmente en pacientes que recibieron quimioterapia de reinducción, donde se vio la mayor frecuencia de bacteriemia con mayor resistencia y asociados a mayor mortalidad. Posterior a quimioterapia de consolidación con Citarabina en altas dosis para LMA, resultó más frecuente la bacteriemia a gram positivos. Carbapenems y Amoxicilina/Clavulánico mostraron considerable menor resistencia que cefalosporinas y fluoroquinolonas.

### ***A nivel internacional***

3.4. **Autores:** Aznar-Oroval E, Sánchez-Yepes M, Lorente-Alegre P y cols.

**Título:** Valor diagnóstico de la procalcitonina, la interleucina 8, la interleucina 6 y la proteína C reactiva en la detección de bacteriemia y fungemia en pacientes con cáncer.

**Fuente:** Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 2010; 28 (5): 273–277

**Resumen:** Se midieron los valores de PCT, IL-8, IL-6 y PCR en 2 grupos de pacientes con cáncer que presentaron fiebre: el grupo con

bacteriemia verdadera y el grupo sin bacteriemia. Se estudiaron 79 síndromes febriles en 79 pacientes, 43 hombres y 36 mujeres. Cuarenta y cuatro pacientes pertenecían al grupo de bacteriemia verdadera. Se encontraron diferencias significativas al comparar los valores de PCT, IL-8 e IL-6 ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p = 0,002$ , respectivamente) entre los pacientes con bacteriemia verdadera y sin bacteriemia. Los resultados de la PCR no mostraron diferencias significativas entre los 2 grupos estudiados ( $p = 0,23$ ). El punto de corte para la PCT fue de 0,5 ng/ml y mostró la mejor especificidad (91,4%), con una sensibilidad del 59,1%. Se concluye que el marcador de infección que puede aportar más información en el diagnóstico de bacteriemia en pacientes con cáncer es la PCT.

3.5. **Autores:** Tudela P, Prat C, Lacoma A, Mòdol JM y cols.

**Título:** Biomarcadores para la predicción en urgencias de infección bacteriana, bacteriemia y gravedad.

**Fuente:** Emergencias 2012;24:348-356.

**Resumen:** Se incluyó a los pacientes atendidos en el SU en los que se tomaron muestras para hemocultivos, de quienes se registró: edad, sexo, índice de Charlson, leucocitosis, células en banda, neutropenia, resultados microbiológicos y niveles de PCR, PCT, pro ADM y neopterin. La existencia de gravedad se definió como un ingreso en la unidad de cuidados intensivos, fallecimiento o necesidad de cirugía urgente. Se incluyó a 412 pacientes, que fueron clasificados en cuatro grupos: (I) infecciones microbiológicamente documentadas (28,3%), (II) posible infección, sin documentación microbiológica (39,3%), (III) fiebre no aclarada (9,9%) y (IV): ausencia de enfermedad infecciosa (22,3%). Los hemocultivos fueron positivos en 53 casos (12,8%), y 34 casos fueron considerados graves (8,2%). Para la predicción de IB, las variables independientes fueron  $PCR \geq 70$  mg/L,  $PCT \geq 0,4$  ng/mL y presencia de bandas, aunque la precisión diagnóstica fue limitada. Para la predicción de bacteriemia, las variables independientes fueron  $PCT >$

1 ng/mL y proADM > 2 nmol/L, con valores predictivos negativos (VPN) del 94% y 93%, respectivamente. Para la predicción de la gravedad, las variables independientes fueron PCT > 1 ng/mL y proADM > 1,94 nmol/L, con VPN en torno al 96% para ambas.



## 4. Objetivos

### 4.1. General

Establecer la utilidad del monitoreo de la Proteína C reactiva como predictor de infección en pacientes pediátricos con LLA y con Neutropenia. Hospital Nacional Carlos Seguí Escobedo Arequipa.

### 4.2. Específicos.

- a. Conocer la frecuencia de neutropenia febril en pacientes pediátricos con LLA atendidos en la Subunidad de OncoHematología Pediatría del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo de Arequipa.
- b. Identificar la etiología del cuadro infeccioso en pacientes pediátricos con LLA y con neutropenia febril atendidos en la subunidad de Oncohematología pediátrica del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo de Arequipa.
- c. Establecer la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la Proteína C Reactiva.

## 5. Hipótesis

Es probable que la proteína C reactiva tenga una sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo para el diagnóstico de infección durante el periodo de neutropenia post quimioterapia en pacientes pediátricos con LLA y con neutropenia febril.

### III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

#### 1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación

**Técnicas:** En la presente investigación se aplicará la técnica de la revisión documentaria.

**Instrumentos:** Ficha de encuesta (Anexo 1).

**Materiales:**

- Fichas de investigación
- Material de escritorio
- Computadora personal con procesador de textos, bases de datos y software estadístico.

#### 2. Campo de verificación

**2.1. Ubicación espacial:** La presente investigación se realizará en la Subunidad de Hematología Pediátrica del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo EsSalud, Arequipa.

**2.2. Ubicación temporal:** El estudio se realizará en forma histórica 2012-2014.

**2.3. Unidades de estudio:** Historias clínicas de pacientes pediátricos con LLA y con diagnóstico de neutropenia febril.

**2.4. Población:** Todas las historias clínicas de pacientes pediátricos con LLA y con diagnóstico de neutropenia febril durante el periodo de estudio.

**Muestra:** No se considerará el cálculo de una muestra ya que se estudiará a todos los integrantes de la población que cumplan los criterios de selección.

**Criterios de selección:**

- **Criterios de Inclusión.-**
  - Pacientes menores de 14 años.
  - Con diagnóstico de LLA

- Cuyo motivo de hospitalización fuera Inicio/continuación de quimioterapia y que desarrollen neutropenia durante su hospitalización
- Afebril y sin antibioticoterapia previos a su admisión.
- Con determinación cuantitativa normal basal de PCR al inicio de neutropenia y monitorización de la misma (dosaje cuantitativo de PCR cada 48h) durante el periodo de neutropenia
- **Criterios de Exclusión.-**
  - Pacientes con episodio febril y/o algún criterio clínico de infección previo al ingreso.
  - Que el motivo de hospitalización sea neutropenia febril.
  - Pacientes que iniciaron antibioticoterapia por fiebre o cuadro infeccioso definido sin neutropenia
  - Pacientes con hepatopatía
  - Sin resultados de estudios o historias incompletas
  - cada 48h) durante el periodo de neutropenia

### **3. Estrategia de Recolección de datos**

#### **3.1. Organización**

Se revisaran las historias clínicas de pacientes pediátricos (menores de 14 años) con diagnóstico de LLA en el periodo Marzo 2012 (creación de la Unidad de Oncohematología Pediátrica) hasta Julio 2014. Se evaluaron todas las hospitalizaciones de cada uno de los pacientes y se seleccionaron aquellas que cumplieron los criterios determinados.

Se observara en la evolución de cada hospitalización la aparición de curva febril, según lo cual se definieron dos grupos: aquellos que desarrollaron finalmente fiebre frente aquellos que no desarrollaron fiebre.

En cada grupo se separaran aquellos en los que se realizo el monitoreo de PCR (dosaje cuantitativo de PCR cada 48 horas, considerándose monitoreo positivo cuando se obtuvo un valor  $>$  de 0.5 g/dl luego de haber tenido dosajes previos de PCR en valores normales y, monitoreo negativo cuando

dichos valores permanecieron  $\leq 0.5\text{g/dl}$  durante toda la hospitalización) frente a los que se realizó el procedimiento pero no según lo descrito y/o que apareciera fiebre cuando el PCR previo fue negativo en cuyo caso se ha considerado que no se realizó el procedimiento. Si durante el monitoreo aparecía un dosaje positivo, se iniciaba antibioticoterapia en forma precoz a pesar incluso de que el paciente permaneciera afebril. Si el monitoreo permaneció negativo no recibieron tratamiento antibiótico a menos que por algún criterio clínico o microbiológico lo ameritara o si finalmente desarrollaban fiebre. En los que no se realizó el monitoreo de PCR el tratamiento antibiótico se inició luego del primer episodio febril. El manejo antibiótico luego de primer episodio febril en cualquier caso se hizo según las guías clínicas de Neutropenia febril.

En ambos subgrupos (monitoreo de PCR y no monitoreo de PCR) se comparó la duración de la curva febril (en el grupo que había desarrollado fiebre), uso de antibióticos, diagnóstico de egreso y estancia hospitalaria. Los datos se registraron en una ficha de recolección de datos (Anexo 1).

### 3.2. Instrumento

El instrumento a utilizar consiste en una ficha de recolección de datos (Anexo 1) elaborada *ex profeso* para la presente investigación.

### 3.3. Recursos

- a) Humanos
  - Investigadora, tutor.
- b) Materiales
  - Fichas de investigación
  - Material de escritorio
  - Computadora personal con programas procesadores de texto, bases de datos y software estadístico.
- c) Financieros
  - Autofinanciado

### 3.4. Validación de los instrumentos

No se requiere por tratarse de una ficha de recolección de datos.

### 3.5. Criterios para manejo de resultados

#### a) Plan de Procesamiento

Los datos registrados en el Anexo 1 serán luego codificados y tabulados para su análisis e interpretación.

#### b) Plan de análisis

Se empleará estadística descriptiva con medidas de tendencia central (promedio) y de dispersión (rango, desviación estándar) para variables continuas; las variables categóricas se presentarán como proporciones. La comparación de variables categóricas entre grupos independientes (con y sin infección) se realizará con la prueba chi cuadrado para variables categóricas, y con la prueba t de Student para variables numéricas. Se determinarán los valores diagnósticos (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo) en tablas tetracóricas mediante el teorema de Bayes. Se empleará para el procesamiento de datos el programa estadístico SPSS v 20.0 para Windows.

#### IV. Cronograma de Trabajo

Actividades	Agosto 2014				Noviembre 2014				Marzo 2015			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
1. Elección del tema												
2. Revisión bibliográfica												
3. Aprobación del proyecto												
4. Ejecución												
5. Análisis e interpretación												
6. Informe final												

**Fecha de inicio:** 15 de Agosto 2014

**Fecha probable de término:** Abril 2015

