

ARTÍCULO ORIGINAL

## Correlación de la Procalcitonina Vs Hemocultivos en pacientes pediátricos neutropénicos febriles con sospecha de bacteriemia, Barranquilla periodo julio – diciembre de 2014

William Bárcenas<sup>1</sup>, Milton Guerra<sup>2</sup>, Katia Llanos<sup>3</sup>

<sup>1</sup>MD Pediatra. Universidad Metropolitana. Barranquilla, Colombia

<sup>2</sup>MD Pediatra hematólogo. Universidad Metropolitana. Barranquilla, Colombia

<sup>3</sup>Residente de Pediatría. Universidad Metropolitana. Barranquilla, Colombia

### Resumen

**Introducción:** La neutropenia febril (NF) es una entidad común en niños afectados con enfermedades oncohematológicas durante el manejo con quimioterapia.

**Objetivo:** Determinar la correlación de la procalcitonina vs hemocultivos en pacientes pediátricos neutropénicos febriles con sospecha de bacteriemia en Barranquilla.

**Materiales y métodos:** Estudio descriptivo ambispectivo, en pacientes menores de 18 años con patología hematoncológica y diagnóstico de neutropenia febril, en quienes se realizó al ingreso procalcitonina y hemocultivo; en la unidad hemato-oncológica del CARI Alta Complejidad, Instituto de trasplante de médula ósea de la Costa, Camino Adelita de Char y Clínica Bonnadona.

**Resultados:** Se mostró mayor frecuencia en el sexo masculino con un 60%; la media de la edad fue de  $6.8 \pm 3.0$  años; la leucemia linfoblástica aguda (LLA) fue la patología más involucrada con un 60%; el 50% presentó niveles de procalcitonina  $< 0.5$  ng/mL (normales); el 35% niveles entre  $0.5 - 2.0$  ng/mL (elevación leve) y 15% niveles entre  $2.1 - 5.0$  ng/mL (elevación moderada), de los 10 casos con reporte de Procalcitonina  $> 0.5$  ng/mL, se presentó diagnóstico de bacteriemia en 4.

**Conclusión:** Se evidenció que la procalcitonina tomando como punto de corte  $0.5$  ng/mL se correlaciona con el reporte de hemocultivo, presentado una sensibilidad del 100% con una especificidad del 62.5% como marcador precoz de bacteriemia.

**Palabras clave:** Procalcitonina, neutropenia, bacteriemia.

**Correlation of the Procalcitonin Vs blood cultures in febrile neutropenic pediatric patients with suspected bacteremia, Barranquilla period July - December 2014**

### Abstract

**Introduction:** Febrile neutropenia (NF) is a common entity in children affected with cancer diseases during management with chemotherapy.

**Objective:** Determine the correlation of procalcitonin vs blood cultures in febrile neutropenic pediatric patients with suspected bacteremia in Barranquilla.

**Materials and methods:** Ambispective descriptive study, in patients under 18 with hematooncológica pathology and diagnosis of febrile neutropenia, in whom it was performed at admission procalcitonin and blood cultur; in hemato-oncological unit CARI Alta Complejidad, Instituto de trasplante de medula ósea de la Costa, Camino Adelita de Char and Clínica Bonnadona.

**Results:** Most often in males was 60%; the mean age was  $6.8 \pm 3.0$  years; acute lymphoblastic leukemia (ALL) was the most involved pathology with 60%; 50 % had procalcitonin levels  $<0.5$  ng/mL (normal); 35% levels between  $0.5 - 2.0$  ng/mL (slight increase) and 15 % levels between  $2.1 - 5.0$  ng/mL (moderate elevation); 10 cases report Procalcitonin  $> 0.5$  ng/mL, was presented diagnosis of bacteremia in 4 .

**Conclusion:** It was evidenced that the Procalcitonin taking as a point of cutting  $0.5$  ng/mL is

correlated with a report of blood, presented a sensitivity of 100% with a specificity of 62.5% as an early marker of bacteremia.

**Key words:** Procalcitonin, neutropenia, bacteremia

## Introducción

Las infecciones son una de las principales complicaciones en los pacientes con cáncer, representan una mayor morbilidad y aumentan la mortalidad, con un aumento importante de los costos en salud por hospitalizaciones, pruebas diagnósticas y tratamiento antimicrobiano. Las infecciones pueden conllevar a cambios en los plazos y tipos de quimioterapia alterando el tratamiento oncológico influyendo en su eficacia.

La neutropenia febril (NF) es una entidad común en niños afectados con enfermedades oncohematológicas durante el manejo con quimioterapia. En pediatría, la leucemia linfoblástica aguda y los linfomas son las patologías más comunes y requieren múltiples ciclos con inmunosupresores. Estos pacientes presentan en promedio seis episodios de NF durante dos años de tratamiento. Cuando son tratados adecuadamente, el 60-70% de estos niños son curados, pero tan solo 1 de cada 5 de los niños del mundo se benefician con una terapia adecuada (1).

Cerca de la mitad de los pacientes con neutropenia febril tienen una infección establecida u oculta y alrededor de 10% a 30% tienen bacteriemia (2, 3). Distintos factores predisponen al desarrollo de una infección; la neutropenia es, por sí misma, el principal factor de riesgo. Además del número de neutrófilos circulantes, la tasa de disminución del conteo absoluto de neutrófilos y la duración de la neutropenia son factores determinantes importantes. Una disminución rápida y prolongada (conteo de neutrófilos menor de  $500/\text{mm}^3$  por 10 días) es un factor de riesgo para infección inminente. Además de los cambios cuantitativos, las anormalidades en la función fagocítica u otros déficits de la respuesta inmune pueden aumentar el riesgo de infección en un huésped neutropénico (4).

La presencia de fiebre asociada a un conteo de neutrófilos bajos constituye una verdadera urgencia infectológica, dado que las complicaciones infecciosas

donde hasta en el 30% se comprobara la existencia de bacteriemia y en otro 30% infecciones bacteriana localizadas, la mayoría de ellas serán causadas por microorganismos multiresistentes, ya que los pacientes suelen haber tenido hospitalizaciones recientes y tratamientos previos con antimicrobianos de amplio espectro (5); en este tipo de pacientes se presenta un gran aumento de la morbilidad intrahospitalaria hasta de un 60% (6) y de igual manera se refleja en la mortalidad del 0.7-3.9% (7).

Teniendo en cuenta que más de la mitad de los episodios de NF son debidos a infecciones bacterianas (por hallazgos clínicos y/o microbiológicos) y ante la dificultad de detectar datos de alarma en la primera evaluación del niño, es fundamental que los pediatras en su práctica clínica conozcan las estrategias diagnósticas y terapéuticas utilizadas en este tipo de pacientes, dentro de las cuales se destaca la instauración de antibioticoterapia empírica, previa toma de cultivos, cuya aplicación se encuentra ampliamente protocolizada a nivel mundial (1). Los estudios en pediatría, muestran, que desde el punto de vista clínico y de pruebas diagnósticas, existen factores que pueden llegar a predecir el riesgo que puede tener un paciente hacia una evolución no satisfactoria y asociada a múltiples complicaciones (8, 9).

Se han propuesto otros exámenes más complejos en la evaluación inicial del paciente neutropénico con fiebre. En un estudio realizado en Grecia por Hitoglou-Hatzi y colaboradores se describió la utilidad de la adenosín de aminos y la procalcitonina para la discriminación entre los pacientes con neutropenia y fiebre que estaban cursando con una infección microbiana de los que no lo hacían (10); en este estudio también se describió la utilidad de la proteína C reactiva como marcador significativo para diferenciar entre los pacientes con neutropenia febril e infección de los no infectados (4).

Son varios los estudios en adultos que demuestran la utilidad de la medición seriada de Procalcitonina (PCT) en el diagnóstico de infección en pacientes con fiebre y neoplasias. También se ha encontrado una mayor elevación en sus niveles en pacientes con infección sistémica vs localizada, y utilidad en la predicción de bacteriemia horas antes de que esta se documente en el laboratorio (11, 12). Los estudios que han realizado mediciones seriadas en lugar de una única toma

### Correspondencia:

William Bárcenas. Calle 76 No. 42 - 78. Barranquilla, Colombia

Tel: 009+57 + 5 (código de área) +3697021

pediatra@unimetro.edu.co

Recibido: 06/01/15; aceptado: 16/02/15

también muestran mejoría en la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo (VPP) en el diagnóstico precoz de bacteriemia (13, 14); sin embargo, los estudios en pacientes pediátricos son escasos.

## Materiales y métodos

Estudio descriptivo ambispectivo en pacientes menores de 18 años con patología hemato-oncológica y diagnóstico de neutropenia febril, en quienes se realizó al ingreso procalcitonina y hemocultivo; en la unidad hematológica del CARI Alta Complejidad, Instituto de trasplante de medula ósea de la Costa, Camino Adelita de Char y Clínica Bonnadona, en el período julio a diciembre de 2014; la muestra es por conveniencia (criterios de inclusión) en un total de 20 pacientes.

Criterios de inclusión:

- Edad menor a 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de neoplasias hematooncológicas.
- Pacientes con diagnóstico de neutropenia febril.
- Pacientes con reporte de procalcitonina y cultivos.
- Datos completos en historia clínica.

Criterios de exclusión:

- Pacientes remitidos a otras instituciones.

Para considerar un paciente con neutropenia febril, se tendrán en cuenta las siguientes definiciones:

**Neutropenia:** recuento absoluto de neutrófilos (RAN) en sangre periférica de menos de 500/mm<sup>3</sup> o entre 500 y 1.000/mm<sup>3</sup> con tendencia a una caída brusca del RAN en las siguientes 48 horas. La neutropenia profunda o muy severa implica neutrófilos de menos de 100/mm<sup>3</sup>.

Los valores normales de procalcitonina en sangre son menores de 0.5 ng/mL; a partir de este valor se tomara como sugestivo de bacteriemia, teniendo en cuenta que entre 0.5 ng/mL y 2 ng/mL representan una elevación leve, de 2 ng/mL a 5 ng/mL se consideran moderadamente elevados y valores mayores de 5 ng/mL son considerados niveles muy altos.

Se realizó la revisión de la historia clínicas de los pacientes, los datos se llevaron a formato de recolección de la información (ver anexo A) donde se están consignadas las variables en estudio incluyendo reporte de procalcitonina y hemocultivo; los datos se tabularon y analizados en Epi-Info 7.

Para el análisis estadístico se realizaron tablas univariadas y bivariadas con frecuencias relativas y absolutas, así mismo se realizó el cálculo de medidas de tendencia central (promedio, mediana) y de dispersión (desviación estándar para las variables cuantitativas). En el análisis estadístico se calculó correlación con prueba de chi cuadrado, la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos positivo (VPP), y negativo (VPN), así como la exactitud diagnóstica de cada técnica utilizada.

## Resultados

El sexo masculino mostró la mayor frecuencia con un 60%. Entre los 6 a 10 años se observó la mayor distribución de pacientes en la muestra estudiada con el 45%, le siguen los de 5 o menos años con el 40% y los pacientes entre 11 a 15 años con el 15% con una media de 6.8 ± 3.0 años. (Tabla 1).

**Tabla 1.** Distribución de acuerdo a edad

Edad	(No)	(%)
≤ 5 años	8	40
6 – 10 años	9	45
11 – 15 años	3	15
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>100</b>

**Fuente:** Historias clínicas y formulario de recolección de la información.

La distribución de acuerdo al tipo de neoplasia, muestra mayor frecuencia de Leucemia linfoblástica aguda (LLA) con un 60%, seguida de Linfoma no Hodgkin 25%, leucemia mieloide 5%; y otro tipo de linfomas 10%. (Tabla 2).

**Tabla 2.** Distribución de acuerdo a tipo de neoplasia

Neoplasia	(No)	(%)
LLA*	12	60
Linfoma no Hodgkin	5	25
LM**	1	5
Otras	2	10
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>100</b>

**Fuente:** Historias clínicas y formulario de recolección de la información.

LLA\*: Leucemia linfoblástica aguda. LM\*\*: Leucemia mieloide

La distribución de acuerdo a niveles procalcitonina, mostró que el 50% presentó niveles < 0.5 ng/mL (normales); el 35% niveles entre 0.5 – 2.0 ng/mL (elevación leve) y 15% niveles entre 2.1 – 5.0 ng/mL (elevación moderada), no se presentaron casos de pacientes con niveles > 5.0 ng/mL (niveles muy altos) (Media= 1.04 ± 0.93 ng/mL). (Tabla 3).

Se describen los niveles de procalcitonina y el reporte diagnóstico de bacteriemia por hemocultivo, donde de los 10 casos con reporte de procalcitonina > 0.5 ng/mL, se presentó diagnóstico de bacteriemia en 4; presentándose una correlación estadísticamente significativa (Chi cuadrado= 7.56 p=0.006). (Tabla 5).

**Tabla 3.** Distribución de acuerdo a procalcitonina

Procalcitonina	(No)	(%)
< 0.5 ng/mL	10	50
0.5 – 2.0 ng/mL	7	35
2.1 – 5.0 ng/mL	3	15
> 5.0 ng/mL	0	0
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>100</b>

**Fuente:** Historias clínicas y formulario de recolección de la información.

El 20% de los reportes de hemocultivos fueron positivos, confirmándose bacteriemia. (Tabla 4).

**Tabla 4.** Distribución de hemocultivo

Hemocultivo	(No)	(%)
Positivo	4	20
Negativo	16	80
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>100</b>

**Fuente:** Historias clínicas y formulario de recolección de la información.

**Tabla 5.** Niveles de Procalcitonina/Bacteriemia en pacientes con neutropenia febril.

Procalcitonina	Hemocultivo	
	Positivo	Negativo
> 0.5 ng/mL	4	6
≤ 0.5 ng/mL	0	10
<b>Total</b>	<b>4</b>	<b>16</b>

**Fuente:** Historias clínicas y formulario de recolección de la información.

El grado de certeza diagnóstica de la procalcitonina en diagnóstico temprano de Bacteriemia, observándose una sensibilidad del 100%, con una especificidad del 62.5%, valor predictivo positivo del 40%, con 30% de falsos positivos, valor predictivo negativo del 100 %, 0% de falsos negativos y exactitud diagnóstica del 70%.

## Discusión

La neutropenia como un estado de inmunosupresión es probablemente el problema más importante en los pacientes oncológicos que reciben quimioterapia. La fiebre es frecuente en pacientes neutropénicos y, a menudo relacionada con la infección. Clínicamente, la presencia de la infección en pacientes con neutropenia

puede ser difícil de establecer, ya que por lo general hay pocos signos de infección, y cuando estos son evidentes las complicaciones son aún más graves y difíciles de tratar, es por esto que se requiere estudiar marcadores sensibles que de manera precoz orienten el diagnóstico y uno de estos es la procalcitonina que en los últimos años ha adquirido relevancia en investigaciones como un marcador temprano de infecciones bacterianas; en investigación se incluyen un total de 20 pacientes menores de 18 años con patología hemato-oncológica y diagnóstico de neutropenia febril, en quienes se realizó al ingreso procalcitonina y hemocultivo por sospecha de bacteriemia; de estos se observó que en la distribución del sexo, los pacientes masculinos alcanzaron la mayor frecuencia con un 60%, frecuencia similar a la descrita por Santolaya y colaboradores (15) que describen mayor prevalencia de patologías hematooncológicas en pacientes masculinos con una relación de 1,7:1; en cuanto a la edad en la mayor frecuencia se presentó de pacientes entre los 6 a 10 años con un 45% y una media de 6.8 ± 3.0 años cuyo comportamiento es similar a lo reportado por López y cols (4).

Al igual que lo describe Pérez (1), López (4) y Santolaya (15) la leucemia linfoblástica aguda y los linfomas son las principales patologías involucradas en pacientes pediátricos con neutropenia febril en esta investigación, donde el 60% de estos presentaban como base leucemia linfoblástica aguda y 25% linfomas no Hodgkin, en una menor proporción leucemia mieloide 5%; y otro tipo de linfomas 10%.

En cuanto a los niveles de procalcitonina en la población el 50% presentó niveles < 0.5 ng/mL (normales); el 35% niveles entre 0.5 – 2.0 ng/mL (elevación leve) y 15% niveles entre 2.1 – 5.0 ng/mL (elevación moderada), no se presentaron casos de pacientes con niveles > 5.0 ng/mL (niveles muy altos); estos niveles de acuerdo a lo descrito por Martínez Franco (16) y Bell (17); donde apartir de 0.5 ng/mL se consideró sugestivo de bacteriemia. El reporte de los hemocultivos mostró que el 20% de estos fueron considerados como positivos confirmando el diagnóstico de bacteriemia, comparados con el 50% de las procalcitonina mayores a 0.5 ng/mL.

La determinación de la procalcitonina como marcador precoz de bacteriemia mostró una correlación estadísticamente significativa (Chi cuadrado= 7.56 p= 0.006); con una sensibilidad del 100%, con especificidad del 62.5%, valor predictivo positivo del 40%, con 30% de falsos positivos, valor predictivo negativo del 100 %, 0% de falsos negativos y exactitud diagnóstica del 70%, esta especificidad contrasta con lo descrito por Hitoglu-Hatzi (10) quien muestra un

especificidad superior al 80% con un menor número de falsos positivos, igualmente estudios como el de Bonilla (18) e igualmente el de Kim y cols (11) en adultos que reportan una mayor especificidad de la procalcitonina llegando a ser hasta 100% específica con niveles mayores de 2.0 ng/mL como marcador para sepsis temprana en población adulta.

### Referencias

- Pérez J. Neutropenia febril en pediatría. CCAP Precob SCP. 2011; 12(3):33-45.
- Hughes WT, Armstron D, Bodey GP, Bow EJ, Brown EA, Calandra T, et al. 2002 Guidelines for the use for antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2002; 34:730-51.
- Ammann RA, Aebi C, Hirt A, Ridolfi Lüthy A. Fever in neutropenia in children and adolescents: Evolution over time of main characteristics in a single center, 1993-2001. *Support Care Cancer*. 2004; 12:826-32. doi: 10.1007/s00520-004-0660-z
- López P, López E. Neutropenia febril en pediatría. *Infectio* 2008; 12(1):64-71.
- 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 (IDSA). *Clin Infect Dis*. 2011; 52(4):e56-93. DOI: 10.1093/cid/cir073.
- Cuervo SI, Rivas P, Sánchez R, Cortés JA. Epidemiología, sensibilidad antifúngica y factores de riesgo de mortalidad por fungemia no *Candida* en pacientes con cáncer (1999-2009). *Infectio*. 2010;14:44.
- Hall MJ, Williams SN, DeFrances CJ, Golosinskiy A. Inpatient care for septicemia or sepsis: a challenge for patients and hospitals. *NCHS Data Brief*. 2011; 62:1-8.
- Urbonas V, Eidukaitė A, Tamulienė I. The predictive value of soluble biomarkers (CD14 subtype, interleukin-2 receptor, human leucocyte antigen-G) and procalcitonin in the detection of bacteremia and sepsis in pediatric oncology patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cytokine*. 2013; 62(1):34-7. DOI: 10.1016/j.cyto.2013.02.030
- Shomali W, Hachem R, Chaftari AM, Jiang Y, Bahu R, Jabbour J. et al. Can procalcitonin distinguish infectious fever from tumor-related fever in non-neutropenic cancer patients? *Cancer*. 2012; 118(23):5823-9. DOI: 10.1002/cncr.27602
- Hitoglu-Hatzi S, Hatzistilianou M, Gougoustamou D. Serum adenosine deaminase and procalcitonin concentrations in neutropenic febrile children with acute lymphoblastic leukaemia. *Clin Experiment Med*. 2005; 5:60-5.
- Kim MH, Lim G, Kang SY, Lee WI, Suh JT, Lee HJ. Utility of procalcitonin as an early diagnostic marker of bacteremia in patients with acute fever. *Yonsei Med J*. 2011; 52(2):276-81. DOI: 10.3349/ymj.2011.52.2.276
- Aznar E, Sánchez M, Lorente P, San Juan MC, Ortiz B, Pérez P, et al. Valor diagnóstico de la procalcitonina, la IL-8, la IL-6 y la proteína C reactiva en la detección de bacteriemia y fungemia en pacientes con cáncer. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28:273-7.
- Kibe S, Adams K, Barlow G. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66(2):33-40. DOI: 10.1093/jac/dkq523
- Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care*. 2010; 14(1):15. DOI: 10.1186/cc8872
- Santolaya ME, Álvarez AM, Avilés CL, Becker A, Cofré J, Cumsille MA. et al. Early hospital discharge followed by outpatient management versus continued hospitalization of children with cancer, fever and neutropenia at low risk for invasive bacterial infection. *J Clin Oncol* 2004; 22(18):3784-9. doi: 10.1200/JCO.2004.01.078
- Martínez-Franco M, Hernández-Cárdenas C, Baltazar-Torres J. Procalcitonina: un marcador de sepsis. *Art de Rev. Anestesia en México*. 2004; 16(3): 160-68.
- Bell K, Wattie M, Byth K, Silvestrini R, Clark P, Stachowski E. et al. Procalcitonin: a marker of bacteraemia in SIRS. *Anaesth Int Care* 2003; (6):629-36.
- Bonilla D, Cuervo S, Gómez J. Utilidad de la procalcitonina en pacientes adultos con neoplasias hematológicas y neutropenia febril posquimioterapia. *Estado del arte. Infectio* 2012; 16(4):223-9.