



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA**

TITULO:

**UTILIDAD DEL LACTATO SÉRICO COMO BIOMARCADOR DE SEPSIS GRAVE
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS HEMATO-ONCOLÓGICOS QUE CURSAN CON
EVENTO DE NEUTROPENIA Y FIEBRE**

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA
EN PEDIATRÍA MÉDICA**

PRESENTA:

DRA. ANA CELIA HUELGAS PLAZA

TUTOR:

DR. DANIEL OCTAVIO PACHECO ROSAS

COTUTOR

DRA. MARÍA GUADALUPE MIRANDA NOVALES

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL

JULIO DEL 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



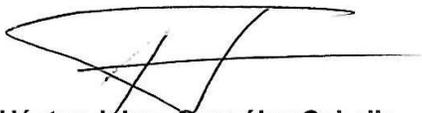
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO.



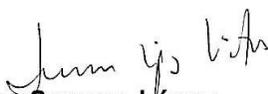
Dr. Héctor Jaime González Cabello
Presidente



Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildosola
Secretario



Dr. Miguel Ángel Villasís Kever
Vocal



Dr. Víctor Serrano López
Vocal



Dr. Erik Moisés Flores Ruiz
Vocal

ÍNDICE

Resumen.....	2
Abstract.....	3
Marco teórico.....	4
Justificación.....	11
Planteamiento del problema.....	12
Hipótesis.....	13
Objetivo.....	14
Material y métodos.....	15
• Lugar de realización del estudio	15
• Tipo de estudio.....	15
• Pacientes.....	15
• Variables.....	16
• Descripción general del estudio.....	17
• Lactato.....	18
• Tamaño de la muestra.....	19
• Aspectos éticos.....	19
Análisis estadístico.....	20
Resultados.....	21
• Episodios.....	22
• Análisis de la prueba estadística.....	26
Discusión.....	29
Conclusiones.....	33
Referencias.....	34
Anexo 1. Variables clínicas y de laboratorio de acuerdo a la edad.....	38
Anexo 2. Definición de sepsis grave y choque séptico.....	39
Anexo 3. Carta de consentimiento informado.....	41
Anexo 4. Hoja de recolección de datos.....	43
Anexo 5. Cronograma de actividades.....	44
Anexo 6. Carta de aprobación del protocolo.....	45

RESUMEN.

Introducción: Recientemente la cuantificación de lactato se ha establecido como uno de los factores pronóstico de sepsis grave y choque séptico en pacientes adultos con un episodio de fiebre y neutropenia. La información es escasa en pacientes pediátricos con evento de fiebre y neutropenia. **Objetivo:** Determinar la utilidad del lactato como biomarcador de sepsis grave en niños con evento de fiebre y neutropenia. **Tipo de estudio:** Prueba diagnóstica fase II. **Material y métodos:** Se incluyeron pacientes pediátricos con cáncer y neutropenia, en el periodo comprendido entre diciembre del 2011 a junio del 2012. Se excluyeron a los pacientes que tuvieran alguna condición previa que pudiera incrementar el lactato (insuficiencia renal o hepática crónica). Previo consentimiento de los padres, se tomó una gasometría para la determinación de lactato. Los pacientes se clasificaron en tres grupos: grupo I pacientes con sepsis grave, grupo II pacientes con evento de neutropenia y fiebre, y grupo III pacientes con neutropenia sin fiebre. Se recolectó la información clínica de los pacientes hasta la resolución del episodio de neutropenia para clasificar el tipo de infección (en su caso). Se calculó un tamaño de muestra de 100 episodios. **Análisis:** Se realizó el cálculo de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo e índices de verosimilitud. Se obtuvo el valor de corte mediante curvas operantes del receptor (ROC) y se calculó el área bajo la curva. El estándar de oro fue el diagnóstico de sepsis grave de acuerdo a los criterios internacionales. **Resultados:** Se recolectó una muestra de 100 episodios distribuidos en los diferentes grupos (I = 16, II = 73, III = 11). Para los pacientes sin sepsis grave la mediana de edad fue de 9 años y para el grupo con sepsis grave de 8.5 años, con ligero predominio de varones en ambos grupos, 52% y 62% respectivamente, el diagnóstico de base más común fueron los tumores sólidos, 65% y 56% respectivamente. Con respecto al aislamiento microbiológico éste se obtuvo en 11% del total de casos (con sepsis grave 4 y sin sepsis grave 6) y se identificó clínicamente algún foco en 29% de todos los pacientes (5 en el grupo con sepsis grave y 21 en los pacientes sin sepsis grave). En 61% no se encontró el origen de la fiebre. La frecuencia de sepsis grave fue del 16%. Con estos datos se realizó el cálculo de la utilidad del lactato. Para el valor de corte ≥ 2 mmol/L, se obtuvo una sensibilidad del 81%, especificidad de 83%, valor predictivo positivo de 48% y negativo de 96%. Con índices de verosimilitud positivo de 4.88 y negativo de 0.23. De acuerdo a la curva ROC con un área bajo la curva fue de 0.851. **Discusión y conclusiones:** Un valor de lactato ≥ 2 mmol/L es un biomarcador útil para identificar a los pacientes con sepsis grave cuando cursan con un episodio de fiebre y neutropenia. El nivel elevado en las primeras 48 horas de iniciado el episodio, aún en pacientes hemodinámicamente estables, corrobora que este compuesto químico se incrementa aún antes de encontrar datos de hipoperfusión.

Palabras clave: Fiebre y neutropenia, sepsis grave, lactato

ABSTRACT.

Introduction: Recently the quantification of lactate has established itself as a predictor of severe sepsis and septic shock in adult patients with febrile neutropenia. Information is scarce in pediatric patients with fever and neutropenia event. **Objective:** To evaluate the utility of lactate as a severe sepsis biomarker in children with febrile neutropenia. **Design:** Phase II diagnostic test. **Material and methods:** Pediatric patients with cancer and neutropenia were enrolled, from December 2011 to June 2012. Patients with any prior condition that could increase serum lactate were excluded (chronic renal or hepatic failure). Prior parental consent, a blood sample was taken for determination of serum lactate level. The patients were classified into three groups: group I patients with severe sepsis, group II patients with febrile neutropenia without severe sepsis and group III patients with neutropenia. Clinical information was collected from patients until the resolution of the neutropenia episode. The type of infection was classified. A sample size of 100 episodes was calculated. **Analysis:** The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and likelihood ratios were calculated. The lactate cut-off value was obtained by calculating the receiver operative curve (ROC) and the area under the curve. **Results:** We collected a sample of 100 events distributed in the different groups (I = 16, II = 73, III = 11). For patients without severe sepsis the median age was 9 years and for the group with severe sepsis of 8.5 years, with slight predominance of males in both groups, 52% and 62% respectively, the most common underlying diagnosis were solid tumors, 65% and 56% respectively. The microbiological isolation was obtained in 11% of all cases (with severe sepsis 4 and without severe sepsis 6), clinically identified events were 29% of all patients (5 in the group with severe sepsis and 21 in patients without severe sepsis), and with fever of undetermined origin in 61%. Severe sepsis frequency was 16%. With these data we calculated the utility of lactate. For the cutoff value ≥ 2 mmol/L, we obtained a sensitivity of 81%, specificity of 83%, positive predictive value of 48% and negative 96%. With positive likelihood ratio of 4.88 and negative 0.23. According to the ROC curve with an area under the curve of 0.851. **Discussion and conclusions:** A value of lactate ≥ 2 mmol/L is a useful biomarker for identifying patients with severe sepsis when present with an episode of fever and neutropenia. The high level within 48 hours into the episode, even in hemodynamically stable patients, confirms that this chemical is increased even before finding hypoperfusion signs.

Key words: Febrile neutropenia, severe sepsis, lactate.

MARCO TEÓRICO.

La neutropenia es una complicación frecuente en pacientes oncológicos secundario al uso de quimioterapia. La presencia de fiebre en esta condición, se considera una emergencia médica debido su alta morbilidad y mortalidad. ⁽¹⁾ Por lo anterior, en el momento en el que el médico la detecta se debe realizar un interrogatorio y exploración física minuciosa, así como obtener cultivos e iniciar antibióticos de amplio espectro. ⁽¹⁾

Las recomendaciones para el abordaje de pacientes pediátricos con neutropenia y fiebre se describen en guías publicadas a nivel internacional; de acuerdo a las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), se define como episodio de neutropenia y fiebre un paciente con un recuento absoluto de neutrófilos menor o igual a 500 células/mm³ o menor de 1,000 células/mm³ cuando se espera un descenso mayor de la mitad en las siguientes 48 a 72 horas, y la medición de temperatura axilar mayor o igual a 38.5°C en cualquier momento o dos mediciones mayores o igual a 38°C espaciadas por al menos una hora. ⁽³⁻⁵⁾

De acuerdo a lo publicado por Almeida y cols, existe una alta prevalencia de sepsis en este grupo de pacientes, con 12.9% de casos en niños de 1 a 9 años, y la mayor incidencia en niños de 10 a 19 años, la cual se reporta de 17.4%. ⁽⁴⁾ Así mismo mientras la letalidad de la sepsis en la población general es de 10%, en los pacientes con neutropenia alcanza el 16%. En los pacientes con leucemia o linfoma existe una mayor predisposición a presentar sepsis en comparación con los pacientes que tienen tumores sólidos. ⁽⁴⁾

Existen criterios establecidos para definir síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis y choque séptico en población pediátrica; el diagnóstico se basa en parámetros clínicos y de laboratorio básicos. Bajo este contexto, se define como sepsis a la presencia de datos de respuesta inflamatoria sistémica

secundaria a una infección sospechada o confirmada.⁽⁶⁾ Las variables clínicas y de laboratorio necesarias para el diagnóstico de respuesta inflamatoria sistémica se resumen en el anexo 1. La sepsis puede catalogarse como sepsis grave cuando se presenta con datos de disfunción orgánica, ésta puede ser cardiovascular, respiratoria o dos o más de alguna otra disfunción orgánica (anexo 2).

El choque séptico se define a la condición de sepsis acompañada de disfunción cardiovascular,⁽⁶⁾ es una forma de choque distributivo caracterizada por una inapropiada vasodilatación periférica no compensada a pesar de un gasto cardíaco preservado o incrementado, por lo que el paciente presenta hipoperfusión orgánica con disminución del aporte de oxígeno y nutrientes a los tejidos llegando a una disfunción celular, alteración del metabolismo celular por hipoxia y efectos tóxicos de radicales libres o por efectos de mediadores inflamatorios.⁽⁷⁾ La definición de choque séptico en los niños ha sido controversial, ya que los pacientes pediátricos presentan hipotensión una vez que se encuentran severamente enfermos, por lo que no se requiere de ésta para hacer el diagnóstico. Carcillo y colaboradores lo definen como la presencia de taquicardia, misma que puede estar ausente en los pacientes hipotérmicos, con signos de hipoperfusión incluyendo disminución de los pulsos periféricos, alteraciones en el estado de alerta, llenado capilar mayor de 2 segundos, hipotermia y cambios en la coloración de las extremidades o disminución en el gasto urinario. La hipotensión se considera un signo tardío de un choque descompensado en niños.⁽⁸⁾

Tanto en la sepsis grave como en el choque séptico existe una alteración en la perfusión tisular con insuficiente entrega de oxígeno a nivel sistémico, lo que conduce a un incremento en la producción de lactato y a acidosis, secundaria a metabolismo celular anaerobio.⁽⁹⁾ La hipoperfusión también puede presentarse incluso sin que el paciente reúna criterios de choque séptico, si se deja sin tratamiento dicha hipoperfusión tisular contribuye a la aparición de disfunción orgánica, choque y finalmente muerte.⁽¹⁰⁾

En la práctica médica existen parámetros clínicos y de laboratorio que pueden identificar de manera temprana datos de hipoperfusión, entre los que se encuentran la alteración en signos vitales, gasto urinario y mediciones de oxigenación, como se resume en el cuadro 1. ⁽¹⁰⁾

Cuadro 1. Variables para detectar hipoperfusión tisular.

Global	Tisular o regional
Hipotensión	Gasto urinario bajo
Taquicardia	Incremento en bilirrubinas y transaminasas
Gasto cardiaco bajo	Incremento en enzimas cardíacas
Cambios en la coloración de la piel	Flujo en microcirculación alterado
Retardo en llenado capilar	Brecha tonométrica de CO ₂ aumentada
Alteración en el estado mental	Brecha sublingual de CO ₂ aumentada
Hiperlactatemia	Disminución en la oxigenación tisular
Saturación venosa periférica baja	
Saturación venosa central baja	

Como se puede observar en el cuadro previo, el lactato es un indicador comúnmente utilizado como dato de hipoperfusión, especialmente en la sepsis, aunque inicialmente la hiperlactatemia fue vista principalmente como resultado del metabolismo anaerobio secundaria a una privación de oxígeno, investigaciones posteriores demostraron que el lactato era producto de un mecanismo de ajuste metabólico en pacientes críticamente enfermos. ⁽¹⁰⁾

Para entender este fenómeno hay que remontarse a los procesos bioquímicos de producción de energía. La glucólisis es el primer paso en el metabolismo de la glucosa siendo su producto final el piruvato. Una vez formado, éste puede seguir varias rutas: puede cruzar la membrana de la mitocondria hacia la ruta del ácido tricarboxílico y producir energía (38 moléculas de ATP); puede ser convertido en

lactato a través de la acción de la lactato deshidrogenasa; ser empleado como sustrato en la gluconeogénesis para la producción de glucosa: o puede convertirse a alanina a través de transaminación. La conversión de piruvato a lactato se reserva para los casos en el que existe exceso de piruvato, favorecida en condiciones de hipoxia. ⁽¹¹⁾

En el paciente con sepsis grave o choque séptico no sólo es debido a la hipoxia que condiciona hipoperfusión global, sino también secundaria a alteraciones metabólicas características de estas condiciones:

- Glucólisis acelerada con producción de piruvato y lactato debido al aumento de la actividad de la bomba Na^+/K^+ ATP-asa del músculo esquelético y consumo de ATP en pacientes con sepsis.
- Inhibición del complejo piruvato deshidrogenasa.
- Disminución de la depuración de lactato en el hígado.
- Nivel elevado de catecolaminas durante la inflamación.
- Incremento en la producción de lactato por las células inflamatorias como los leucocitos. ⁽¹²⁾

Los niveles de lactato sérico reflejan el equilibrio entre la producción y la depuración o consumo de mismo. En condiciones normales, la concentración suele ser menor de 2 mmol/L. La producción diaria de lactato es aproximadamente 1400 mmol/L y, aunque todos los tejidos pueden producir lactato, de manera fisiológica éste es producido principalmente por el sistema musculoesquelético (25%), piel (25%), cerebro (20%), eritrocitos (20%) e intestino (10%). En condiciones patológicas el lactato es producido por otros órganos. Así mismo se ha encontrado que cantidades por arriba de lo fisiológico se producen en los sitios de infección o inflamación. En el hígado se metaboliza el 60% del lactato producido, en donde es usado por los hepatocitos para producir glucógeno y glucosa. También se encuentra que 30% se metaboliza en riñones y 10% en el

corazón. En algunas enfermedades, como hepatopatías, se observa que la depuración de lactato puede estar disminuida, sin embargo los valores se encuentran únicamente moderadamente elevados (2 – 4 mmol/L).⁽¹¹⁾

Las mediciones arteriales se han empleado de manera tradicional, sin embargo las determinaciones de una muestra venosa son similares, igualmente útiles, confiables y menos riesgosas.^(10, 11)

Los niveles de lactato pueden emplearse como biomarcador para estratificar el riesgo de los pacientes con sepsis grave, dicho incremento de lactato se puede deber a una producción excesiva o a una falla en el aclaramiento del mismo.⁽¹²⁾

Un biomarcador se define como “una característica que puede medirse de manera objetiva y emplearse como indicador de procesos biológicos normales, patológicos o como respuesta a intervenciones terapéuticas”.⁽¹¹⁾

La medición de lactato representa en la actualidad un marcador de hipoxia tisular sistémica en el huésped y su valor predictivo de supervivencia en los casos de choque, de diferente origen, se ha establecido tanto en modelos animales como humanos que una determinación elevada de lactato, >4 mmol/L, aún cuando no haya datos macrocirculatorios de hipoperfusión, conlleva a un peor pronóstico y mayor mortalidad que determinaciones normales (<2 mmol/L) de lactato.

La elevación persistente de lactato mayor de 24 horas se ha asociado con una tasa de mortalidad tan alta como del 89%.⁽¹²⁾ Las mediciones seriadas de lactato constituyen un mejor indicador de oxigenación tisular que una sola determinación. Una depuración o aclaramiento de lactato mínimo del 10% durante las primeras 6 horas de evolución de la sepsis se asocia con un incremento en la sobrevida.⁽¹³⁾

La depuración de lactato se calcula con la siguiente fórmula:

$$\text{Depuración de lactato} = \frac{(\text{Lactato inicial} - \text{lactato final}) \times 100}{\text{Lactato inicial}}^{(14)}$$

Existe evidencia de que los niveles de lactato tienen una mejor asociación con incremento en la mortalidad, en comparación con otros marcadores de inflamación sistémica como la procalcitonina o la proteína C reactiva (PCR), esta última es un marcador de la fase aguda de la inflamación que se correlaciona con disfunción orgánica e infección. Pacientes con un nivel de lactato igual o mayor a 4 mmol/L y una PCR igual o mayor a 100 mg/L tienen cinco veces mayor riesgo de morir que pacientes con niveles por debajo de estos. ⁽¹⁵⁾

La evaluación de los pacientes en estado crítico se encuentra limitada por el hecho de que los datos clínicos de hipoperfusión pueden no ser evidentes en las etapas iniciales de choque, cuando la posibilidad de reversibilidad es mayor. Los niveles de lactato pueden ya estar elevados en pacientes hemodinámicamente estables, lo que pudiera ayudar a identificar un choque oculto, una condición asociada con mortalidad elevada. ⁽¹²⁾ Por lo anterior el lactato puede emplearse como biomarcador para identificación de dichos pacientes.

En niños no existe un consenso en la separación de los pacientes en grupos de alto y bajo riesgo para desarrollo de infecciones severas, que pudiera identificar a aquellos que se encuentran en mayor riesgo de desarrollar sepsis grave y progresar a choque séptico. En el consenso de “Manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre”, de Santolaya y colaboradores, se mencionan algunas variables asociadas con el riesgo de infección bacteriana invasiva entre las que se encuentran un nivel de proteína C reactiva (PCR) sérica mayor o igual a 90 mg/L, presencia de hipotensión arterial, recaída de leucemia, recuento plaquetario menor de 50,000/mm³ y un tiempo menor a 7 días de haber recibido la quimioterapia y la aparición de fiebre. ⁽⁵⁾

En el estudio de Porto-Rondinelli y cols se propone una escala para evaluar el riesgo de infección severa en niños con neutropenia febril secundaria a quimioterapia, identificando como factores de riesgo: edad menor de 5 años, presencia de catéter venoso central, sitio de infección focalizada, fiebre mayor de 38.5°C, anemia menor de 7 mg/dL, así como presencia de infección de vías respiratorias altas. ⁽¹²⁾ Sin embargo no existe un consenso sobre factores pronóstico del desarrollo de sepsis grave y choque séptico en niños con neutropenia febril secundaria a quimioterapia.

En un estudio en pacientes neutropénicos se observó que la disminución de lactato en las primeras horas de evolución (48 – 72 horas) se asocia con una evolución favorable. Constituyendo para los autores como el indicador pronóstico de mortalidad más temprano, con mediciones tan tempranas como en las primeras 12 horas de evolución. ⁽¹⁴⁾

Finalmente, Mato y cols ⁽¹⁶⁾, investigaron la asociación entre el nivel de lactato y el desarrollo de choque séptico en pacientes adultos hemodinámicamente estables al momento de ingresar por episodio de neutropenia y fiebre, identificando que los valores de lactato elevados (>2mmol/L) ocurrieron en 27% de los casos con choque en comparación con el 3% que no lo desarrollaron (OR 12.1 IC_{95%} 2.1-70), concluyendo que la medición rutinaria de lactato sérico puede ofrecer información oportuna sobre el desenlace de los pacientes a su ingreso.

Existe poca evidencia en la actualidad de la utilidad del lactato como predictor de mayor gravedad en pacientes con enfermedad hemato-oncológica que cursan con evento de neutropenia y fiebre, así como no se cuenta con un valor de corte de lactato que nos exprese mayor gravedad, siendo sobre todo muy escasa la información publicada en población pediátrica.

JUSTIFICACIÓN.

La Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI es un centro de concentración de pacientes con padecimientos hemato-oncológicos que durante el curso de su tratamiento presentan episodios de fiebre asociado a neutropenia. El promedio de episodios por año que se reciben en esta unidad es alrededor de 150 pacientes por año de acuerdo a estudios realizados en esta misma sede hospitalaria. ⁽¹⁷⁾

Existen múltiples investigaciones que han tenido por objetivo determinar marcadores clínicos y bioquímicos para predecir el riesgo de infección bacteriana invasiva en pacientes con neutropenia y fiebre, sin embargo, hasta el momento son pocos los estudios relacionados con factores pronóstico para sepsis grave y choque séptico sobre todo en pacientes pediátricos.

Recientemente el nivel sérico de lactato se ha establecido como uno de los factores pronóstico de sepsis grave y choque séptico en pacientes adultos con episodio de fiebre y neutropenia, al ser una prueba de laboratorio accesible de resultado inmediato y que requiere mínima cantidad de muestra sanguínea, comparado con otros biomarcadores pronóstico puede ofrecer ventajas en cuanto a la identificación de pacientes con alto riesgo de complicaciones incluso previo a la instalación de alteraciones hemodinámicas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuál es la utilidad del nivel sérico de lactato, al inicio de un episodio de neutropenia y fiebre como indicador de sepsis grave en pacientes pediátricos con padecimiento hemato-oncológicos?

HIPÓTESIS.

Un nivel de lactato sérico (mayor de 2 mmol/L) elevado será útil como biomarcador para identificar sepsis grave en el 80% de los pacientes con evento de neutropenia y fiebre.

OBJETIVO.

Determinar la utilidad del nivel sérico de lactato en las primeras 48 horas de ingreso en pacientes hemato-oncológicos con episodio de neutropenia y fiebre como biomarcador de sepsis grave.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Lugar de realización del estudio.

El estudio se llevó a cabo en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, el cual es un hospital de tercer nivel, con concentración de una gran cantidad de pacientes con padecimientos hemato-oncológicos. Recibe pacientes referidos de hospitales del sur de la Ciudad de México, así como del estado de Chiapas, Morelos, Guerrero y Querétaro. Cuenta con 184 camas censables, en las cuales se incluyen 24 destinadas para la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Con 14 camas en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

Tipo de estudio

Estudio de prueba diagnóstica fase II (longitudinal, observacional y analítico).

Pacientes.

Se incluyeron a todos los niños con edades comprendidas entre 1 mes y 16 años 11 meses de edad, con diagnóstico de padecimiento hemato-oncológico, que cursaron con neutropenia, y que se atendieron en el hospital durante el periodo comprendido de diciembre del 2011 a junio 2012. No se incluyeron pacientes que presentaron condiciones que pudieran incrementar el nivel de lactato: choque diferente a séptico, insuficiencia renal crónica e insuficiencia hepática crónica.

Se excluyeron del estudio a los pacientes en quienes no se logró tomar la muestra de lactato en las primeras 48 horas de detectada la neutropenia, así como aquellos que no aceptaron participar, y se eliminaron los que solicitaron alta voluntaria y no se pudo evaluar el desenlace del episodio.

Variables

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Escala de medición
Episodio de fiebre y neutropenia	Temperatura corporal con medición axilar $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ o dos mediciones $\geq 38^{\circ}\text{C}$ espaciadas por al menos una hora asociado a número de neutrófilos absolutos en sangre periférica ≤ 500 células/ mm^3 o bien $\leq 1,000$ células/ mm^3 y que de manera anticipada se esperará un descenso a ≤ 500 neutrófilos/ mm^3 en los siete días siguientes ⁽³⁾	Temperatura corporal con medición axilar $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ o dos mediciones $\geq 38^{\circ}\text{C}$ espaciadas por al menos una hora asociado a número de neutrófilos absolutos en sangre periférica ≤ 500 células/ mm^3 o bien $\leq 1,000$ células/ mm^3 y que de manera anticipada se esperará un descenso a ≤ 500 neutrófilos/ mm^3 en los siete días siguientes ⁽³⁾	Cualitativa nominal
Sepsis	Presencia de datos de respuesta inflamatoria sistémica secundaria o como resultado de una infección sospechada o identificada	Presencia de datos de respuesta inflamatoria sistémica secundaria o como resultado de una infección sospechada o identificada	Cualitativa nominal
Cuantificación de lactato	Forma ionizada del ácido láctico, producto de la conversión de piruvato durante condiciones de hipoxia, para la producción final de energía	Forma ionizada del ácido láctico, producto de la conversión de piruvato durante condiciones de hipoxia, para la producción final de energía.	Cuantitativa continua
Edad	Período de tiempo comprendido entre el nacimiento de una persona hasta la fecha actual	Tiempo comprendido entre el nacimiento del paciente hasta la fecha en la que se incluye al estudio expresado en meses	Cuantitativa discontinua
Género	Condición biológica que define al ser humano en hombre y mujer	Condición biológica que define al ser humano en hombre o mujer evaluado por su aspecto externo	Cualitativa nominal
Estado nutricional	Condición clínica determinada por la relación existente entre el peso, talla y velocidad de crecimiento del individuo	Condición clínica determinada por la relación existente entre el peso, talla e índice de masa corporal: 1) Normal (SZ entre -1 y 1) 2) Desnutrición aguda (bajo peso esperado para su talla y edad, percentil <5 o SZ entre -1 y -2) 3) Desnutrición crónica (afectación de la talla con respecto a la edad percentil de talla para edad <5 y peso para edad <5) 4) Sobrepeso (Percentil de IMC para la edad >85 y <95) 5) Obesidad (Percentil de IMC para la edad >95)	Cualitativa ordinal
Fiebre	Temperatura corporal con medición axilar $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ o dos mediciones $\geq 38^{\circ}\text{C}$ espaciadas	Temperatura corporal con medición axilar $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ o dos mediciones $\geq 38^{\circ}\text{C}$ espaciadas por	Cuantitativa discontinua

	por al menos una hora	al menos una hora	
Neutropenia	Número de neutrófilos absolutos en sangre periférica (que comprende la determinación de polimorfonucleares, bandas, mielocitos y metamielocitos) ≤ 500 células/mm ³ o bien $\leq 1,000$ células/mm ³ y que de manera anticipada se esperará un descenso a ≤ 500 neutrófilos/mm ³ en los siete días siguientes	Cuenta de neutrófilos ≤ 500 células/mm ³ o bien $\leq 1,000$ células/mm ³ y que de manera anticipada se esperará un descenso a ≤ 500 neutrófilos/mm ³ en los siete días siguientes	Cuantitativa discontinua
Enfermedad subyacente	Entidad nosológica de tipo neoplásico que afecta al paciente en estudio	Tipo de neoplasia que afecta al paciente confirmada por estudio histopatológico	Cualitativa nominal
Infección clínicamente documentada	Ubicación de un proceso infeccioso en el paciente identificado con base a los hallazgos obtenidos por anamnesis y exploración física, apoyado en estudios de laboratorio y gabinete	Ubicación de un proceso infeccioso en el paciente identificado con base a los hallazgos obtenidos por anamnesis y exploración física, apoyado en estudios de laboratorio y gabinete	Cualitativa nominal
Infección microbiológicamente documentada	Infección en la cual se tiene identificación microbiológica del agente etiológico	Infección en la cual se tiene identificación microbiológica del agente etiológico	Cualitativa nominal
Hipoperfusión tisular	Reducción en el aporte sanguíneo y de oxígeno a los tejidos	Reducción en el aporte sanguíneo y de oxígeno a los tejidos clínicamente y bioquímicamente valorables e identificables por los datos referidos en el anexo 2	Cualitativa nominal
Tiempo de inicio de antibiótico	Tiempo transcurrido entre que se confirma el diagnóstico de neutropenia y fiebre y el inicio del tratamiento antimicrobiano	Tiempo transcurrido en horas entre que se confirma el diagnóstico de neutropenia y fiebre y el inicio del tratamiento antimicrobiano expresado en horas	Cuantitativa discontinua
Sepsis grave Considerada como el estándar de oro	Sepsis que se presenta con datos de disfunción orgánica, ésta puede ser cardiovascular o respiratoria o dos o más de alguna otra disfunción orgánica, mismas que se enlistan en el anexo 2	Sepsis que se presenta con datos de disfunción orgánica, ésta puede ser cardiovascular, respiratoria o dos o más de alguna otra disfunción orgánica, mismas que se enlistan en el anexo 2	Cualitativa nominal

Descripción general del estudio.

A los pacientes con padecimiento hemato-oncológico de base que presentaron neutropenia, se les invitó a participar. Junto con la toma de la biometría hemática o hemocultivos, según fuera el caso, se les tomó una muestra para procesar el lactato mediante una gasometría.

A todos los pacientes se les registraron datos clínicos, como signos vitales, estado nutricional, cuenta de neutrófilos, tiempo de inicio de antimicrobianos, datos de focalización, datos de respuesta inflamatoria sistémica y sepsis grave, y los datos de laboratorio, que incluyó el valor de proteína C reactiva para los pacientes con episodio de fiebre y neutropenia. A todos los pacientes se les dio seguimiento diario durante su hospitalización para el registro de la evolución de la infección y aislamiento bacteriológico, así como su desenlace.

Lactato.

La muestra para determinar el valor de lactato, se solicitó de manera rutinaria durante la toma de muestras sanguíneas realizadas al ingreso del paciente. En los pacientes en quienes se documentó sepsis grave, la toma de gasometría se realizó en la mayoría de los casos al momento de establecer el diagnóstico, en aquellos que no pudo obtenerse de forma inmediata, la muestra fue obtenida dentro de las primeras 48 horas de iniciado el episodio o de haber ingresado. Se requirió una cantidad extra de muestra sanguínea (0.5 mL) en jeringa heparinizada para procesamiento de gasometría y determinación de lactato sérico, procesándola en un lapso no mayor a 15 minutos de la extracción de la muestra. El manejo y transporte de la muestra se realizó bajo condiciones estandarizadas. La gasometría se procesó en uno de los dos gasómetros disponibles en el Laboratorio de Urgencias, ambos de la marca Gem Premier 4000 iQM, donde se realizan mediciones cuantitativas rápidas y exactas de pH, pCO₂, pO₂, Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca⁺⁺, glucosa, hematocrito y lactato. El equipo cuenta con un programa de comprobación activa del proceso en el que se realiza automáticamente verificaciones del sistema aproximadamente cada 10 minutos con una bitácora interna, lo que lo hace eficiente y exacto.⁽¹⁸⁾ El valor que se reporta es de 0 a >15 mmol/L, y el valor que se considera como elevado es a partir de ≥2.0 mmol/L.^(11, 19)

De acuerdo a la presencia de datos clínicos y de laboratorio de respuesta inflamatoria sistémica y/o sepsis se clasificó como sepsis grave ⁽⁶⁾ o no, este dato se obtuvo de la valoración del médico tratante. Los pacientes fueron divididos para el análisis en los siguientes grupos: Grupo I pacientes con neutropenia y fiebre con sepsis grave, grupo II pacientes con neutropenia y fiebre sin sepsis grave y por último grupo III pacientes con neutropenia sin fiebre.

Tamaño de la muestra.

De acuerdo con Sackett DL ⁽²⁰⁾ para los estudios de prueba diagnóstica se recomienda un mínimo de 100 sujetos (episodios de neutropenia).

Aspectos éticos.

Previo al inicio del estudio, éste fue presentado y aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, con el número de registro R-2011-3603-49 (Anexo 6). De acuerdo al reglamento en materia de investigación de la Ley General de Salud el estudio corresponde a un protocolo de riesgo mínimo. Se les solicitó consentimiento informado por escrito a los padres o tutores de cada uno de los pacientes para la toma de sangre para el procesamiento de la gasometría de un volumen de 0.5 ml, procurando que la extracción de sangre fuera al mismo tiempo que la toma de otros productos, no se realizó en ninguno de los pacientes una punción adicional.

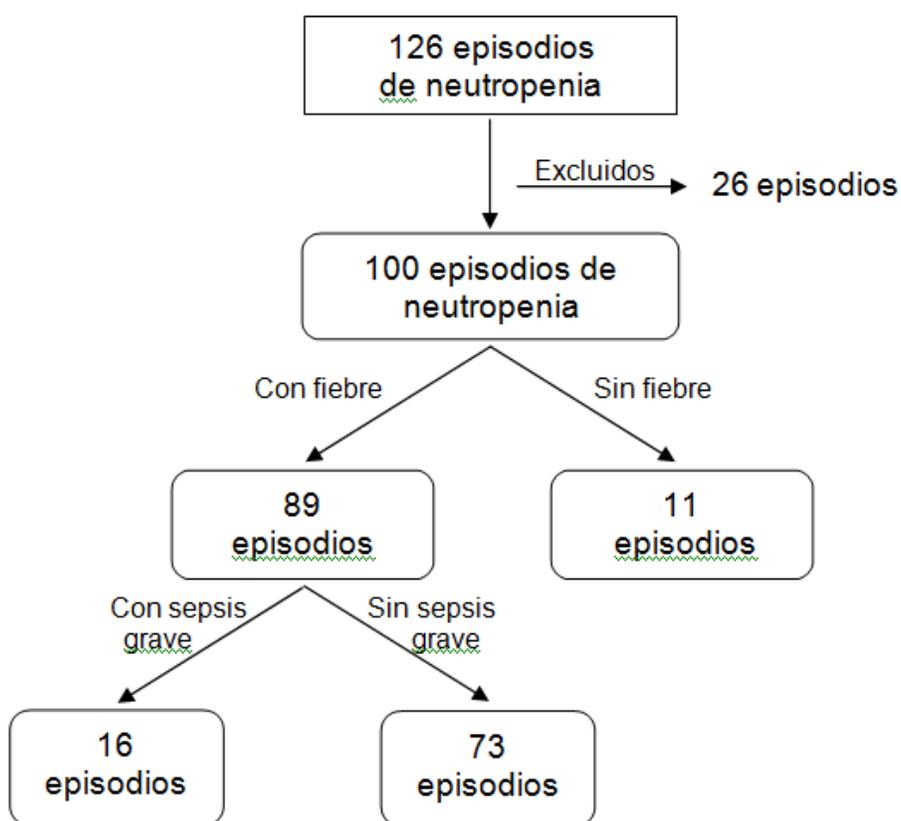
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

1. Para cada una de las variables cuantitativas se emplearon medidas de tendencia central y dispersión. Al ser una muestra sin una distribución normal se empleó estadística no paramétrica, utilizando la mediana y los límites intercuartílicos como medidas de resumen. Para estos últimos se tomaron los percentiles 25 y 75, alrededor de la mediana.
2. Para determinar la utilidad del lactato como biomarcador de sepsis grave en pacientes hemato-oncológicos con episodio de fiebre y neutropenia se realizó una tabla de 2 x 2 para el cálculo de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, así como índices de verosimilitud. Así mismo se realizó la curva de eficacia diagnóstica (ROC, receiver operating characteristic curves) para el lactato, con el fin de determinar el valor en el cual el lactato tiene la mayor sensibilidad y especificidad, así como el área bajo la curva.
3. El análisis estadístico se realizó en el programa SPSS versión 11.5.

RESULTADOS.

Se registraron en total 126 pacientes durante el periodo de estudio, de los cuales se excluyeron 26 pacientes, 25 debido a que no se logró tomar la muestra de gasometría en el tiempo estipulado y un paciente cuyos padres no aceptaron participar en el estudio. La distribución de los pacientes se muestra en la figura 1.

Figura No. 1 Descripción de la distribución de los episodios



La mediana de edad fue de 8.5 años (Liq 5 – 12 años). Cincuenta y cuatro pacientes fueron del sexo masculino (54%) y cuarenta y seis del sexo femenino (46%) (Cuadro 1). La mayoría de ellos tenían el diagnóstico de un tumor sólido (64%) seguido de leucemia (23%) y linfoma (13%). Con respecto al tipo de

leucemia el 73% correspondieron a leucemia linfoblástica aguda. De los tumores sólidos el 42% eran tumores óseos (osteosarcoma y sarcoma de Ewing), 20.3% tumores del sistema nervioso central y el resto fueron diversos, como tumores renales (tumor de Wilms y tumor de células claras), rabdomiosarcomas, neuroblastoma entre otros.

Cuadro No. 1 Datos demográficos de los pacientes

	Sin sepsis grave ⁺	Con sepsis grave
N= 100	84	16
Edad*	9	8.5
(Años)	(5 – 12)	(4.5 – 11.5)
Sexo		
Masculino	44	10
Femenino	40	6
Estado nutricional		
Normal	49	12
Desnutrición aguda	13	2
Desnutrición crónica	6	1
Sobrepeso	9	1
Obesidad	7	0
Diagnóstico		
Leucemia	19	4
Linfoma	10	3
Tumor sólido	55	9

* Mediana (Límites intercuartílicos 25 y 75)

⁺ Pacientes con neutropenia y fiebre sin sepsis grave y pacientes sólo con neutropenia

Episodios de fiebre y neutropenia.

Los pacientes incluidos se dividieron en tres diferentes grupos para su análisis:

Grupo I. Pacientes con sepsis grave (con episodio de fiebre y neutropenia).

Se incluyeron a esta categoría a pacientes que presentaron datos de disfunción

orgánica, ya sea de tipo cardiovascular o respiratoria o en más de dos órganos blanco de acuerdo a los criterios internacionales del consenso en Pediatría enlistados en el anexo 2. Los criterios con los cuales se catalogaron dentro del grupo de sepsis grave se enlistan en el cuadro número 2. Este grupo estuvo integrado por 16 episodios, la mediana de edad fue de 9 años (Liq 5 – 12 años). Cinco de ellos (31%) tenía un foco infeccioso identificado: neumonía en cuatro y un paciente con colon neutropénico. Cuatro (25%) tuvieron infección microbiológicamente documentada, todos con aislamiento en sangre: *Staphylococcus aureus* (n= 3) y *Klebsiella pneumoniae* (n= 1). Siete pacientes (44%) tuvieron fiebre sin origen identificado de la infección. En estos pacientes se registraron dos fallecimientos (12%), secundarios al evento infeccioso, el paciente con aislamiento de *K.pneumoniae* y un paciente con neumonía, sin identificación del microorganismo. En cuanto a los valores de lactato la mediana para este grupo fue de 2.7 mmol/L (Liq 2 – 4.3 mmol/L). Tres pacientes tuvieron lactato en límites normales (0.4 mmol/L hasta 1.8 mmol/L).

Cuadro No. 2 Pacientes con criterios de sepsis grave.

	%
N = 16	
Datos de sepsis grave, con disfunción:	
Cardiovascular	75%
Hipotensión	50%
Uso de aminas	56%
Llenado capilar retardado	43%
Acidosis metabólica	43%
Oliguria	12%
Respiratoria	11%
Neurológica	50%
Hematológica	6%
Hepática	6%
Choque séptico	50%

Grupo II. Pacientes sin sepsis grave (con episodio de fiebre y neutropenia).

Estuvo conformado por 73 episodios. Se identificó un foco en 19 episodios (26%), predominando: infección de vías respiratorias altas (N= 7) y neumonía e infección de piel y tejidos blandos (4 en cada uno). Seis pacientes (8%) tuvieron aislamiento, cinco en sangre y uno en orina (*Escherichia coli*), en un paciente se aislaron dos microorganismos (cuadro No. 3). El paciente con aislamiento de *S.epidermidis* tuvo diagnóstico de endocarditis, relacionada a la presencia de un catéter de puerto. La mediana del nivel de lactato en este grupo fue de 1.2 mmol/L (Liq 0.9 – 1.4 mmol/L). En 61 episodios el lactato estuvo dentro de rangos normales, y en 12 episodios fue igual o mayor a 2 mmol/L. La mayoría de los episodios en este grupo correspondió a pacientes en los que no se identificó el origen de la fiebre. En este grupo no se registraron fallecimientos asociados al evento.

Cuadro No. 3 Pacientes con fiebre y neutropenia sin sepsis grave.

Microbiológicamente documentado	Clínicamente Documentado	Fiebre sin origen
N = 6	N = 19	N = 48
<ul style="list-style-type: none"> • <i>E. coli</i> (1 sangre, 1 orina) • <i>S. epidermidis</i> • <i>P. aeruginosa</i> • <i>S. pneumoniae</i> • <i>S. aureus</i> + <i>E. coli</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Infección de vías respiratorias altas (7) • Neumonía (4) • Infección de tejidos blandos y/o absceso (4) • Gastroenteritis (3) • Otitis media aguda (1) 	

Grupo III. Pacientes sin fiebre (con neutropenia). A los integrantes de este grupo únicamente se les tomó muestra para medir el lactato. La mediana de lactato fue de 1.3 mmol/L (Liq 1.3 – 1.85 mmol/L), dos pacientes tuvieron lactato mayor o igual a 2 mmol/L.

En el cuadro número 4 se resumen las determinaciones de lactato y la cuenta de neutrófilos, expresadas en mediana y límites intercuartílicos, de cada uno de los tres grupos. El valor fue mayor para el grupo de sepsis grave, con diferencia estadísticamente significativa en comparación con el grupo sin fiebre. Además se anotan los valores obtenidos de proteína C reactiva en el grupo I y en el II. En la figura 2 se observa de manera gráfica estas diferencias para lactato y PCR entre el grupo de sepsis grave y sin sepsis grave.

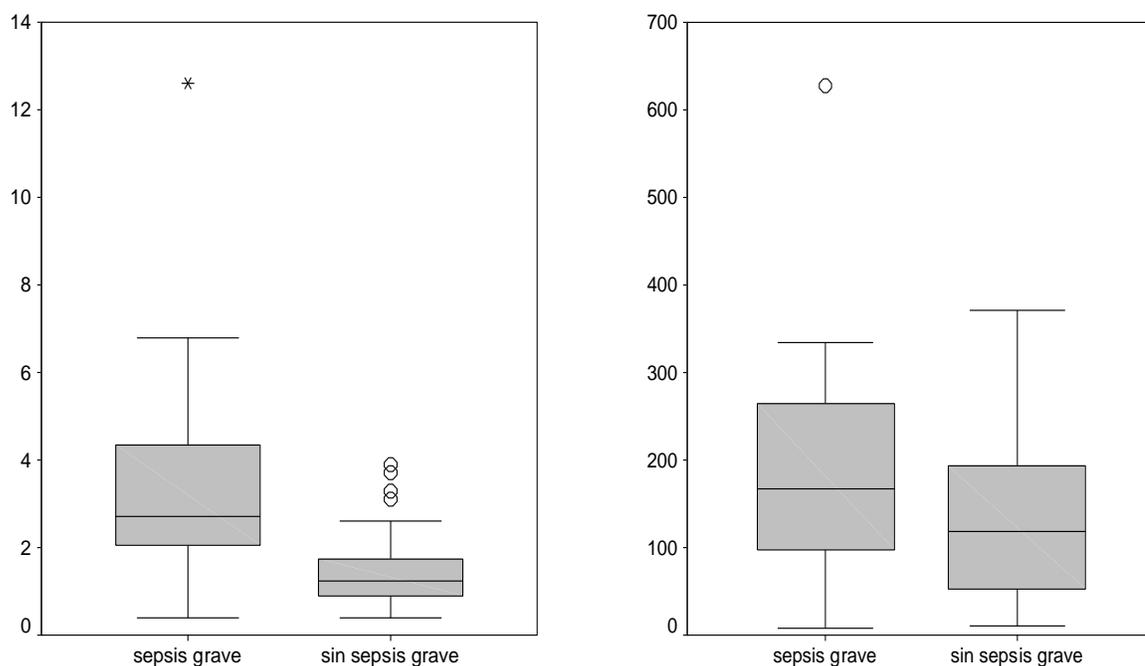
Cuadro No. 4 Determinación de cuenta de neutrófilos, lactato y PCR de acuerdo al grupo.

	Sepsis grave	Sin sepsis grave	Sin fiebre
Neutrófilos absolutos* (NA/mm ³)	5 (0 – 100)	40 (0 – 120)	50 (0 – 120)
Valor de lactato* (mmol/L)	2.7 (2 – 4.3)	1.2 (0.9 – 1.7)	1.3 (1.3 – 1.8) ^{&}
Valor de PCR* (mg/L)	177 (109 – 267)	131 (53 – 218)	NA ⁺

* Mediana (Límites intercuartílicos 25 y 75)

⁺ NA: No aplica [&] p = 0.002, comparando el grupo de sepsis grave contra el grupo sin fiebre.

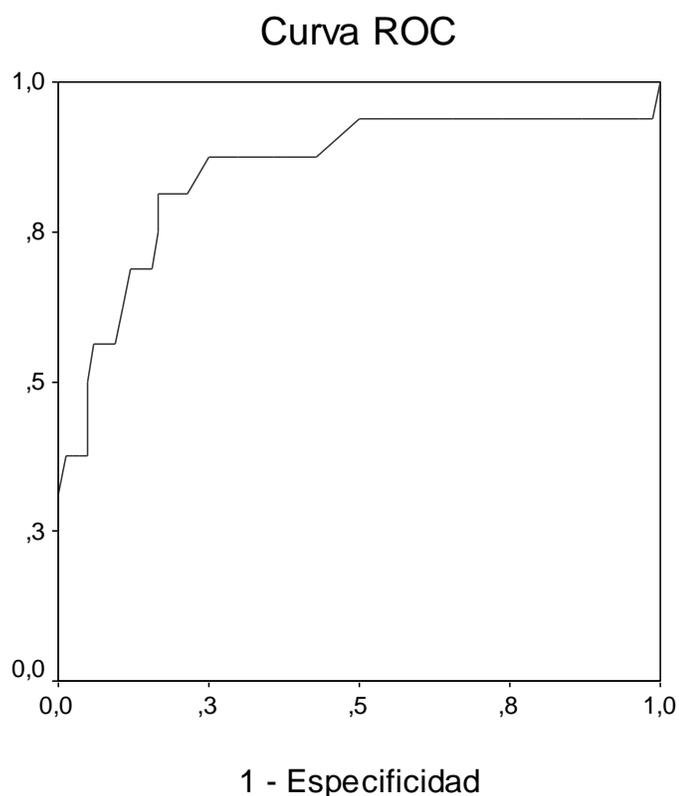
Figura No. 2 Lactato (primera) y PCR (segunda) para cada uno de los grupos



Análisis de la prueba diagnóstica.

Se calculó la curva de eficacia diagnóstica (ROC) para el valor de lactato, el valor con la mejor sensibilidad y especificidad se encontró con 1.8 mmol/L (Figura No. 3). En este punto la sensibilidad (S) es del 87% (IC_{95%} 60 – 98%), especificidad (E) del 75% (IC_{95%} 64 – 83%), el área bajo la curva tuvo un valor de 0.851, con IC_{95%} de 0.725 – 0.977. En las tablas de 2x2, con este valor de corte, el valor predictivo positivo (VPP) fue del 40% (IC_{95%} 24 – 58%) y el valor predictivo negativo (VPN) del 96% (IC_{95%} 88 – 99%). Con respecto al índice de verosimilitud positivo este fue de 3.5 (IC_{95%} 2.31 – 5.3), mientras que el negativo fue de 0.17 (IC_{95%} 0.05 – 0.61).

Figura No. 3 Curva de eficacia diagnóstica (ROC).



Considerando el punto de corte que se había establecido al inicio del estudio con un lactato mayor o igual a 2 mmol/L de acuerdo a la literatura, la sensibilidad

disminuye a 81% (IC_{95%} 53 – 95%), y la especificidad aumenta a 83% (IC_{95%} 73 – 91%), valor predictivo positivo del 48% (IC_{95%} 29 – 68%), valor predictivo negativo del 96% (IC_{95%} 87 – 99%), y también incrementa el índice de verosimilitud positivo de 4.88 (IC_{95%} 2.86 – 8.31) y negativo de 0.23 (IC_{95%} 0.08 – 0.63).

Los resultados de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, índices de verosimilitud positivo y negativo con diferentes puntos de corte se muestran en el cuadro número 5.

Cuadro No. 5 Resultados de lactato acuerdo a diferentes valores de corte

Valor de lactato	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	LR+	LR-
≥0.7 mmol/L	93	13	17	91	1.08	0.48
≥1.0 mmol/L	93	26	19	95	1.27	0.24
≥1.2 mmol/L	93	45	24	97	1.71	0.14
≥1.4 mmol/L	87	57	28	96	2.04	0.22
≥1.6 mmol/L	87	64	31	96	2.45	0.19
≥1.8 mmol/L	87	75	40	96	3.5	0.17
≥2.0 mmol/L	81	83	48	95	4.88	0.23
≥2.1 mmol/L	75	83	50	93	4.56	0.3

S, sensibilidad; E, especificidad; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; LR+ (likelihood ratio), índice de verosimilitud positivo; LR-, índice de verosimilitud negativo.

En los cálculos con diferentes valores, es posible obtener una sensibilidad hasta de 93%, sin embargo la especificidad es muy baja (13-45%).

Ya que a los pacientes se les tomó como parte del protocolo de diagnóstico, proteína C reactiva como marcador de infección bacteriana invasiva, se realizó el mismo ejercicio para identificar la utilidad de ésta como biomarcador de sepsis grave. La mediana para el grupo con sepsis grave fue de 177 mg/L (Liq 109 – 267) y para el grupo sin sepsis grave de 131 mg/L (Liq 53 – 218). Tomando un

valor de corte mayor o igual a 60 mg/L de acuerdo al estudio realizado por Penagos y cols⁽²¹⁾, la sensibilidad también fue de 87%, pero la especificidad es baja, de 27%, con un valor predictivo positivo de 21%, valor predictivo negativo de 91%, e índices de verosimilitud positivo de 1.21 y negativo de 0.46. En el cuadro número 6 se muestran los cálculos de acuerdo a diferentes valores de corte.

Cuadro No. 6 Resultados de PCR acuerdo a diferentes valores de corte

Valor de PCR	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	LR+	LR-
≥30 mg/L	93	11	19	89	1.05	0.57
≥60 mg/L	87	27	21	92	1.21	0.46
≥90 mg/L	81	38	22	90	1.32	0.49
≥120 mg/L	68	48	22	87	1.32	0.62
≥150 mg/L	65	60	27	90	1.73	0.52
≥180 mg/L	50	68	25	86	1.59	0.73

S, sensibilidad; E, especificidad; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; LR+ (likelihood ratio), índice de verosimilitud positivo; LR-, índice de verosimilitud negativo.

No se observó un valor con el cual mejoraran tanto la sensibilidad como la especificidad.

DISCUSIÓN.

Los eventos de neutropenia y fiebre son una complicación frecuente de la quimioterapia en los pacientes hemato-oncológicos. A pesar del importante progreso en el manejo, aún existe una alta morbilidad y mortalidad secundaria a infecciones. Por esta razón es importante contar con marcadores que nos ayuden a detectar de manera oportuna la gravedad del mismo. ^(3, 4, 5)

El lactato es producto del metabolismo anaerobio, una sobreproducción del mismo ocurre cuando el organismo requiere de la generación de ATP sin la presencia de oxígeno, conocida como hipoxia tisular. ^(10, 11) Dicha situación ocurre en la sepsis grave. El valor de lactato es considerado en muchas ocasiones como indicador de gravedad y de pronóstico. ^(12, 14, 22-28)

En pacientes adultos con sepsis grave y choque séptico, se ha encontrado una asociación positiva entre niveles elevados de lactato (≥ 2 mmol/L) y mayor letalidad, ^(9, 12, 26) sin embargo pocos estudios han registrado este biomarcador como un factor en el desarrollo de sepsis grave en pacientes con cáncer. Mato y cols ⁽¹⁶⁾ asocian los niveles de lactato (≥ 2 mmol/L) con el desarrollo de choque séptico en las siguientes 48 h en pacientes hemato-oncológicos con neutropenia asociada a fiebre, con un OR de 12.1, IC _{95%} 2.1-70.1, y un área bajo la curva de 0.75 (IC _{95%} de 0.58-0.91, $p = 0.02$), en un modelo que incluyó frecuencia cardiaca y frecuencia respiratoria. Ramzi y cols ⁽⁹⁾ utilizaron un valor ≥ 3 mmol/L como predictor de choque séptico y mortalidad, y obtuvieron un OR de 10, $p = 0.003$.

En la población pediátrica los trabajos publicados no incluyen pacientes con cáncer; un trabajo realizado en Brasil por Koliski y cols, ⁽²⁹⁾ encontró que una determinación de lactato mayor o igual a 2 mmol/L al momento del ingreso, tenía una sensibilidad del 70% y especificidad del 63% para predecir muerte en pacientes en estado crítico, y a las 24 horas del ingreso de 97% y 57%

respectivamente. En un trabajo realizado en la India por Ram Jat y cols ⁽³⁰⁾ se incluyeron niños con diagnóstico de choque séptico, a quienes se les determinó el lactato en tres ocasiones, en las tres primeras horas de su ingreso, a las 12 y a las 24 horas, encontrando que la medición a las 12 horas tenía mejores resultados, con un área bajo la curva, de 0.786 IC_{95%} 0.597 – 0.986, y para un valor de corte ≥ 2 mmol/L obtuvieron un valor predictivo positivo de 52%, negativo de 80% y un OR 4.4, sin una diferencia significativa con una $p = 0.1$. Para un valor de corte ≥ 5 mmol/L resultó un valor predictivo positivo 71%, negativo 83%, con un OR 12.5 con una diferencia significativa con una $p = 0.005$. Estos son similares a los hallazgos de este estudio, si bien, no se incluyó la muerte como uno de los desenlaces. En nuestro estudio el objetivo principal fue conocer la utilidad del lactato como biomarcador de sepsis grave en los pacientes hemato-oncológicos que presentaron episodio de fiebre y neutropenia. La frecuencia de sepsis grave fue baja, (16%) similar a la reportada en la literatura. ^(4, 9) Cuando se utiliza el valor de lactato ≥ 2 mmol/L, los datos obtenidos son similares a los de otros estudios, y adicionalmente tenemos los índices de verosimilitud (positivo de 4.88 y negativo 0.23), los cuales se consideran aceptables para confirmar el diagnóstico. Se obtuvo un área bajo la curva de de 0.851, con IC_{95%} de 0.725 – 0.977, lo cual nos permite descartar la hipótesis nula y confirmar la alterna, ya que el lactato es útil para identificar a un 80% de los pacientes con sepsis grave. Sin embargo al ser esta una condición que requiere una prueba con mayor sensibilidad, el resultado de la curva ROC empleando un valor de ≥ 1.8 mmol/L incrementa la sensibilidad y conserva una especificidad aceptable, por lo que pudiera considerarse este valor como punto de corte para identificar de manera temprana un episodio de sepsis grave, con la posibilidad de ofrecer un tratamiento más intensivo.

Con lo anterior es importante enfatizar que de acuerdo a lo reportado en la literatura ^(12, 16, 25) y con el hallazgo del presente estudio, de que el 50% de los pacientes no presentaban hipotensión al momento del diagnóstico de sepsis

grave, una determinación temprana de lactato sérico puede detectar de manera más oportuna la existencia de hipoperfusión tisular.

Por otro lado dentro del grupo de neutropenia y fiebre sin sepsis grave (tres pacientes) y el de sin fiebre (dos pacientes) se registraron casos con lactato elevado (falsos positivos), estos pacientes se encontraban con hiperleucocitosis y/o en recaída de la enfermedad de base, pudiendo ser esta la causa del incremento de lactato. Existen algunos artículos en donde se reportan casos de pacientes con actividad tumoral que presentaban hiperlactatemia ⁽³¹⁻³³⁾ sin lograr conocerse por completo la fisiopatología, pero se cree que es secundario al incremento en la actividad glucolítica por parte de las células malignas, específicamente por aumento de la actividad de la enzima hexoquinasa II. ^(31, 32) En tumores sólidos puede deberse a que el tamaño del tumor supere la irrigación sanguínea y se produzca una zona de hipoperfusión con incremento secundario del lactato. ⁽³²⁾

Con respecto a la proteína C reactiva, habitualmente empleada como un biomarcador para infección bacteriana invasiva, se probó también para determinar su utilidad en sepsis grave. Existe un estudio realizado por Green y cols ⁽¹⁵⁾ en el cual se realizó una comparación entre el lactato sérico, con valor de corte mayor o igual a 4 mmol/L, y la proteína C reactiva, valor de corte mayor o igual a 100 mg/L, como predictor de mortalidad, concluyendo que la proteína C reactiva por sí sola tiene mayor asociación con la muerte a 28 días, OR 1.91 IC_{95%} 1.22 – 2.98, que el lactato. En nuestro estudio se encontró que la PCR tuvo baja sensibilidad y aún más baja especificidad, con valores desde 30 mg/L hasta 180 mg/L.

El estudio tiene varias limitaciones, la principal es el tamaño de los grupos. Si bien los grupos de infección clínicamente documentada y fiebre sin origen tienen un número suficiente de pacientes, el grupo con aislamiento microbiológico es reducido, incluso para lo reportado habitualmente en la literatura en los pacientes

con episodio de neutropenia y fiebre (20-30%).^(34, 35) Esto explicaría la baja frecuencia de episodios con sepsis grave, e incluso si fuera mayor, mejoraría el desempeño de la prueba (sensibilidad y especificidad). La otra limitante es el número de pacientes en el grupo sin fiebre (11), debido a que no tenían indicación de tomar muestras adicionales, y cuando se identificaba la neutropenia generalmente el paciente no tenía en forma simultánea la muestra para la determinación de lactato.

Recientemente el nivel sérico de lactato se ha utilizado como un factor de pronóstico para letalidad, principalmente en pacientes adultos con sepsis grave. Su principal ventaja es que se trata de una prueba de laboratorio accesible, de resultado inmediato y que requiere mínima cantidad de muestra sanguínea. Con el presente estudio fue posible establecer la utilidad del lactato como un biomarcador de sepsis grave en pacientes con episodio de fiebre y neutropenia. Será necesario establecer el desempeño de la prueba en la práctica cotidiana con un mayor número de pacientes.

CONCLUSIONES.

1. Un valor de lactato ≥ 2 mmol/L es un biomarcador útil como auxiliar para identificar a los pacientes con sepsis grave cuando cursan con un episodio de fiebre y neutropenia.
2. Un valor de lactato ≥ 1.8 mmol/L brinda mayor sensibilidad, dando oportunidad de detectar de manera más temprana a mayor cantidad de pacientes, con el fin de ofrecerles un tratamiento más enérgico.
3. El nivel elevado en las primeras 48 horas de iniciado el episodio, aún en pacientes hemodinámicamente estables, corrobora que este compuesto químico se incrementa aún antes de encontrar datos de hipoperfusión.

REFERENCIAS.

1. Arnello M, Quintana J, Barraza P. Neutropenia febril en niños con cáncer en un centro asistencial en Santiago, Chile. *Rev Chil Infect* 2007; 24: 27 – 32.
2. López P, López E. Neutropenia febril en Pediatría. *Asociación Colombiana de Infectología*. 2008; 12: 290 – 7.
3. Hugues 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. *CID* 2002; 34: 730 – 51.
4. Almeida Mendes AV, Salponki R, Mendonca N. New guidelines for the clinical management of febrile neutropenia and sepsis en pediatric oncology patients. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83: S54 – 63.
5. Santolaya ME, Rabagliati R, Ribart T, Paya E, Guzman AM, Morales R, et al. Consenso: Manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre: rational approach towards the patient with cancer, fever and neutropenia. *Rev Chilena Infectol*. 2005; 22 Supl 2: S79 – S113.
6. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 2 – 7.
7. Porrás-García W, Ige-Afuso M, Ormeda-Villavicencio A. Depuración de lactato como indicador pronóstico de mortalidad en pacientes con sepsis severa y choque séptico. *Rev Soc Perú Med Interna*. 2007; 20: 132 – 138.
8. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, Cornell T, Decaen A, Deymann A, Doctor A, Davis A, Duff J, Dugas MA et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2009; 37: 666 – 83.

9. Ramzi J, Mohamed Z, Yosr B, Karima K, Raihane B, Lamia A, Abid Hela B, Zaher B, Balkis M. Predictive factors of septic shock and mortality in neutropenic patients. *Hematology* 2007; 12: 543 – 48.
10. Jones A, Puskarich MA. Sepsis-induced tissue hypoperfusion. *Crit Care Clin* 2005; 25: 769 – 779.
11. Okorie Nduka Okorie, Dellinger Phil. Lactate: Biomarker and potential therapeutic target. *Crit Care Clin* 2011; 27: 299 – 321.
12. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaiieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, Bellamy SL, Christie JD. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 2009; 37: 1670 – 77.
13. Porto Rondinelli PI, Braga Ribeiro KC, Camargo B. A proposed score for predicting severe infection complications in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006; 28: 665 – 670.
14. Nguyen HB, Rivers Emmanuel, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, Tomlanovich MC. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 1637 – 42.
15. Green JP, Berger T, Nidhi G, Shapiro NI. Serum lactate is a better predictor of short term mortality when stratified by C-reactive protein in adult emergency department patients hospitalized for a suspected infection. *Ann Emer Med* 2011; 57: 291 – 5.
16. Mato AR, Luger SM, Heitjan DF, Mikkelsen ME, Olson E, Ujjani C, Jacobs S, Miltiades AN, Shah P, Schuster SJ, Carroll M, Chauffe AD, Fuchs BD. Elevation in serum lactate at the time of febrile neutropenia in hemodynamically-stable patients with hematologic malignancies is associated with the development of septic shock within 48 hours. *Cancer Biology & Therapy*. 2010; 9:8: 585 – 9.
17. Pacheco-Rosas DO. Miranda-Novales MG. Peregrino-Bejarano L. Comparación del tratamiento con piperacilina/tazobactam vs.

- piperacilina/tazobactam más amikacina como esquema empírico inicial en pacientes pediátricos con cáncer, fiebre y neutropenia. Tesis. Especialidad: Infectología Pediátrica. 2007. Facultad de Medicina UNAM.
18. Manual de Gasómetros. Gem Premier 4000 con iQM. Instrumentation Laboratory.
 19. Agrawa, S, Sachdev A, Gupta D, Chugh K. Role of lactate in critically ill children. *Ind J Crit Care Med* 2004; 8: 173 – 81.
 20. Sackett DL, Straus S. On some clinically useful measures of the accuracy of diagnostic tests. *ACP J Club* 1998; 129: A1 7-9.
 21. Penagos-Paniagua M, Villasís-Keever MA, Miranda-Novales MG, Tapia-Marcial A, Rivera-Márquez H, Bernaldez-Ríos R, Solórzano-Santos F. Utilidad de la proteína C reactiva para el diagnóstico de infección bacteriana en el paciente pediátrico con cáncer, fiebre y neutropenia. Aceptado para publicación *Bol Med Hosp Infant Mex*.
 22. Del Portal DA, Shofer F, Mikkelsen ME, Dorsey PJ, Gaieski DF, Goyal M, Synnestvedt M, Weiner MG, Pines JM. Emergency department lactate is associated with mortality in older adults admitted with and without infections. *Acad Emerg Med* 2010; 17: 260 – 8.
 23. Borthwick HA, Brunt LK, Mitchem KL, Chaloner C. Does lactate measurement performed on admission predict clinical outcome on the intensive care unit? A concise systematic review. *Ann Clin Biochem* 2012; 19 – 21.
 24. Husain FA, Martin MJ, Mullenix PS, Steele SR, Elliott DC. Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. *Am J Sur* 2003; 185: 485 – 91.
 25. Jansen TC, Van Bommel J, Mulder PG, Rommes JH, Schieveld SJM, Bakker J. The prognostic value of blood lactate levels relative to that vital signs in the pre-hospital setting: a pilot study. *Crit Care* 2008; 12: 1 – 7.

26. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Nathanson LA, Lisbon A, Wolfe RE, Weiss JW. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med* 2005; 45: 524 – 8.
27. Nguyen HB, Corbett SW, Steel R, Banta J, Clarck RT, Hayes SR, Edwards J, Cho TW, Wittlake WA. Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Crit Care Med* 2007; 35: 1105 – 12.
28. Bakker J, Gris P, Coffernils M, Kahn RJ, Vincent JL. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg* 1996; 171: 221 – 6.
29. Koliski A, Cat I, Giralde DJ, Cat M. Blood lactate concentration as prognostic marker in critically ill children. *J Pediatr (Rio J)* 2005; 81: 287 – 92.
30. Ram Jat K, Jhamb U, Gupta VK. Serum lactate as the predictor of outcome in pediatric septic shock. *Ind J Crit Care Med* 2011; 15: 102 – 7.
31. Chan FH, Carl D, Lyckholm LJ. Severe lactic acidosis in a patient with B-cell lymphoma: A case report and review of the literature. *Case Rep Med* 2009: 1 – 6.
32. Groot R, Sprenger RA, Imholz ALT, Gerding MN. Type B lactic acidosis in solid malignancies. *J Med (Netherlands)* 2011; 69: 120 – 3.
33. Loja D, Vilca M, Postigo R, Torres A, Alvizuri J. Acidosis láctica y leucemia aguda. *An Fac Med* 2004; 65: 49 – 55.
34. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JAH, Wingards JR. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *IDS* 2011; 52: 56 – 93.
35. Paganini H, Santolaya ME. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Rev Chil Infect* 2011; 28: 10 – 38.

ANEXO 1. VARIABLES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO DE ACUERDO A LA EDAD.

La respuesta inflamatoria se define por otra parte, a la presencia de al menos dos de los siguientes criterios, siempre y cuando uno de ellos incluya alteraciones en la temperatura corporal o en la cuenta de leucocitos:

- Temperatura central $>38.5^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$.
- Taquicardia, definida como una frecuencia cardiaca promedio >2 desviaciones estándar para la edad en ausencia de algún estímulo externo, fármacos o dolor. Así mismo una elevación persistente e inexplicable de la frecuencia cardiaca durante media hora a cuatro horas; para menores de un año bradicardia, definida como una frecuencia cardiaca menor de la percentila 10 para la edad en ausencia de algún estímulo vagal, drogas beta bloqueadoras o enfermedad cardiaca congénita o una disminución persistente inexplicable durante un periodo mayor a media hora.
- Frecuencia respiratoria mayor de dos desviaciones estándar para la edad o el uso de asistencia mecánica ventilatoria por un proceso agudo no relacionado con algún proceso neuromuscular subyacente o el uso de anestésicos.

Incremento en la cuenta de leucocitos o disminución de ésta para la edad, no asociada a la administración de quimioterapia, o $>10\%$ de formas inmaduras. En la siguiente tabla se muestran las variables clínicas y de laboratorio de acuerdo a la edad (los valores más bajos para frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y presión sanguínea corresponden a la percentila 5 y los valores más elevados corresponden a la percentila 95).⁽⁶⁾

Edad	Frecuencia cardiaca (lat/min)		Frecuencia respiratoria (resp/min)	Cuenta de leucocitos x $10^3/\text{mm}^3$
	Taquicardia	Bradicardia		
0 días – 1 sem	>180	<100	>50	>34
1 sem – 1 mes	>180	<100	>40	>19.5 o <5
1 mes – 1 año	>180	<90	>34	>17.5 o <5
2 – 5 años	>140	NA	>22	>15.5 o <6
6 – 12 años	>130	NA	>18	>13.5 o <4.5
13 – 18 años	>110	NA	>14	>11 o <4.5

ANEXO 2. DEFINICIÓN DE SEPSIS GRAVE Y CHOQUE SÉPTICO.

Sepsis grave cuando se presenta con datos de disfunción orgánica, ésta puede ser cardiovascular, respiratoria o dos o más de alguna otra disfunción orgánica, mismas que se enlistan en la siguiente tabla. ⁽⁶⁾

Choque séptico: Se define como presencia de sepsis acompañada de disfunción cardiovascular

Tabla. Criterios para disfunción orgánica. ⁽⁶⁾

Disfunción Cardiovascular:

A pesar de la administración de líquidos intravenosos en bolo ≥ 40 ml/kg en 1 hora

- Disminución de la presión diastólica menor que la percentila 5 para la edad o la presión sistólica menor a dos desviaciones estándar para la edad
- Necesidad de aminas vasoactivas para mantener una presión arterial normal (Dopamina >5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o Dobutamina, epinefrina o norepinefrina a cualquier dosis)
- Dos de los siguientes:
 - ✓ Acidosis metabólica inexplicable con un déficit de base >5 mEq/L.
 - ✓ Incremento del lactato arterial >2 veces el límite normal alto.
 - ✓ Oliguria <0.5 ml/kg/hr.
 - ✓ Llenado capilar retardado >5 segundos.
 - ✓ Diferencia entre la temperatura central y la periférica $>3^{\circ}\text{C}$.

Disfunción Respiratoria:

- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ en ausencia de cardiopatía cianógena o enfermedad pulmonar previa.
- $\text{PaCO}_2 > 65$ torr o 20 mmHg por arriba de la basal.
- Necesidad de tener una $\text{FiO}_2 > 50\%$ para mantener saturación $> 92\%$.
- Necesidad de ventilación mecánica asistida.

Disfunción Neurológica:

- Escala de Glasgow <11.
- Cambio agudo en el estado mental con una disminución de Glasgow >3 puntos.

Disfunción Hematológica:

- Cuenta de plaquetas <80,000/mm³ o disminución del 50% con respecto al valor más alto en los últimos 3 días (para pacientes oncológicos).
- INR >2.

Disfunción Renal:

- Creatinina sérica ≥ 2 veces mayor al límite normal alto para la edad.

Disfunción Hepática:

- Bilirrubina total ≥ 4 mg/dL (no aplicable para recién nacidos).
- ALT 2 veces mayor que el límite normal para la edad.

ANEXO 3. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRÍA C.M.N SIGLO XXI**



México, D. F. a _____ de _____ de _____

A través de este conducto se le está invitando a que su hijo (a) participe en un estudio de investigación. El título del estudio es: “Utilidad del lactato sérico como biomarcador de sepsis grave en pacientes pediátricos hemato-oncológicos que cursen con evento de neutropenia y fiebre” el cual ha sido aprobado por el Comité Local de Investigación y cuenta con el número de registro: R-2011-3603-49.

Se le ha invitado a participar debido a que su hijo (a) tiene una disminución en la células de la sangre (neutropenia) que ayudan a defendernos contra las infecciones.

El propósito de este estudio es conocer la utilidad de una sustancia en la sangre, llamada lactato, que nos puede ayudar a distinguir una infección grave, que puede ser una complicación frecuente en niños con defensas bajas (neutropenia). Se han realizado estudios en adultos sobre esta sustancia, sin embargo no se cuentan con muchos estudios en pacientes pediátricos. La participación en el estudio es totalmente voluntaria. Si usted acepta participar a su hijo (a) ocurrirá lo siguiente:

En el momento de tomarle muestras de sangre a su hijo, se tomará un volumen mayor (0.5 ml a 1 ml, menos de una cucharadita), en una sola ocasión. Usted sabe que las molestias que se producen durante las tomas de sangre son dolor, posible formación de moretones en el sitio de punción y muy raramente infección. La muestra será la que solicite su médico tratante, no se harán punciones extras.

Posibles beneficios: Es posible que su hijo (a) no se beneficie de su participación en este estudio, pero es posible que con los resultados otros niños con su enfermedad resulten beneficiados si se demuestra que la medición del lactato en la sangre es útil. En todo momento su paciente tendrá vigilancia estrecha y continuará con su tratamiento como sea indicado por el médico tratante.

Usted no necesita autorizar la participación de su hijo (a) en este estudio si no lo desea, en caso de no autorizarlo, su paciente recibirá la atención médica habitual y esto no repercutirá en su atención futura.

Si acepta participar, la información en el expediente clínico será totalmente confidencial, utilizada sin que se le identifique en los documentos, trabajos y

publicaciones. Los investigadores del estudio estarán disponibles para responder a sus dudas y comentarios, con respecto al estudio, en cualquier momento.

Debido a lo anterior se le solicita plasme su autorización sobre la toma de una muestra de sangre venosa de 0.5 mL a 1 mL:

- () No autorizo que se tome la muestra
() Sí autorizo que se tome la muestra solo para este estudio

En cualquier momento podrá dirigirse a los investigadores para resolver dudas o inquietudes: Dra. Ana Celia Huelgas Plaza tel. cel. 044 55 36 74 07 87 y Dr. Daniel Pacheco Rosas o Dra. Guadalupe Miranda, en el Departamento de Infectología, tercer piso de Infectología del Hospital de Pediatría, tel. 56 27 69 00 ext. 22462 y 22463.

Nombre y firma de ambos padres o tutores
o representantes legales

Nombre y firma de quien obtiene el
consentimiento

Testigo1

Testigo 2

Nombre, firma dirección, y relación con el participante

ANEXO 4. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Nombre: _____ Número de afiliación: _____ Folio: _____
 Edad: _____ Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____ Estado nutricional: _____
 Diagnóstico de base: _____

Ingreso o inicio de episodio de fiebre y neutropenia: Fecha: _____ Hora: _____
 Signos vitales: FC _____ FR _____ Temperatura _____ TA _____ TAM _____
 Cuenta de neutrófilos: _____
 Foco infeccioso identificado: SI ¿Cuál? _____ NO
 Tiempo de inicio de antimicrobiano: _____
 Toma de cultivos: ¿Cuáles? _____ Número: _____
 Aislamiento microbiológico: SI ¿Cuál? _____ NO
 Valor de lactato: _____ Valor de PCR: _____

Datos de sepsis grave: SI _____ NO _____ ¿Cuáles? _____

ANEXO 6. CARTA DE APROBACIÓN DEL PROTOCOLO.

Carta Dictamen

Página 1 de 1

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud**Dictamen de Autorizado**COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3603
HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SURFECHA **07/12/2011****DR. MARÍA GUADALUPE MIRANDA NOVALES****P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Utilidad del lactato sérico como biomarcador de sepsis grave en pacientes pediátricos hemato-oncológicos que cursan por evento de neutropenia y fiebre.que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2011-3603-49

ATENTAMENTE

DR. HERMILO DE LA CRUZ YÁÑEZ

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud núm 3603

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL