



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PETRÓLEOS MEXICANOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

“Estudio de casos y controles para evaluar cifras plaquetarias en la biometría hemática como discriminador de bacteremia en niños con leucemia, neutropenia y fiebre; atendidos en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos del año 2000 al 2013”

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA:

ANDREA GARCIA OROPEZA

DRA. ANA ELENA LIMÓN ROJAS
PROFESOR DEL CURSO

DR JESUS REYNA FIGUEROA
TUTOR DE TESIS

DRA PATRICIA GALINDO DELGADO
ASESOR DE TESIS

MÉXICO, D.F., AGOSTO 2014.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



DR. FERNANDO ROGELIO ESPINOSA LÓPEZ
DIRECTOR

DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DRA. ANA ELENA LIMÓN ROJAS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. JESUS REYNA FIGUEROA
TUTOR DE LA TESIS

DRA PATRICIA GALINDO DELGADO
ASESOR DE LA TESIS

Contenido

1. Resumen.....	5
2. Definición del problema.....	6
3. Antecedentes.....	8
3.1 Limitaciones de los criterios de SIRS en el niño con cáncer	
3.2 Limitaciones en la identificación microbiana	
3.3 Biomarcadores	
3.4 Participación de las plaquetas en sepsis	
4. Justificación.....	13
5. Objetivos.....	14
5.1 Objetivo general	
5.2 Objetivos particulares	
6. Planteamiento de Hipotesis	15
6.1 Hipotesis metodológica	
6.2 Hipotesis nula	
6.3 Hipotesis alterna	
7. Material y métodos.....	16
7.1 Diseño	
7.2 Selección de sujetos	
7.3 Definiciones operativas	
7.4 Selección de la muestra	

7.5	<i>Análisis de sensibilidad</i>	
7.6	<i>Tamaño de la muestra</i>	
7.7	<i>Análisis estadístico</i>	
7.8	<i>Ética</i>	
8.	<i>Resultados</i>	19
8.1	<i>Características generales</i>	
8.2	<i>Comportamiento plaquetario</i>	
8.3	<i>Análisis extra</i>	
9.	<i>Discusión</i>	21
10.	<i>Referencias</i>	25
11.	<i>Anexos</i>	30
11.1	<i>Figura 1</i>	
11.2	<i>Cuadro 1</i>	
11.3	<i>Figura 2</i>	
11.4	<i>Figura 3</i>	
11.5	<i>Figura 4</i>	
11.6	<i>Cuadro 2</i>	
11.7	<i>Figura 5</i>	
11.8	<i>Figura 6</i>	
11.9	<i>Cuadro 3</i>	

1. Resumen:

Antecedentes: La sepsis se define como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica provocado por un microorganismo. Los niños bajo tratamiento para cáncer presentan una mortalidad estimada de 16% a causa de los procesos infecciosos debido a la inmunosupresión. En la sepsis, está involucrada la disfunción plaquetaria, existiendo variación en las cifras plaquetarias del sujeto con sepsis.

Objetivo: Establecer la existencia de patrones diferenciales en las cifras sanguíneas de plaquetas entre el paciente con leucemia y bacteremia y los pacientes sin bacteremia.

Material y métodos: Mediante un estudio observacional y descriptivo, se estudiaron sujetos de 2 a 17 años y 11 meses con diagnóstico de leucemia. Para su análisis los niños se clasificaron en tres grupos: Grupo 1. Pacientes con neutropenia, fiebre y aislamiento microbiano en sangre. Grupo 2. Pacientes con neutropenia, fiebre, sin aislamiento microbiano en sangre y Grupo 3. Pacientes con neutropenia, sin fiebre, y sin cultivo realizado por no cumplir con el criterio de fiebre.

Ética: El estudio fue aprobado por el comité de investigación y de ética institucional

Resultados: Un total de 91 eventos de neutropenia en 87 pacientes fueron registrados durante el periodo de estudio, sospecha de sepsis fueron incluidos para el análisis; 14(15.3%) correspondieron al grupo 1, 52(57.1%) al grupo 2 y 25 (27.4%) al grupo 3. La diferencia entre las medianas plaquetarias de los tres grupos (Grupo 1=37,000 plaquetas/ μ l, Grupo 2 = 49,000 plaquetas/ μ l y Grupo 3= 67,500 plaquetas/ μ l =) resultaron estadísticamente significativas ($p < 0.05$); El cálculo de la curva de la eficacia diagnóstica para el valor de las plaquetas, identificó bajos valores de sensibilidad y especificidad para discriminar bacteremia, siendo el punto de corte de 30,000 a 40,000 plaquetas el mejor punto de corte establecido.

Conclusión: Los niveles de plaquetas son estadísticamente más bajos en los sujetos con neutropenia y fiebre con aislamiento microbiológico (bacteremia), La eficacia discriminadora de bacteremia de los niveles plaquetas es pobre, con una sensibilidad y especificidad baja.

Palabras Clave: Plaquetas, bacteremia, neutropenia y fiebre, diagnóstico, pediatría, leucemia.

2. Definición del problema.

La sepsis se define como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) provocado por un microorganismo que puede llevar a daño orgánico múltiple (DOM). A pesar de los avances en los cuidados intensivos modernos; la mortalidad por sepsis grave excede el 30% de los sujetos gravemente enfermos, con costos anuales estimados en 16.7 billones de dólares en los Estados Unidos **(1)**. Dentro de este grupo se considera que los niños bajo tratamiento para cáncer presentan una mortalidad estimada de 16% a causa de los procesos infecciosos que se agregan en el niño debido a la inmunosuprimido por el uso de quimioterapia, la cual frecuentemente se manifiesta como neutropenia y fiebre (NF). **(2)**

La detección oportuna de procesos infecciosos sistémicos en el niño con NF es uno de los mayores retos a los que se enfrenta cotidianamente el personal de salud. Motivo por el cual se han publicado diferentes estudios que enaltecen las propiedades de diferentes biomarcadores en pacientes sépticos en estado crítico; sin embargo dentro de sus aclaraciones la mayoría de ellos establecen que las conclusiones no pueden, entre otros, ser aplicadas a niños, a inmunosuprimidos, ni en sujetos con cáncer **(3)** teóricamente, la desregulación de eventos que son comunes entre la sepsis y el cáncer, como la hipoxia, el daño tisular, la apoptosis y la inflamación, pueden impactar en las cifras del biomarcador en estudio y su evaluación como discriminador de sepsis pudiera no ser adecuada en pacientes con NF **(4)**, motivo por el cual la

existencia de guías clínicas, consensos, recomendaciones y biomarcadores que buscan estandarizar la manera como se identifican los niños que ameritan el uso de antimicrobianos; presenta limitaciones que influyen en el tratamiento y que no les permiten convertirse en el método definitivo que discrimine al niño con enfermedad oncológica con sepsis del que no la tiene **(5)**

En la sepsis, están involucradas la respuesta inflamatoria, las alteraciones de la hemostasia y la disfunción endotelial. Dentro de las vías patogénicas asociadas a la coagulopatía en sepsis, se encuentra la disfunción plaquetaria, tanto en recuento como en función; existiendo variación en las cifras plaquetarias del sujeto con sepsis. **(6)**. En el niño con cáncer, sin embargo, debemos considerar tanto la afectación del proceso séptico y la ocasionada por la quimioterapia; que puede provocar variabilidad y descenso del número de plaquetas. **(7)**, por lo que antes de establecer si el conteo plaquetario es útil para discriminar bacteremia; se ha expresado la necesidad de comparar las cifras en sujetos que padecen cáncer, NF y bacteremia vs pacientes con cáncer sin bacteremia. Dicho planteamiento podrá de encontrarse diferencias significativas, proponer en un futuro una mejor manera de discriminar al paciente oncológico con sepsis, del que no la padece.

3. Antecedentes.

Los argumentos que permiten considerar la interacción entre el cáncer y la sepsis como un problema de salud pública se basan en el incremento de la incidencia de las enfermedades neoplásicas en los últimos 100 años, mismos en los que pasó de ser la octava a la segunda causa de muerte en niños **(8,9)**. Incremento que ha modificado la frecuencia con que se utilizan procedimientos invasivos, la quimioterapia, el uso del trasplante como opción terapéutica y el tiempo de hospitalización favoreciendo el desarrollo de infecciones graves. **(10,11)** Contradictoriamente, la identificación de sepsis en el niño con cáncer ha encontrado en la variabilidad del criterio clínico al principal factor que ha permitido su sobre-diagnóstico y el uso indiscriminado de antimicrobianos. **(12)**, debido a que muchas de sus complicaciones se manifiestan clínicamente, sin serlo, como un cuadro similar a sepsis.

3.1 Limitaciones de los criterios de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica en el niño con cáncer.

En pacientes con cáncer la NF es el principal motivo por el cual se usan antibióticos debido a que en estos sujetos se producen infecciones graves, incluso tras el inoculo de baja cantidad de bacterias u hongos que no pueden detectarse solo con cultivos y la demora en el inicio de antimicrobianos puede ser mortal; especialmente en sepsis por Gram negativos; motivo por el cual aún sin evidencia de la participación microbiana se trata empíricamente como

infección. **(13)**. La fiebre uno de los datos mayores de SIRS; permite la sobre estimación de sepsis en NF **(14)**, al ser uno de los datos que nos permiten sospechar cáncer o recaída de este **(15)** fenómeno descrito principalmente en enfermedades como la leucemia, los linfomas, neoplasias del sistema nervioso central y tumores óseos, la cual se presenta por la producción de energía de las células tumorales por un proceso de glicólisis anaeróbica y por el consumo de glucosa hasta 200 veces más que las células normales **(16)**. En el niño con efectos de la quimioterapia, la fiebre puede ser consecuencia de la inflamación en mucosas y del epitelio digestivo; o la traducción clínica de alteraciones metabólicas.

La leucocitosis, el segundo dato mayor de SIRS, puede ser producto de la perpetuación clonal de células tumorales principalmente por inhibición de la muerte celular tipo I o apoptosis, o por el uso de Factores de crecimiento de granulocitos que inducen la proliferación celular de células hematopoyéticas. El resto de datos de SIRS como la taquicardia y la taquipnea persistentes pueden estar causados por factores diversos como la anemia, la deshidratación, las alteraciones hidroelectrolíticas, el uso de drogas con efecto cronotrópico positivo, derrames pleurales, ascitis. **(17)**, reacción a transfusiones y la enfermedad injerto contra huésped, entre otras. **(18)** Inclusive durante el uso de quimioterapia en niños sin sepsis se han encontrado alteraciones en marcadores de inflamación sistémica como la Proteína C Reactiva (PCR), la velocidad de sedimentación globular (VSG), la

albúmina y el conteo leucocitario, como consecuencia de las modificaciones nutricionales que se dan durante el tratamiento **(19)**

3.2 Limitaciones en la Identificación microbiana

Las posibilidades de identificar bacteremia o fungemia en niños con NF se basan principalmente en los cultivos de sangre (HC), en donde la principal ventaja es que se identifica al microorganismo causal y su susceptibilidad antimicrobiana. La positividad depende de la oportunidad del cultivo, del método utilizado (manual vs automatizado) y del uso previo de antibióticos a la toma del mismo. Un porcentaje importante de niños con NF estará recibiendo antimicrobianos, lo cual impacta en la capacidad de la prueba de identificar bacteremia. Para este grupo de pacientes, se ha estipulado que existe una mayor eficacia para identificar al patógeno en el cultivo al tomar la muestra de sangre del catéter central que la obtenida por punción periférica. **(20)** Desafortunadamente en pacientes con inmunodeficiencia, el HC presenta un número importante de falsos negativos y el realizar un segundo cultivo identifica un microorganismo solo en el 10% de los casos. La positividad del cultivo sin embargo puede estar dada por contaminación. **(21)**

3.3 Biomarcadores

En los últimos años se han estudiado algunos parámetros biológicos (biomarcadores) en muestras sanguíneas asociados con la respuesta del

hospedero ante un microorganismo como una opción para discriminar sepsis en el niño con neutropenia y fiebre (NF); reportándose para cada uno diferentes ventajas y desventajas; **(22-24)**. De acuerdo a la revisión realizada por Pierrakos et al (2010), existen al menos 178 biomarcadores, evaluados en 3370 estudios (promedio de 18.9 artículos por biomarcador), que han sido utilizados como discriminadores diagnósticos y pronósticos en sepsis evidenciando que es un tema que se revisa continuamente **(25)**. Las conclusiones obtenidas por los estudios clarifican la necesidad de que los biomarcadores provean información adicional a la sospecha y experiencia clínica; y dejan claro que las limitaciones deben ser tomadas en cuenta para la toma de decisiones **(26)**

Dentro del número de biomarcadores propuestos; son tres los reconocidos como los más utilizados para el uso clínico en sepsis: la Proteína C Reactiva (PCR), la procalcitonina (PCT) y la velocidad de sedimentación globular (VSG).

3.4 Participación de las plaquetas en sepsis.

Algunos estudios han establecido la utilidad del conteo plaquetario en los pacientes que reciben quimioterapia; particularmente en LLA, la Plaquetopenia junto con otros factores como la sepsis, el retraso en el tratamiento quimioterapéutico se han establecido como datos de mal pronóstico **(27)**. Así mismo evaluaciones realizadas en sujetos con cáncer y sepsis observaron el

conteo plaquetario más bajo, en comparación con sujetos con enfermedad hepática, donde el conteo plaquetario es más alto. **(28)** En sepsis, se ha descrito que disminuyen los niveles de Plaquetas secundaria a afectación de la vía de la trombomodulina, que entra en una retroalimentación negativa y que por consecuencia inhibe la fibrinólisis gracias a la activación de las cascadas inflamatorias y de la coagulación **(29)** Sin embargo poco se ha descrito acerca de la utilidad de plaquetas en la discriminación del sujeto con sepsis y cáncer.

4. Justificación

El Hospital Central Sur de Petroleos Mexicanos, es una institución de referencia y ofrece atención médica a los hijos de trabajadores, procedentes entre otros de México DF, Veracruz, Tamaulipas, Campeche, Oaxaca, Guanajuato y Tabasco. Atiende un porcentaje importante de niños con diagnóstico de cáncer, siendo la enfermedad de mayor frecuencia la leucemia linfoblástica aguda. **(30)**

De acuerdo a estudios anteriores, en este tipo de pacientes se utilizan antimicrobianos de manera frecuente ante la sospecha de un proceso infeccioso sistémico en el sujeto con neutropenia, al presentar fiebre; un porcentaje elevado de cultivos resultan negativos, y el resultado debe esperarse hasta por cinco días. Lo que influye en el alto manejo de antimicrobianos ante la expectativa de un tratamiento oportuno. **(31)** Dentro de los estudios de rutina que se utilizan en los sujetos con NF, la biometría hemática establece además de la cifra de neutrófilos, otros como las plaquetas; que en la fisiopatología de la sepsis se ha demostrado presenta alteraciones en sus conteos por acción inflamatoria y de genes reguladores y contra reguladores. La evaluación de las cifras plaquetarias, en caso de demostrarse diferencia entre los niños con NF y bacteremia y los que no se demuestra agente infeccioso, pudiera en su momento ser un primer elemento que aporte información para decidir el inicio oportuno de antimicrobianos.

5. Objetivos

5.1 Objetivo General:

Establecer la existencia de patrones diferenciales en las cifras sanguíneas de plaquetas entre el paciente con leucemia y bacteremia y los pacientes sin bacteremia.

5.2 Objetivos particulares

-Correlacionar las cifras sanguíneas de plaquetas en niños con leucemia con o sin sepsis.

-Determinar si las cifras sanguíneas de plaquetas son eficaces en discriminar bacteremia de no bacteremia en niños con leucemia y sospecha de sepsis.

6. Planteamiento de Hipótesis.

6.1 Hipotesis Metodológica: Aunque la variación en las cifras plaquetarias es común en la respuesta al tratamiento contra la leucemia, y en la respuesta inflamatoria a un proceso infeccioso; las cifras de plaquetas serán diferentes en el niño considerado séptico comparado con el niño sin sepsis, con tendencia a ser menores.

6.2 Hipótesis nula (Ho):

Las cifras sanguíneas de plaquetas analizadas de pacientes con leucemia, y proceso séptico corroborado tendrán niveles iguales a los de pacientes con leucemia, sin un proceso séptico corroborado.

6.3 Hipótesis alterna (Ha):

Las cifras sanguíneas de plaquetas analizadas de pacientes con leucemia, y proceso séptico corroborado tendrán niveles diferentes a los de pacientes con leucemia, sin un proceso séptico corroborado

7. Material y métodos:

7.1 Diseño: Mediante un estudio observacional y descriptivo, se estudiaron sujetos de 2 a 17 años y 11 meses con diagnóstico de leucemia en sus diferentes variedades e identificados al cruzar las bases de datos del área de informática y los informes diarios de salud del servicio de pediatría.

Posteriormente se procedió a revisar los expedientes clínicos electrónicos individuales, buscando los datos demográficos, datos clínicos y de laboratorio, así como resultados de cultivos de sangre solicitados.

7.2 Selección de sujetos.

Para su análisis los niños se clasificaron en tres grupos :

- Grupo 1. Pacientes con neutropenia, fiebre y aislamiento microbiano en sangre.
- Grupo 2. Pacientes con neutropenia, fiebre, sin aislamiento microbiano en sangre
- Grupo 3. Pacientes con neutropenia, sin fiebre, y sin cultivo realizado por no cumplir con el criterio de fiebre.

Los grupos 2 y 3 ofrecen ventajas logísticas durante el enrolamiento, 1) los casos con cáncer y bacteremia no corroborada confieren la posibilidad de que la fiebre pueda estar influenciada por la actividad tumoral del cáncer o por el comportamiento clínico por la quimioterapia, que puede en muchos casos

hacer sospechar al clínico que el niño está infectado, pero que no es corroborado con los cultivos. 2) los casos con neutropenia pero sin fiebre disminuyen el riesgo de la clasificación errónea del niño con cáncer como séptico, donde el estándar de oro (hemocultivo) presenta una sensibilidad del 40 al 60%. Y permite establecer que los cambios en las cifras plaquetarias están influenciadas por la quimioterapia y no por el proceso infeccioso

7.3 Definiciones operativas.

Nosotros consideramos las siguientes definiciones:

a) Fiebre asociada a neutropenia: fiebre mayor de 38 grados, o febrícula de 37.5 a 37.9 grados en al menos dos ocasiones durante 24 horas, y que ameritó la toma de cultivos de sangre, orina y/o líquido cefalorraquídeo con reporte negativo a desarrollo bacteriano o micótico.

b) **Bacteremia:** Aislamiento de un microorganismo bacteriano o micótico en cultivo de sangre en un sujeto con neutropenia y fiebre.

7.4 Selección de la muestra: Se incluyeron mediante muestreo no probabilístico de casos consecutivos encontrados en los registros electrónicos institucionales.

7.5 Análisis de sensibilidad.

Nosotros consideramos algunas posibilidades de sesgo, la baja sensibilidad del cultivo de sangre como dato clasificador del paciente, se trató de subsanar

incluyendo en este grupo a niños con alguna evidencia de proceso infeccioso activo tales como abscesos en sitios estériles. El sesgo de la temporalidad, una vez que los esquemas de quimioterapia pudieron presentar modificaciones de un año a otro, o entre tipos de cáncer.

7.6 Tamaño de la muestra: Se incluyeron a todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

7.7 Análisis estadístico

Las variables categóricas se compararon usando Chi cuadrada, y la distribución normal de las variables continuas mediante la prueba de t de Student. Además se utilizó regresión logística bivariado y multivariada para determinar los factores asociados a sepsis nosocomial, y se calculó de razón de momios con intervalos al 95% de confianza. El porcentaje de riesgo atribuible se calculó para las variables incluidas en el modelo final.

Se utilizó EPI Info versión 3.5.3; y SPSS ver 10, para el análisis estadístico.

7.8 Ética

El estudio fue aprobado por el comité de investigación y de ética institucional

8. Resultados

8.1 Características generales

Un total de 91 eventos de neutropenia en 87 pacientes fueron registrados durante el periodo de estudio, sospecha de sepsis fueron incluidos para el análisis; 14(15.3%) correspondieron al grupo 1, 52(57.1%) al grupo 2 y 25 (27.4%) al grupo 3. (Ver figura1). Mientras que los datos demográficos se muestran en el cuadro 1. Los microorganismos aislados con mayor frecuencia en el grupo 2, fueron *Staphylococcus epidermidis*; todos ellos en hemocultivo, (figura 2).

8.2 Comportamiento plaquetario.

La diferencia entre las medianas plaquetarias de los tres grupos (Grupo 1=37,000 plaquetas/ μ l, Grupo 2 = 49,000 plaquetas/ μ l y Grupo 3= 67,500 plaquetas / μ l =) resultaron estadísticamente significativas ($p < 0.05$); lo que en números totales establecería que en los grupos homogéneos de acuerdo a la edad, tipo de enfermedad, y características de nutrición; los niveles de plaquetas más altos se observan en el grupo de niños con NF y bacteremia comprobada con aislamiento antimicrobiano, comparado por separado con los otros dos grupos. (ver figura 3).

El cálculo de la curva de la eficacia diagnóstica para el valor de las plaquetas, identificó bajos valores de sensibilidad y especificidad para discriminar

bacteremia, siendo el punto de corte de 30,000 a 40,000 plaquetas el mejor punto de corte establecido. (Figura 4 y cuadro 2)

8.3 Analisis extra

Como parte del analisis de los datos, y una vez que la neutropenia es reconocida como el principal factor de riesgo para el desarrollo de infecciones en el niño con cáncer, encontramos que el comportamiento en cuanto a la eficacia discriminatoria de bacteremia es menor a la encontrada para las cifras plaquetarias entre 30,000 y 40,000 (ver figura 5); se demuestra sin embargo una mejor eficacia discriminatoria al tomar en cuenta el grado de la temperatura. **(Ver figura 6).**

Los resultados anteriores se corroboran si establecemos la fuerza de asociación existente entre cada uno de estos elementos (neutropenia, Plaquetopenia, anemia) con la presencia de bacterias, donde el único factor estadísticamente significativo fue la presencia de Plaquetopenia entre 30,000 y 40,000 (OR 7, IC95% 3-16, $p < 0.05$) ver cuadro 3.

9. Discusión

Pocos son los estudios que establecen la relación entre los niveles sanguíneos plaquetarios y la presencia de microorganismos en sangre de niños con leucemia complicados con neutropenia y fiebre y más aún son prácticamente nulos desde la perspectiva de considerarlo un marcador discriminador de bacteremia.

Schaer et al (2014) establecieron que la respuesta microcirculatoria y de coagulación en pacientes con sepsis tienen una clara influencia en la evolución clínica y en el comportamiento de los biomarcadores que se le relacionan **(32)**. Mientras que en una aplicación más clínica Jiang W et al (2014) encontraron una correlación positiva entre los niveles de plaquetas y scores como el Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) **(33)**

La hipótesis principal de nuestro estudio se basa en el argumento de que el utilizar los niveles de plaquetas en sangre para iniciar antibióticos en el sujeto con neutropenia y fiebre, a pesar de que la quimioterapia produce un medio inflamado, un proceso infeccioso agregado producirá niveles de plaquetas aún más bajos y de difícil restablecimiento a pesar del uso constante de transfusiones. **(34)**

Nuestros resultados, desde el punto de vista exploratorio, sugieren que los niveles de plaquetas son estadísticamente más bajos en los sujetos con neutropenia y fiebre con aislamiento microbiológico (bacteremia), si son comparadas con niños que tienen neutropenia, fiebre a los que no se aisló

microorganismo en sangre o con los niños que presentan neutropenia pero no tienen fiebre; lo que sugiere un efecto agregado sobre las plaquetas (por destrucción o poca capacidad de adición) del proceso séptico en conjunto con el efecto quimioterapéutico. (37,000 plaquetas / μ l vs 49,000 plaquetas / μ l y 67,500 plaquetas/ μ l en cada grupo respectivamente). Siendo la diferencia mayor, incluso que otros marcadores como la neutropenia o la anemia.

Contradictoriamente, encontramos que el análisis de eficacia discriminadora de bacteremia de los niveles plaquetas es pobre, con una sensibilidad y especificidad baja, probablemente se deba al impacto de la manera como se obtuvieron los datos (retrospectivamente) y que favorece a evaluaciones parciales que dependen de un adecuado registro de datos clínicos y de imagen que si fueran tomados en cuenta como parte de la definición operativa sepsis más que de bacteremia pudieran incrementar el poder estadístico y el número de casos incluidos en el grupo de interés y por consecuencia la sensibilidad y la especificidad. Un estudio de características prospectivas e incluso longitudinal que evalúe el nivel de plaquetas de manera basal(al ingreso hospitalario, posterior al uso de quimioterapia, al presentar neutropenia y fiebre y al egreso hospitalario) ayudaría a conocer la cinética plaquetaria desde el punto de vista clínico.

A favor, la fuerza de asociación entre Plaquetopenia (<de 40,000) presenta un riesgo de 7(IC95%, 3- 16) lo cual resulta altamente significativa; prudentemente, además de la neutropenia grave, la presencia de

plaquetopenia pudiera considerarse un elemento que establezca la necesidad de iniciar tratamiento antimicrobiano.

En este estudio encontramos que el grado de obesidad de los sujetos en tratamiento quimioterapéutico es alto en sujetos con aislamiento bacteriano, lo cual puede ser motivo de estudio como un factor asociado a infección (obesidad y sepsis), en este caso la diferencia es evidente. Actualmente la obesidad se ha asociado a procesos infecciosos graves, como la tuberculosis, la hepatitis e incluso sepsis. Un estudio con este objetivo puede ser necesario para establecer esta relación en el sujeto con cáncer, sobre todo por la alteración en algunas moléculas como las adipocinas, relacionadas a procesos inflamatorios. **(35-38)**

Las principales limitaciones de este estudio son 1) el tamaño de la muestra y la manera como se obtuvieron los datos. 2) La temporalidad de los resultados es difícil, establecer si la plaquetopenia es consecuencia de la infección, o viceversa no puede aclararse en este estudio y 3) las infecciones virales no fueron consideradas en el análisis lo cual no permite un análisis de este aspecto, al no ser agentes que se busquen rutinariamente en niños con NF de inicio.

De acuerdo con estos argumentos, tres estrategias podrían ser evaluadas: 1) como parte de los marcadores que establecen presencia de sepsis como procalcitonina y proteína C reactiva. 2) de forma concomitante como elemento que sugiera al médico iniciar antimicrobianos, antes de tener resultados de cultivos o biomarcadores.

Sin embargo, es necesario fortalecer esta hipótesis mediante estudios prospectivos que evalúen esta situación.

10. Referencias

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. *Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med. 2001;29(7):1303-10*
2. Hann I, Viscoli C, Paesmans M, Gaya H, Glauser M: *A comparison of outcome from febrile neutropenic episodes in children compared with adults: results from four EORTC studies. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group (IATCG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Br J Haematol 1997, 99:580-588*
3. Kibe S, Adams K, Barlow G. *Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. J antimicrobial Chemother 2011;66 (Suppl 2):33-40*
4. Konstadoulakis M, Messaris E. *Are cancer patients adequate candidates for studying apoptosis in septic and ARDS models? American J Resp Crit Care Med 2001;163: 1501*
5. Urbonas V, Eidukaite A, Tamuliene 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 febril neutropenia. Cytokine 2013;62(1): 34-37*
6. Akca S, Haji MP, de Mendoca A. *Time Course of platelet counts in critically ill patients. Crit Care Med 2002; 30:753-756 (Gabay KI. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Med 1999;86:501-504*
7. Quintana M, Cabretero D, García de Lorenzo A. *Coagulación y hemorragia en el paciente crítico: patrón, pruebas diagnósticas y etiología. Med Intensiva 2003; 27:605-614*

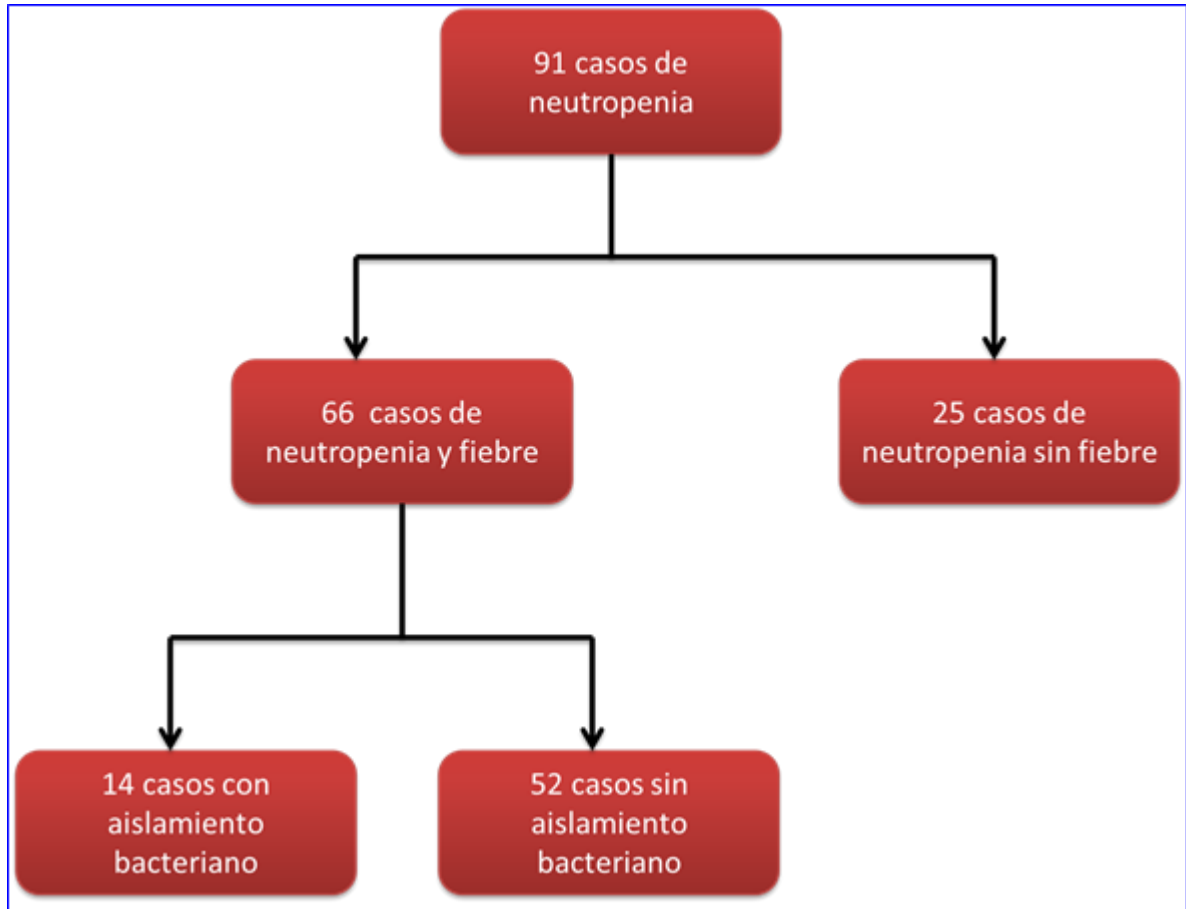
8. Williams M, Braun L, Cooper L, Johnston J, Weiss R. Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Critical Care* 2004, 8 (5) :R291-R298
9. Jones D, Podolsky S, Greene J, The Burden of Disease and the Changing Task of Medicine. *N Engl J Med* 2012; 366:2333-2338
10. Heron M. Deaths: Leading causes for 2008. *National vital statistics reports; Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics* 2012, 60(6). Available in <http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr60/nvsr60-06.pdf>
11. Williams M, Braun L, Cooper L, Johnston J, Weiss R. Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Critical Care* 2004, 8 (5):R291-R298
12. Freifeld A, Bow E, Sepkowitz K, Boeckh M, Ito J, Mullen C, Raad S. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *CID* 2011;52(4):e56–e93
13. Freifeld A, Bow E, Sepkowitz K, Boeckh M, Ito J, Mullen C, Raad S. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *CID* 2011;52(4):e56–e93
14. Santolaya ME, Rabagliati R, Bidart T, Payá E, Guzmán A, Morales R, Braun S, Bronfman L, Consenso Manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre *Rev Chil Infect* 2005; 22 (Supl 2): S79- S113
15. National Cancer Institute. Cancer: Questions and Answers. Accessed at www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Sites-Types/general on December 18, 2009

16. Lopez LM. *The Warburg effect: why and how do cancer cells activate glycolysis in the presence of oxygen?* *Anticancer Agents Med. Chem.* 2008; 8:305–312
17. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, et al. *International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics.* *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(1):1-7
18. Williams M, Braun L, Cooper L, Johnston J, Weiss R. *Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care.* *Critical Care* 2004, 8 (5):R291-R298
19. Herrera SJC, Treviño MA, Medina RH, *Association between low-grade inflammation markers and body mass index in children with cancer undergoing chemotherapy.* *Bol Med Hosp Infant Mex* 2008; 65: 167-178
20. DesJardin JA, Falagas ME, Ruthazer R, Griffith J, Wawrose D, Schenkein D, Miller K, Snyderman DR. *Clinical utility of blood cultures drawn from indwelling central venous catheters in hospitalized patients with cancer.* *Ann Intern Med.* 1999 ;131(9):641-647
21. Rosenblum J, Lin J, Kim M, Levy AS. *Repeating blood cultures in neutropenic children with persistent fevers when the initial blood culture is negative.* *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(6):923-927
22. Freifeld A, Bow E, Sepkowitz K, Boeckh M, Ito J, Mullen C, Raad S. *Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America.* *CID* 2011; 52(4):e56–e93.
23. Hall MJ, et al. *Inpatient care for septicemia or sepsis: A challenge for patients and hospitals.* *NCHS data brief, no 62.* Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2011.

24. Kibe S, *Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. J Antimicrob Chemother* 2011;66 suppl 2:33-40) (Smith K, *Biomarkers in Pediatric Sepsis. The Open Inflammation Journal.* 2011;4:24-30) (Gude D, *Biomarkers in sepsis: A comprehensive review. International Journal* 2011; 3; 66-69.
25. Pierrakos Ch, Vincent JL. *Sepsis biomarkers: a review. Critical Care* 2010, 14:R15.
26. Urbonas V, Eidukaite A, Tamuliene 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 febril neutropenia. Cytokine* 2013;62(1): 34-37
27. Koka A, Saygin C, Uzunaslaml D, Ozdemir N, Apak H, Celkan T. *A 17-year experience with ALL-BFM protocol in acute lymphoblastic leukemia: Pronostic predictors and interruptions during protocol*
28. Choi Q, Homg KH, Kim JE, Kim HK. *Changes in plasma levels of natural anticoagulants in disseminated intravascular coagulation: high pronostic value of antithrombin and Protein C in patients with underlying sepsis or severe infection. Ann Lab Med* 2014;34(2):85-91
29. Poli L, *Pathophysiology: Cagulopatý and endotelial injury in sepsis. Medwave* 2003;3(3):e693
30. Reyna FJ, Perez Peña RD, Galindo DP, Limon RAE, Madrid MV. *Association between an Incomplete Vaccination Schedule and Nosocomial Sepsis among Children with Cancer World Journal of Vaccines,* 2013, 3, 10-15
31. Reyna FJ, García BJC, Galindo DP, Limon RAE, Madrid MV. *Antibiotic Use before Chemotherapy: A Risk Factor for Developing Neutropenic Colitis in children with Leukemia. J Pediatr Hematol Oncol. IN PREES*

32. Schaer D, Penn J, Jagpal S, Parikh A. Platelet membrane potential: unable to pull the plug on sepsis. *Critical Care* 2014;18:428).
33. Jiang W, Ouyang W, Cheng C, Zhu G, Huang L, Zeng H. Significance of the ratio of plasma vascular endothelial growth factor level to platelet count in the prognosis of patients with sepsis. *Zhonghua Wei Zhong* 2014;26(7):484-488
34. Guzmán G. La función plaquetaria más allá de la hemostasis. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2005; 18 (3): 240-246.
35. Hull, M. W, Phillips P, Montaner J. Changing global epidemiology of pulmonary manifestations of HIV/AIDS , *Chest* 2008 134: 1287– 1298
36. Jeon, C. Y., and M. B. Murray. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies *PLoS Med* (Revista on line). 2008(consultado 12 abril 2013), 5: e152.
37. Narayan KM, Ali MK, Koplan JP: Global noncommunicable diseases—where worlds meet. *N Eng J Med* 2010, 363(13):1196–1198
38. Ponce de Leon A, García ML, García M, Gomez FJ, Valdespino J, Oliaiz G, Rojas R. Tuberculosis and diabetes in southern Mexico. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1854-1590

11. Anexos



11.1 Figura 1. Distribución de los casos de neutropenia en sujetos con enfermedades hemato-oncológicas que llenaron criterios de inclusión, de acuerdo a los grupos establecidos.

De acuerdo a las cifras presentadas en la figura, encontramos que se aislaron microorganismos en el 21.2% de los casos de neutropenia y fiebre.

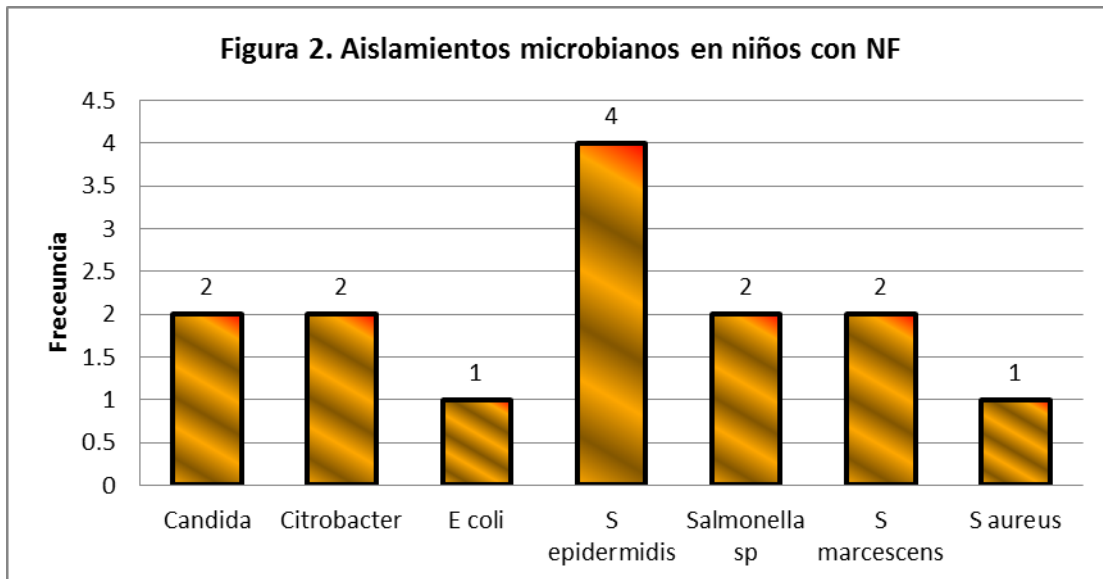
11.2 Cuadro 1. Características demográficas de los sujetos con neutropenia por enfermedades hemato- oncológicas del Hospital Central Sur de Petroleos Mexicanos

Variable	Grupo 1 n(14)	Grupo 2 n(52)	Grupo 3 n(25)
Edad (mediana± DE)	9 ± 3.9	8 ± 5.2	8 ± 5.4
Sexo masculino	9(64.5%)	26(50%)	13(52%)
Sexo femenino	5(35.7%)	26(50%)	12(48%)
Peso bajo	2(14.2%)	16(30.7%)	8(32%)
Peso Normal	2(14.2%)	2(3.8%)	2(8%)
Sobre peso	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Obesidad	10(71.4%)	29(55.7%)	14(56%)
Sin datos	0(0%)	5(9.6%)	1(4%)

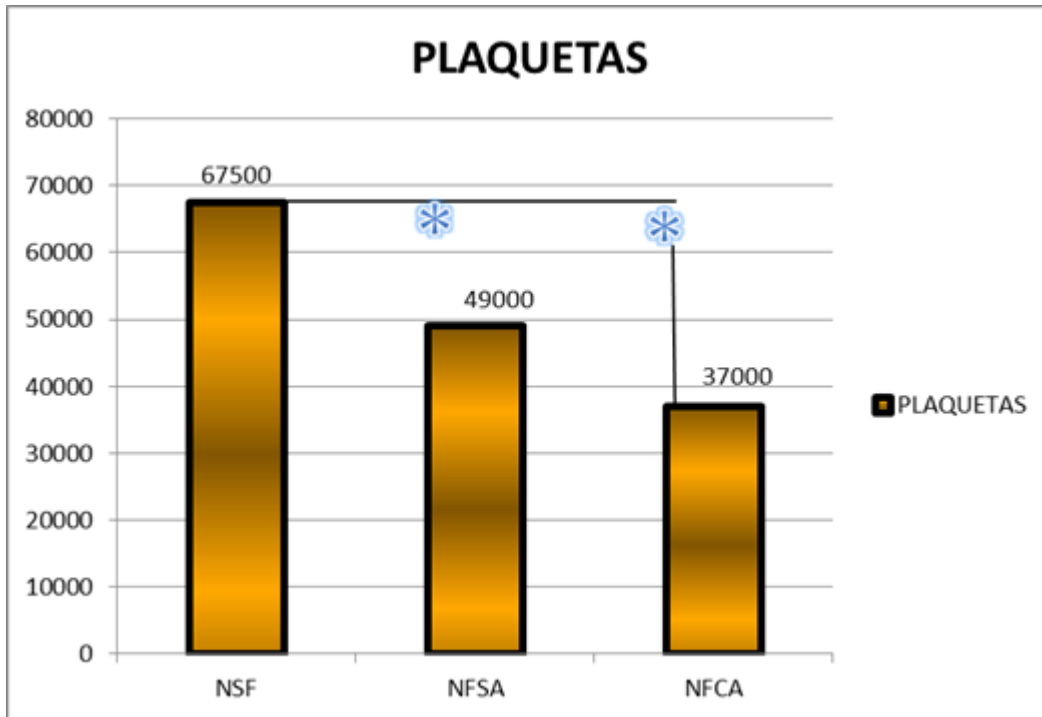
En el cuadro se observa un grupo homogéneo de acuerdo a la edad, heterogéneo si se toma en cuenta el sexo entre el grupo uno y los dos restantes, y homogeneidad comparando al grupo 2 y 3. Existe diferencia significativa entre el peso entre el grupo 1 y los dos restantes, donde es más frecuente encontrar niños con obesidad hasta en el 71.4% de los casos.

Abreviaturas: *Peso bajo= IMC <18, Peso normal= IMC de 18 a 24.9, Sobre peso= IMC 25 a 26.9, Obesidad=IMC >40. DE= Desviación estándar.*

Grupo 1= Niños con neutropenia y fiebre con aislamiento microbiológico en sangre. Grupo 2= Niños con neutropenia y fiebre con cultivos de sangre negativos. Grupo 3= Niños con neutropenia sin fiebre.

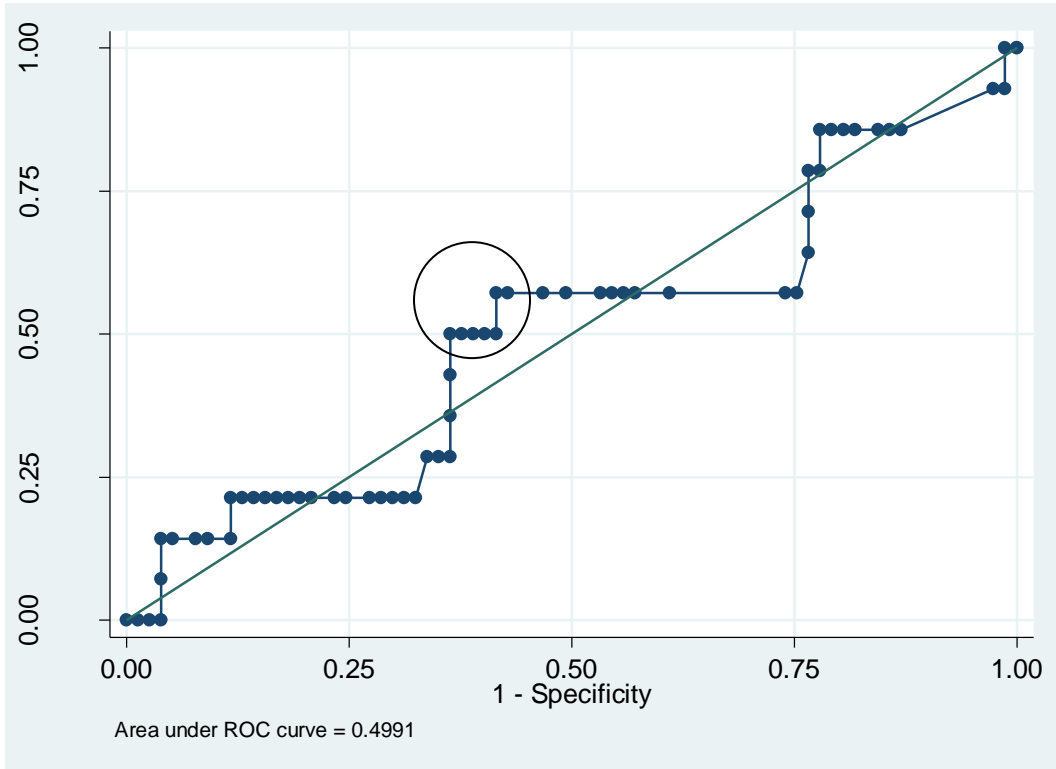


11.3 En la figura se muestra que el microorganismo más frecuentemente aislado en niños con neutropenia y fiebre es **Staphylococcus epidermidis (S epidermidis)** en el 28.5%, seguido de **Candida sp**, **Citrobacter sp**, **Salmonella sp** y **Serratia marcescens (S marcescens)** con 14.2% respectivamente, y por **Escherichia coli (E coli)** y **Staphylococcus aureus (S aureus)** con el 7.1 % respectivamente.



11.4 Figura 3. Se muestra la mediana de plaquetas obtenida de los tres grupos, encontrando diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$)* al comparar la mediana de niños NFCA y los otros dos grupos, encontrando las cifras menores en el grupo número uno.

Abreviaturas: NSF=Neutropenia sin fiebre, NFSA=Neutropenia y fiebre sin aislamiento microbiano, NFCA=Neutropenia y fiebre con aislamiento microbiano.

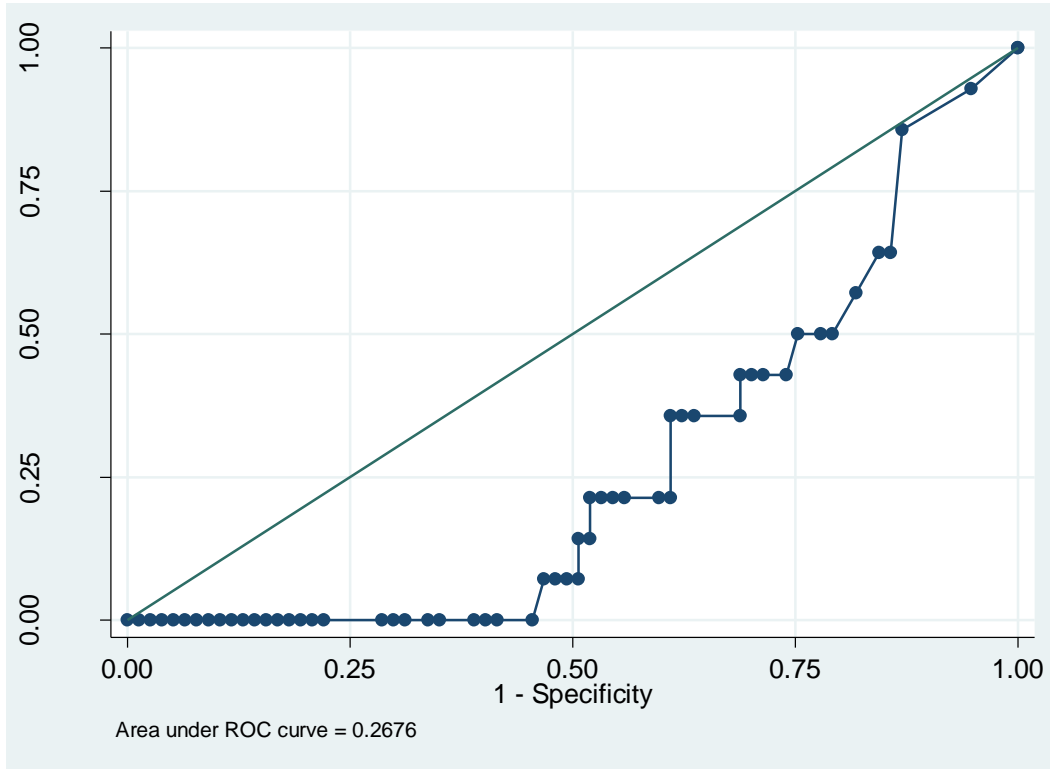


11.5 Figura 4. Curva ROC obtenida al analizar el valor de las plaquetas encontradas en los niños con neutropenia, siendo el estándar de comparación el aislamiento bacteriano. Los puntos en el círculo establecen el punto con mayor sensibilidad y especificidad (en este caso plaquetas entre 30,000 y 40 000/μl)

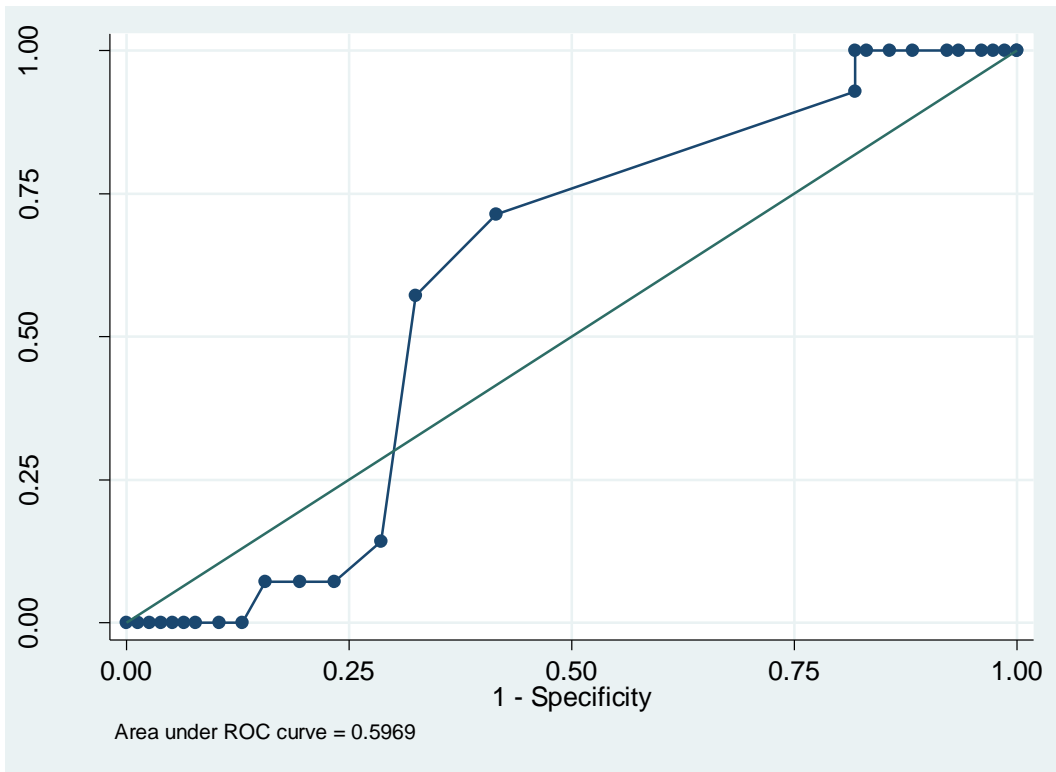
11.6 Cuadro 2. Sensibilidad y especificidad del conteo plaquetario para la discriminación de bacteremia.

Punto de corte	Sen	Sp
0-29,000	92%	1.3%
30,000-40,000	50%	55%
>40,000	21.4%	43.5%

Obs	Area	Std. Err.	[95% Conf. Interval]	
91	0.4991	0.0921	0.31849	0.67966



11.7 Figura 5. Curva ROC obtenida con las cifras de neutrófilos de pacientes con neutropenia y fiebre con aislamiento, y pacientes con neutropenia sin aislamiento. Se observa una eficacia pobre para detectar bacteremia.



11.8 Figura 6, Curva ROC que muestra la eficacia de la temperatura por arriba de 38 grados como discriminador de bacteremia, encontrando sensibilidad de 92.86%, especificidad de 18.18%.

11.9 Cuadro 3. Fuerza de asociación de neutropenia, anemia y Plaquetopenia con la presencia de bacteremia.

Variable	OR	ES (z)	P (z)	IC95%
Neutrofilos < 500	0.72	0.36	0.5	0.27-1.9
Hb < 10	0.81	0.36	0.6	0.33-1.9
Plaquetas 30,000- 40,000	7.02	3.2	0.0001	3.0-16.3