

11277  
2  
2ej

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA

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

UTILIDAD DE LA CUANTIFICACIÓN DE LA PROTEÍNA C  
REACTIVA PARA EL DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN  
BACTERIANA SISTEMICA EN EL NIÑO  
NEUTROPÉNICO Y FEBRIL.

T E S I S

que para obtener el grado de

MAESTRO EN MEDICINA

*Pediatría*  
presenta el

Dr. Martín J. Penagos Paniagua.

Dr. Fortino Solórzano Santos.  
Jefe del Servicio de Infectología.

Tutores

Dr. Miguel Ángel Villasis Keever.  
Servicio de Escolares y Adolescentes.

Colaboradores

QBP. Andrea Tapia Marcial.  
Laboratorio de Inmunología.

Dr. Hugo Rivera Márquez.  
Jefe del Servicio de Oncología.

Dr. Roberto Bernádez Ríos.  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA.  
OCT. 18 1999  
DEPTO. DE ENSEÑANZA  
E INVESTIGACION

273141

México, DF.

1999

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



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.

El presente trabajo ha recibido las siguientes distinciones:

**Premio "Gerhard Domagk" 1997.  
XXII Congreso Anual de la Asociación Mexicana de  
Infectología y Microbiología Clínica.**

Primer lugar.

15 de Noviembre de 1997.

**XXVI Congreso Nacional de Pediatría.  
Asociación Mexicana de Pediatría, AC.**

Primer lugar.

27 de junio de 1998.

**Congreso Interamericano de Pediatría.  
Asociación Mexicana de Pediatría, AC.  
Hospital Infantil Privado.**

Segundo lugar.

29 de Enero de 1999.

**El presente trabajo se realizó en el Hospital de Pediatría del  
Centro Médico Nacional "Siglo XXI"  
del Instituto Mexicano del Seguro Social.**

---

**Recibió apoyo económico del Fondo para el Fomento de la  
Investigación de la Jefatura de los  
Servicios de Investigación Médica del IMSS.  
FP - 0038/157.**

---

**Por su generosidad y confianza, mi permanente gratitud.**

**A Dios.**

---

**A mis padres.**

---

**A mis hermanos.**

---

**A mis maestros.**

---

**A mis amigos.**

---

**A mi familia.**

---

**A mis 113 pacientes.**

---

**A los revisores.**

---

**A quienes hicieron posible la  
culminación de esta meta.**

---

## **CONTENIDO.**

	Página
<b>1. Resumen.</b>	6
<b>2. Antecedentes.</b>	8
<b>3. Planteamiento del problema.</b>	14
<b>4. Hipótesis.</b>	15
<b>5. Objetivos.</b>	16
<b>6. Material y métodos.</b>	17
<b>7. Resultados.</b>	23
<b>8. Discusión.</b>	28
<b>9. Conclusiones.</b>	35
<b>10. Bibliografía.</b>	36
<b>11. Anexos.</b>	41

## RESUMEN.

**ANTECEDENTES.** El diagnóstico clínico de infección bacteriana en el niño neutropénico con fiebre se dificulta por una pobre respuesta inflamatoria. Hasta el momento, no se cuenta con un método lo suficientemente confiable y rápido para identificar a los pacientes que cursan con infección bacteriana. Se han realizado algunas evaluaciones previas de la proteína C reactiva (PCR) con tal fin, con resultados controversiales.

**OBJETIVOS.** Determinar la sensibilidad, especificidad, valores predictivos (VP) y razones de probabilidad de la PCR para el diagnóstico de infección bacteriana en el niño neutropénico con fiebre y establecer el valor de corte ideal para identificar al paciente con infección bacteriana.

**DISEÑO.** Encuesta comparativa.

**METODOS.** Se incluyeron a pacientes menores de 16 años de edad, con diagnóstico de leucemia o neoplasia sólida con neutropenia grave ( $<500 \text{ NA/mm}^3$ ) y fiebre. Se tomaron en la evaluación inicial hemocultivos y PCR. En todos ellos se inició esquema antimicrobiano empírico de acuerdo a la epidemiología bacteriológica del Hospital y se siguió su evolución hasta su egreso. Los hemocultivos se procesaron por el sistema automatizado BACT-alert y la PCR por nefelometría. Para el análisis, los pacientes se clasificaron en 4 grupos: Grupo I: Infección clínica y bacteriológica, Grupo II: Infección clínicamente definida, Grupo III: Fiebre secundaria a otras causas. Grupo IV: Pacientes con cáncer, neutropenia y sin fiebre. Se realizó análisis univariado con cálculo de medidas de tendencia central y dispersión, análisis para prueba diagnóstica, curvas operantes del receptor (COR) y razones de probabilidad. Para la comparación de variables cuantitativas se emplearon las pruebas U de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis; para variables cualitativas  $\chi^2$ .

**RESULTADOS.** El análisis final se realizó en 127 episodios de 113 sujetos de estudio. La enfermedad de base más común fue la leucemia (61%). No hubieron diferencias en las características demográficas entre los grupos, salvo en la cuenta de neutrófilos absolutos. Se incluyeron 29, 47, 20 y 31 episodios para los grupos I, II, III y IV respectivamente. Se realizó aislamiento microbiológico en 29 episodios, siendo *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* los gérmenes más comúnmente aislados (27.6% y 17.2%). Las medianas de niveles de PCR (límites intercuartiles) fueron de 282 mg/l (174-385) para el grupo I, 205 mg/l (119-267) grupo II, 27.3 mg/l (12.3-55) grupo III y 5.1 mg/l (2.4-13) para el grupo IV ( $p < 0.001$ ). Con el nivel de 60 mg/l se obtuvo una sensibilidad (S) de 94%, especificidad (E) 94%, VP positivo (VPP) 96% y VP (VPN) negativo 92%, siendo el más significativo por COR al comparar los grupos I y II vs. el III. La razón de verosimilitud para un resultado positivo fue de 15.6 y de 0.06 para resultado negativo. Al analizar en forma independiente a los pacientes con diagnóstico de tumor sólido, la S, E, VPP y VPN fueron de 96, 100, 100 y 95%. Dadas las razones de verosimilitud, aquel paciente con neutropenia, fiebre, con hemocultivos negativos y sin foco infeccioso, con un valor de PCR inferior a 30 mg/L no está infectado. Caso contrario, el 100% de los pacientes con PCR superior a 100 mg/L estarán infectados.

**CONCLUSIONES.** La PCR es una prueba útil, rápida y económica para el diagnóstico de infección bacteriana en la evaluación inicial del paciente neutropénico con fiebre. Su eficacia como herramienta de decisión temprana para el inicio o suspensión de antimicrobianos debe ser evaluada con un ensayo clínico controlado.

**Palabras clave:** Proteína C reactiva, cáncer, neutropenia, infección bacteriana, fiebre.

## SUMMARY.

**Usefulness of quantification of C-reactive protein (CRP) for diagnosis of bacterial infection in the febrile neutropenic child.**

**BACKGROUND.** Diagnosis of bacterial infection in a neutropenic child with fever becomes difficult due to a poor inflammatory response. Currently, a method reliable and fast to identify patients with bacterial infection is not available. CPR has been evaluated in these patients with controversial results.

**OBJECTIVES.** To determine the sensitivity, specificity, predictive values and likelihood ratios of CPR for diagnosis of bacterial infection in neutropenic children with fever, and to establish the ideal cut value to identify in those patients bacterial infection.

**DESIGN:** Comparative survey.

**METHODS.** We included patients less than 16 years of age, with diagnosis of solid neoplasia or leukemia with fever and severe neutropenia ( $<500$  AN/mm<sup>3</sup>). Blood cultures and CPR were taken in the initial evaluation. All of them, had empirical antimicrobial treatment according to microbiological epidemiology of the hospital; their evolution was followed up until discharge. Blood cultures were processed by the automated system BACT-alert; PCR by nephelometry. Patients were classified in 4 groups: Group I: Clinical and bacteriological infection, Group II: Infection clinically defined, Group III: Fever due other causes than infection and Group IV: Patients with cancer, neutropenia without fever. Central tendency measures and dispersion were calculated, diagnostic test analysis, receiver operating curves (COR) and likelihood ratios were performed too. Quantitative variables were analyzed with U Mann-Whitney or Kruskal-Wallis tests.  $\chi^2$  for qualitative variables.

**RESULTS.** One hundred twenty seven episodes were included from 113 subjects. Leukemia was the most frequent disease (61%). We did not find any differences among demographic characteristics between the groups, but in AN. Twenty nine, 47, 20 and 31 episodes were included in groups I, II, III and IV respectively. We found microbiological isolation in 29 episodes, *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* were the most common isolated germs (27.6% and 17.2%). Median for CPR levels (IQR= interquartile rank) were of 282 mg/L (174-385) in group I; 205 mg/L (119-267) in group II; 27,3 mg/L (12.3-55) in group III and 5,1 mg/L (2.4-13) in group IV ( $p<0.001$ ). By COR curves a CPR level higher than 60 mg/L showed a sensitivity (S) of 94%, specificity (E) 94%, positive PV (PPV) 96% and negative PV (VPN) 92% when we compared groups I and II vs. III; with this cut level, likelihood ratio for a positive result was 15,6 and 0,06 for negative result. Among those patients with diagnosis of solid tumor, S, E, PPV and NPV were of 96, 100, 100 and 95%. We found that none patient with neutropenia, fever with negative blood cultures and without focal infection, with a CPR level lower than 30 mg/L had not bacterial infection. All patients with CPR levels higher than 100 mg/L were infected.

**CONCLUSIONS.** CPR is a useful, fast and economic test for diagnosis of bacterial infection in the neutropenic patient with cancer and fever. Its efficacy as a tool of early decision to start or to suspend antimicrobials must be evaluated by an controlled clinical assay.

**Key words:** *C-reactive protein, cancer, neutropenia, bacterial infection, fever.*

## 1. ANTECEDENTES.

En 1930, Tillett y Francis descubrieron la proteína C reactiva (PCR). Ellos investigaban reacciones serológicas en pacientes con neumonía con diversos extractos de *Streptococcus pneumoniae*, observaron que una fracción somática no específica de polisacárido se precipitaba en el suero de los sujetos con enfermedad aguda, la cual denominaron fracción C. Una vez resuelta la crisis, la capacidad de precipitar al polisacárido C (PSC) desaparecía; por otro lado, en el suero de los individuos sanos el material C-reactivo no se identificó.<sup>1,2</sup> En forma independiente, Lofstrom describió una reacción capsular no específica de ciertas cepas de neumococo cuando se mezclaba con suero de fase aguda y, posteriormente, demostró que la sustancia responsable era la PCR. En 1941, Avery y colaboradores describieron al material C-reactivo como una proteína que requería de iones de calcio para reaccionar con el PSC e introdujeron el término "fase aguda" para referirse al suero de pacientes que cursaban con un proceso infeccioso agudo y que contenía PCR.<sup>1</sup>

La proteína C reactiva se sintetiza en los hepatocitos y se encuentra normalmente como constituyente traza del plasma.<sup>1,3</sup> La tasa de síntesis y su secreción se incrementa dentro de las primeras seis horas de una enfermedad aguda o inicio de la inflamación, bajo la influencia de mediadores humorales, como el factor de necrosis tumoral (FNT) y las interleucinas (IL) 1 y 6.<sup>1,4,5</sup> Recientemente, se ha establecido que la IL-6 es el principal inductor de la síntesis de PCR, demostrándose que cuando se emplean anticuerpos anti IL-6, los niveles de PCR descienden a niveles basales.<sup>6,7</sup>

La PCR pertenece al grupo de reactantes de fase aguda, que incluye a la  $\alpha_1$ -antitripsina,  $\alpha_1$ -glicoproteína ácida, haptoglobulina, ceruloplasmina, componente amiloide del suero y el fibrinógeno.<sup>8,9</sup> Tiene un peso molecular de 110,000 a 144,000 daltons y posee alto contenido de hidratos de carbono; está integrada por cinco subunidades polipeptídicas no glucosiladas asociadas en una configuración parecida a un disco con una simetría

pentamérica. Esta disposición y secuencia de aminoácidos son distintas a otras proteínas conocidas, a excepción del componente amiloide del plasma. La PCR sufre una unión calcio dependiente a lecitina, lisolecitina y esfingomiolina y a otros lípidos que no contienen fosforilcolina; también puede unirse a polisacáridos y a polipeptidopolisacáridos presentes en diversas bacterias, hongos y parásitos.<sup>1,9</sup>

La PCR precipita ligandinas solubles y aglutininas. Una vez formado el complejo, llega a ser un potente activador de la vía clásica del complemento, iniciando con C1q. Al igual que los anticuerpos, PCR se une a ligandinas, favorece la opsonización, con el consecuente daño celular y reacción inflamatoria. Se ha propuesto que es capaz de cubrir algunos receptores de membrana para proteger determinadas células de la acción de otros factores inflamatorios y de incrementar la eritrosedimentación.<sup>1,5</sup>

La detección cualitativa de PCR, tal y como se realizaba en los años próximos a su descubrimiento, tenía poca utilidad para el diagnóstico diferencial dado de que la prueba podía ser positiva bajo algunas condiciones asociadas con inflamación o destrucción tisular. A partir de la caracterización bioquímica de PCR en 1978 y el empleo de anticuerpos monoclonales específicos, se ha desarrollado una amplia gama de métodos inmunológicos cuantitativos.<sup>10</sup>

Generalmente se cuantifica por su capacidad de precipitar a la sustancia C por métodos inmunológicos, incluyendo precipitaciones, radioinmunoensayo, inmunoensayo enzimático o inmunonefelometría.<sup>10,11</sup> Actualmente, el procedimiento más empleado es la nefelometría. Este método cuantifica la refracción de luz de los complejos de PCR con anticuerpos específicos, siendo posible obtener un resultado en 15 a 30 minutos, con una sensibilidad analítica de  $\sim 0.04$  mg/L.<sup>10</sup> Aún en muestras conservadas en refrigeración o congelación, las mediciones son consistentes. Para su proceso, se requiere de 0.5 mL de plasma o suero. Los valores normales en sangre son menores a 10 mg/L.<sup>1,11</sup>

La PCR tiene una vida media de cuatro a seis horas y un período de retraso variable desde el inicio de las manifestaciones clínicas hasta alcanzar concentraciones séricas elevadas. Por ello, un incremento en la PCR podría no ser evidente si la determinación se realiza después de las primeras 12 horas de iniciado el proceso inflamatorio o si el intervalo entre las mediciones es mayor de 24 horas, cuando ya hay respuesta a un tratamiento determinado.<sup>2,12-14</sup> Aproximadamente seis horas después de un procedimiento quirúrgico, los niveles séricos de PCR comienzan a incrementarse, alcanzando su nivel máximo al segundo día y, al tercero, comienzan a descender, hasta alcanzar niveles preoperatorios. En casos de complicaciones quirúrgicas, los niveles permanecen elevados hasta que estas se resuelven. En la falla hepática aguda, los niveles de la PCR se incrementan durante los primeros días. La infección bacteriana y otros procesos inflamatorios son un potente estímulo para su elevación sérica. Existen condiciones fisiológicas que pueden incrementarla, como el embarazo y la senectud; en los neonatos aumenta por estímulo del mecanismo de trabajo de parto.<sup>1,7,11,15-17</sup>

Una concentración sérica elevada de PCR es una evidencia inequívoca de un proceso de daño tisular; sin embargo, su respuesta no es específica y sus valores deben ser interpretados con la asociación del cuadro clínico.<sup>1,10,17</sup> La PCR se ha empleado como un auxiliar diagnóstico en diversas entidades, como la artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, fiebre reumática, lupus eritematoso sistémico y enfermedad de Crohn; así como en procesos infecciosos como sepsis, osteomielitis hematógena, meningitis, pielonefritis, infección de tracto respiratorio alto, neumonía, pancreatitis y en las intercurrentes de algunas enfermedades malignas.<sup>1,8,12,13,15,18,19</sup>

En los pacientes con cáncer, el deterioro de los mecanismos de defensa secundario a la actividad tumoral y a la quimioterapia, predispone significativamente a la infección. Una de estas condiciones es la neutropenia grave ( $<500$  neutrófilos absolutos/ $\text{mm}^3$ ).<sup>4,20-28</sup> Pizzo y colaboradores evaluaron prospectivamente 1,001 episodios febriles en pacientes con cáncer y observaron que en 55% de los pacientes con bacteremia documentada la única manifestación de infección fue fiebre.<sup>29</sup> Dada la falta de otros datos clínicos para

conocer si un paciente con neutropenia y fiebre tiene infección bacteriana, esta condición constituye un reto para establecer la etiología de un proceso febril.

Si bien es cierto que la fiebre puede ser causada por necrosis tumoral, inflamación, transfusión y varias drogas, incluyendo a los antimicrobianos, la infección continúa siendo la principal etiología; aproximadamente 86% de las infecciones provienen de la flora microbiana endógena y alrededor del 47% de los organismos infectantes se adquieren durante la hospitalización.<sup>26-32</sup>

El paciente con cáncer, neutropenia y fiebre debe ser examinado rápidamente para la búsqueda de un proceso infeccioso localizado, realizar toma de cultivos (sangre, orina y de los sitios de focalización) y posteriormente iniciar un régimen antibiótico empírico de amplio espectro; pues, cuando se espera a aislar un germen (cuando menos 48 horas), la tasa de letalidad es cercana al 80%, especialmente si la infección es causada por organismos Gram negativos. Bajo esta conducta, la mortalidad ha descendido a menos del 10%.<sup>23,27,33,34,35,36</sup> No obstante, el empleo excesivo de antimicrobianos puede asociarse a colonización por gérmenes de adquisición intrahospitalaria, aparición de resistencias, efectos colaterales o infecciones micóticas secundarias.<sup>27,33,35</sup>

Los hemocultivos se consideran el "estándar de oro" para el diagnóstico de procesos infecciosos bacterianos sistémicos, pero la probabilidad de aislamiento es del 28-33%; aún en presencia de neumonía, meningitis y hasta en casos de infección bacteriana generalizada, los hemocultivos pueden ser negativos.<sup>12,33,34</sup>

La cuantificación de la PCR sérica en los pacientes inmunocomprometidos que cursan con un episodio febril, ha sido retomada como factor predictor de infección bacteriana sistémica. En estudios previos se ha reportado que ni el proceso neoplásico, la quimioterapia ni las transfusiones de derivados sanguíneos incrementan su concentración.<sup>3,4</sup>

Peltola y Jaakkola cuantificaron la PCR en pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos con sepsis. Establecieron que la PCR a concentraciones de 20 mg/L tiene una sensibilidad del 89% y especificidad del 77%.<sup>24</sup>

Santolaya y colaboradores encontraron en un estudio que se realizó en 75 pacientes pediátricos con cáncer, una sensibilidad del 100% y especificidad del 76.6% para identificar infección bacteriana con un nivel de PCR de 40 mg/L. Sin embargo, los autores no obtuvieron este valor de las observaciones realizadas en sus pacientes, sino de valores obtenidos de sujetos sin cáncer.<sup>21</sup>

En otro estudio realizado en 54 episodios de neutropenia en adultos, Manian y colaboradores obtuvieron una sensibilidad del 100% y especificidad del 7% a un nivel de corte de 40 mg/L. De manera adicional, documentaron que con un incremento mayor de 50 mg/L del primero al segundo día de haberse iniciado el proceso febril, la probabilidad de que el paciente cursara con infección era alta; y que los niveles mayores de 200 mg/L pueden predecir la muerte de estos pacientes.<sup>3</sup>

Por otro lado, Riikonen y colaboradores, en un estudio de sujetos con un cáncer, fiebre y neutropenia, determinaron que a un nivel de corte de 50 mg/L la PCR tiene una especificidad del 100%, pero su sensibilidad del 24% la refieren como inaceptablemente pobre.<sup>23</sup>

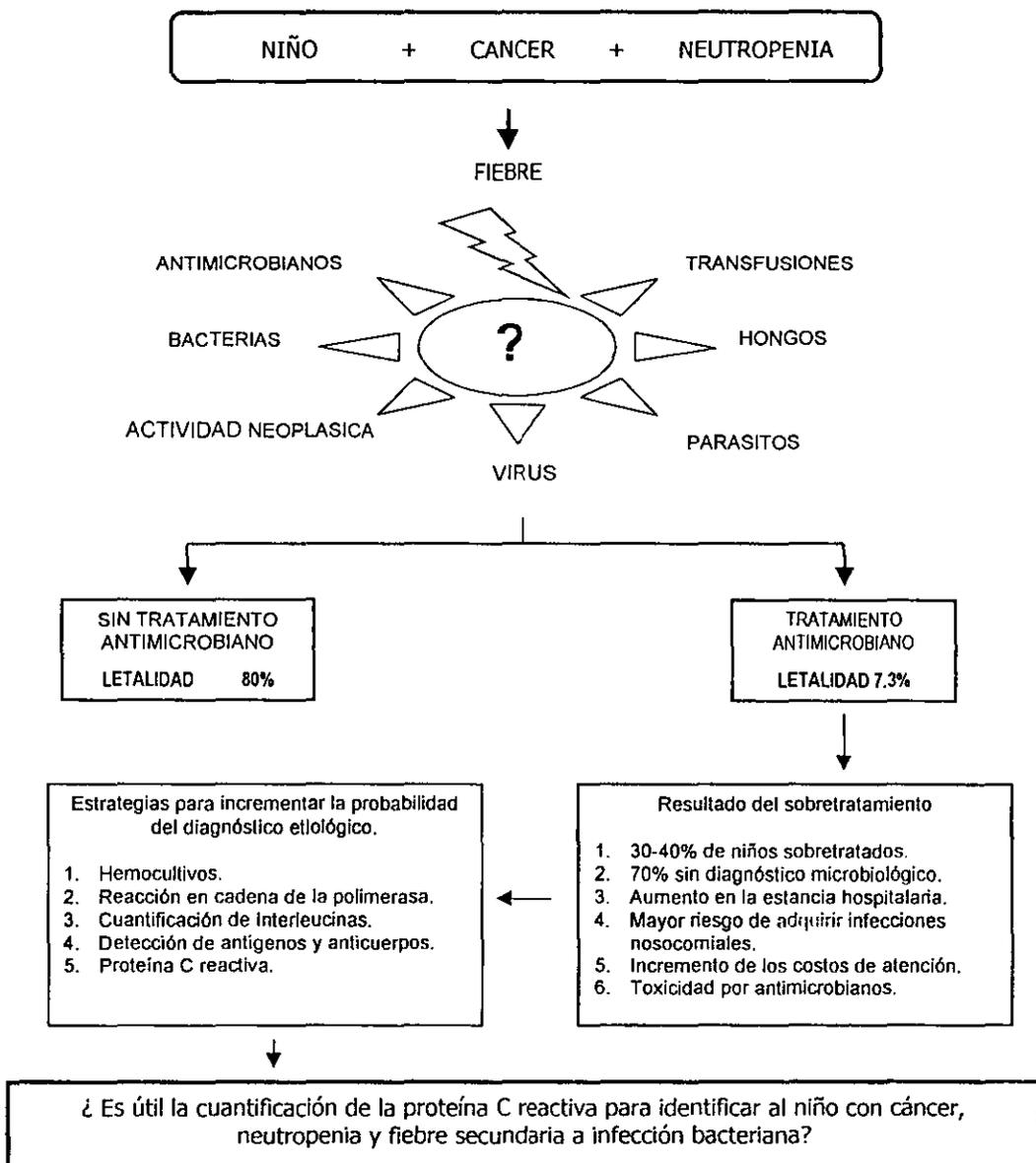
Katz y colaboradores en un estudio que incluyó a 74 pacientes en condiciones similares, encontraron que a niveles de PCR entre 20 y 100 mg/L la sensibilidad fue del 22 a 71% y la especificidad entre 32 al 71%, por lo que no recomiendan el uso rutinario de la prueba. Por otro lado, reportaron que los niveles de PCR varían de acuerdo al organismo aislado; así, los gérmenes Gram negativos, *Streptococcus* del grupo B y *Staphylococcus aureus* se asociaron con niveles más altos de PCR, en comparación con *Streptococcus* del grupo D, *Streptococcus viridans* y *Staphylococcus epidermidis*.<sup>4</sup>

Con lo anteriormente expuesto, es evidente que los diferentes estudios que han evaluado a la PCR en los pacientes con cáncer, neutropenia y fiebre, tiene resultados diferentes y que no existe hasta el momento un consenso en cuanto a su verdadero valor diagnóstico y factores que influyen en la diversidad de resultados. Además, no hay acuerdo respecto al papel que juegan la actividad neoplásica y la infección sobre los niveles de la PCR.<sup>4,12,22,23</sup>

Las neoplasias que ocurren en niños menores de 15 años representan el 1% del total en los países desarrollados, mientras que en los países en vías de desarrollo la incidencia oscila entre el 3 y 5%. De ellas, las neoplasias malignas contribuyen en forma significativa a la mortalidad.<sup>37</sup> La principal causa de muerte en los pacientes con cáncer continúa siendo la infección, especialmente cuando ellos cursan con neutropenia grave.<sup>22,28</sup>

Actualmente no se cuenta con un método lo suficientemente confiable y rápido para identificar a los pacientes con cáncer, neutropenia y fiebre que cursan con infección bacteriana que proporcione una orientación más allá de la clínica. De allí surge la necesidad de evaluar métodos de diagnóstico que permitan lograr este propósito.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.



### **3. HIPOTESIS.**

#### HIPOTESIS GENERAL.

3.1 La proteína C reactiva es una prueba útil para el diagnóstico de infección bacteriana en el paciente pediátrico con cáncer, neutropenia y fiebre.

#### HIPOTESIS ESPECIFICAS.

3.1.1 La proteína C reactiva tiene una sensibilidad, especificidad y valores predictivos superiores al 80% para identificar al paciente pediátrico con cáncer, neutropenia y fiebre que cursa con infección bacteriana.

3.1.2 Un nivel sérico de proteína C reactiva superior a 50 mg/L, es capaz de identificar al 80% de los pacientes con cáncer, neutropenia y fiebre, que cursan con infección bacteriana.

#### **4. OBJETIVOS.**

##### OBJETIVO GENERAL

4.1 Determinar la utilidad de la cuantificación de la proteína C reactiva para el diagnóstico de infección bacteriana en el niño con cáncer, neutropenia y fiebre.

##### OBJETIVOS ESPECIFICOS

4.1.1 Establecer la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo y razones de verosimilitud de la proteína C reactiva, para el diagnóstico de infección bacteriana en el paciente pediátrico con cáncer, neutropenia y fiebre.

4.1.2 Determinar el valor de corte ideal de proteína C reactiva para identificar al paciente con cáncer, neutropenia y fiebre que cursa con infección bacteriana.

## **5. PACIENTES Y METODOS.**

### **LUGAR DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO.**

El estudio se realizó en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional "Siglo XXI" del Instituto Mexicano del Seguro Social, el cual es un centro de atención médica de tercer nivel, que cuenta con 182 camas para hospitalización, 12 de ellas son de terapia intensiva pediátrica y 24 de cuidados intensivos neonatales. La mayoría de los pacientes presenta alguna enfermedad hemato-oncológica, renal o que requiere algún tipo de cirugía de alta especialidad, incluyendo transplante de órganos sólidos. Recibe a pacientes referidos de los estados de Chiapas, Morelos, Guerrero y Querétaro y de hospitales de segundo nivel del sur de la Ciudad de México.

### **PACIENTES.**

Se incluyeron en el estudio a todos los niños con leucemia o tumor sólido que ingresaron con fiebre y neutropenia grave entre julio de 1995 y junio de 1997. La fiebre se definió como una temperatura única de  $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$  o temperatura axilar o bucal de  $38^{\circ}\text{C}$  por más de 4 horas. Se consideró neutropenia grave a la cifra de neutrófilos absolutos (NA) menor o igual a  $500/\text{mm}^3$ . No se incluyeron a los pacientes que recibieron tratamiento antimicrobiano una semana previa a su ingreso, los sometidos a procedimientos quirúrgicos cinco días previos al inicio de fiebre; o pacientes con desnutrición de tercer grado, enfermedad y/o insuficiencia hepática.

Se excluyeron a los pacientes en quienes la toma de muestra para PCR no se realizó en el momento de la obtención de sangre para hemocultivos, cuando sólo se tomó un hemocultivo en lugar de dos, o en el caso de que el procedimiento de la toma de los productos fuera inadecuada. Se eliminaron los pacientes con infecciones respiratorias altas, mucositis, candidosis oral, pancreatitis o varicela.

## **VIGILANCIA.**

A los pacientes con cáncer cuyo motivo de ingreso fue fiebre, se les realizó una evaluación inicial que incluyó historia clínica y examen físico completos, se tomó muestra para biometría hemática. Una vez determinada la presencia de neutropenia grave, se obtuvo al menos dos hemocultivos periféricos y, en su caso, uno a través de catéter venoso central; al mismo tiempo, se tomó 1.0 mL de sangre para la determinación de PCR. Se solicitó examen general de orina, urocultivo y radiografía de tórax.

Todos los pacientes recibieron tratamiento antimicrobiano empírico con ceftazidima y amikacina a dosis de 150-200 mg/K/día y 20 mg/K/día respectivamente. Las modificaciones al esquema antimicrobiano inicial fueron realizadas por sus médicos tratantes, quienes desconocían los niveles de PCR en cada paciente. El tesista diariamente vigiló la evolución de cada paciente hasta la suspensión de los antimicrobianos o hasta el egreso.

## **HEMOCULTIVOS.**

Las muestras sanguíneas se inocularon en tubos con caldo de infusión cerebro-corazón suplementado con aminoácidos y carbohidratos (Bact-Alert, Organon Tecnika Corp.) y se incubaron a 37 °C, realizándose una resiembra a las 24 horas en medios de agar sangre, agar chocolate y agar MacConkey, con resiembra a los tres y siete días. Las cajas fueron incubadas a 37 °C en ambiente aeróbico y microaerofílico (agar chocolate). La identificación bacteriana se realizó de acuerdo a las normas internacionalmente aceptadas (American Society of Microbiology).<sup>38</sup> Los hemocultivos se consideraron negativos si después de diez días de incubación permanecían sin desarrollo bacteriano.

## **DETERMINACION DE PCR.**

Se empleó la muestra sanguínea de 1 mL para el proceso de inmunonefelometría, para lo cual se requirió una muestra de 0.5 mL de plasma. La formación del complejo formado por anticuerpos específicos y PCR se detectó por refracción de luz por nefelometría (Nephelometer 100-analyzer, Behring Co., Marburg, Alemania), la cantidad de complejo fue medida en miligramos por litro.

Para determinar la confiabilidad de las mediciones, se almacenaron alicuotas de las muestras en congelación a  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  y la cuantificación de PCR se realizó por duplicado; se obtuvo una correlación de  $r=0.96$  (rho de Spearman) en las mediciones pareadas. De manera adicional, para controlar la precisión y exactitud de la prueba, con cada serie de muestras se midieron controles Reuma IV/T, SL/1 y 2. También se realizaron auditorías por laboratorios externos.

El procedimiento fue realizado por un solo químico, quien desconocía la condición y diagnósticos de los pacientes.

## **DEFINICIÓN DE LOS GRUPOS.**

La cohorte de pacientes fue dividida de acuerdo a los criterios establecidos por la *European Organization of Research and Treatment of Cancer y la Immunocompromised Host Society*.<sup>27, 39</sup>

**Grupo I. Infección clínica y bacteriológicamente documentada.** Definida como la presencia de bacteremia (hemocultivos positivos), ya fuera causada por uno o varios organismos bacterianos, pero sin un sitio de infección no hematógeno identificado; o bien, un sitio de infección microbiológicamente definido (neumonía, infección de vías urinarias, celulitis, etc.), con o sin bacteremia asociada.<sup>39</sup>

**Grupo II. Infección clínicamente definida.** Sitio de infección identificado pero sin identificación del germen causal (Sub-grupo IIa); o bien, respuesta clínica a los antimicrobianos (Sub-grupo IIb).<sup>39-41</sup> Sólo se incluyeron los episodios diagnosticados como tal por el infectólogo tratante de cada paciente.

**Grupo III. Fiebre no asociada a infección bacteriana o micótica.** Presencia de un episodio febril en ausencia de foco infeccioso o evidencia microbiológica de infección; remisión de la sintomatología sin asociación con el esquema de antibióticos; o cuando se determinó que el proceso febril era secundario a actividad neoplásica.<sup>27,39</sup>

**Grupo IV. Pacientes sin infección.** Pacientes con cáncer y neutropenia sin fiebre. Este grupo estuvo compuesto por pacientes con cáncer, que en el momento de la evaluación cursaban con neutropenia grave, pero sin fiebre o evidencia clínica de algún proceso infeccioso. Generalmente se hospitalizaron para continuar con su esquema de tratamiento antineoplásico. Este grupo fue el control sin infección bacteriana.

**ESTÁNDAR DE ORO.** Dada la sensibilidad de los hemocultivos, se consideró a los pacientes con infección bacteriana (*Infectados*), a aquellos con una o más de las siguientes condiciones: hemocultivos positivos, cultivos positivos de sitios estériles (orina, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, punción aspiración) y, aquellos con infección clínicamente documentada. Los pacientes con fiebre secundaria a otras causas y aquellos con neutropenia sin fiebre, constituyeron el grupo control (*Sin infección*).<sup>27,39</sup>

Infectados			No Infectados	
Grupo I	Grupo II		Grupo III	Grupo IV
Infección bacteriológicamente documentada.	Infección clínicamente definida		Fiebre secundaria a otras causas	Sin fiebre y sin infección
Hemocultivos Cultivos de sitios estériles	Grupo IIa	Grupo IIb	Causa no infecciosa	Verdaderos negativos
	Foco infeccioso	Respuesta clínica		

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA.**

Se calculó para un valor de  $\alpha = 0.05$ , sensibilidad y especificidad estimadas del 80% [(P= 0.80), 1 - P = 0.20] y amplitud total del intervalo para la proporción de  $\pm 0.20$ , con lo que se estimó un tamaño mínimo de la muestra de 124 pacientes.

### **ASPECTOS ETICOS.**

Previo al inicio del estudio, el protocolo fue presentado y aceptado por el Comité de Investigación del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional "Siglo XXI", con el número de registro 718/008/96. Se solicitó consentimiento verbal a los padres o tutores de los pacientes para la toma de la muestra para la PCR.

## **6. ANALISIS ESTADISTICO.**

1. Para cada una de las variables se realizó cálculo de frecuencias, medidas de tendencia central y dispersión. Para determinar la distribución de las variables cuantitativas, se estimó sesgo, curtosis y se empleó la prueba de Kolmogorov-Smirnov. En general, las variables cuantitativas no tuvieron distribución normal, por lo que se utilizó estadística no paramétrica. Se empleó a la mediana (Md) y los límites intercuartílicos (Liq) como medidas de resumen. Los Liq son una medida de dispersión no paramétrica que permite incluir al 50% de las observaciones que se encuentran alrededor de la mediana (percentiles 25 – 75). Para variables cuantitativas con distribución normal, se calculó la media y desviación estándar.
2. La prueba U de Mann-Whitney y prueba de Kruskal-Wallis se utilizaron para la comparación de variables cuantitativas entre 2 o más de 2 grupos, respectivamente. La  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher se emplearon para comparar variables cualitativas. Para evaluar la correlación entre las mediciones de la PCR que se procesaron por duplicado, se realizó la prueba de rho de Spearman. Para estas pruebas, un valor de  $p \leq 0.05$  se consideró significativo.
3. Para determinar la utilidad de la PCR se realizó análisis de Bayes. Los pacientes del grupo I y II se consideraron los verdaderos positivos y a los de los grupos III y IV como los verdaderos negativos. Los mejores niveles de sensibilidad y especificidad se establecieron con curvas de las características operantes del receptor (COR). Con cada uno de los niveles de corte se realizaron los cálculos para los valores predictivos positivo y negativo; así como para razones verosimilitud y probabilidad *a posteriori*. Para cada valor de sensibilidad, especificidad y valores predictivo positivo y negativo se calcularon intervalos de confianza al 95% (IC<sub>95%</sub>).<sup>42</sup>
4. El análisis estadístico se realizó con los programas SPSS 7.0 (SPSS Inc, Chicago, USA) y STATA 5.0 (STATA CORP, Texas, USA).

## 7. RESULTADOS.

### Pacientes

Se incluyeron un total de 112 pacientes, de los cuales 14 fueron excluidos, por lo que para el análisis final se evaluaron a 98 sujetos. La edad promedio fue de 9.3  $\pm$ 3.9 años. Cincuenta y siete de los sujetos de estudio fueron hombres (58.2%) y 41 mujeres (41.8%). El 61% de los pacientes tenía diagnóstico de leucemia, siendo la forma linfoblástica aguda la más común (53/113) (Cuadro 1). Cuarenta y dos por ciento de los pacientes se encontraban en recaída de su enfermedad de base (42/98).

### Episodios.

Un paciente se incluyó por cuatro episodios de neutropenia, cuatro por tres, 16 por dos y 79 por uno. Se evaluaron 96 episodios de fiebre y neutropenia y 31 de neutropenia sin fiebre (Grupo IV), analizándose en total 127 episodios (Figura 1). Del grupo total, la mediana para la última dosis de quimioterapia fue de 15 días (Liq 9 – 21) y la mediana para los días de fiebre, en los episodios de neutropenia y fiebre, previa al ingreso fue de 1 día (Liq 1 - 2).

Se incluyeron 15 episodios de sujetos sin neutropenia y sin fiebre en quienes se determinó la PCR para conocer sus niveles en pacientes con proceso oncológico, estos valores se analizaron en forma independiente.

En el Cuadro 2 se describen las características generales de los episodios incluidos en cada uno de los cuatro grupos en estudio.

El **grupo I** (*infección bacteriológicamente definida*) estuvo integrado por 29 episodios. La mediana en días para la última quimioterapia fue 13 (Liq 7.5 – 16), para la fiebre

previa de 1 día (Liq 1 – 2) y para la remisión de la fiebre de 4 días (Liq 2 – 7.5). La mediana para la cuenta de NA fue de 7 (Liq 2 - 30).

Se obtuvo aislamiento microbiológico de 29 gérmenes en hemocultivos y dos más en urocultivo. En dos episodios se aislaron dos microorganismos en hemocultivos. El *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* fueron los gérmenes más comúnmente aislados (25.8, 16.1 y 13%) (Cuadro 3). En dos episodios se obtuvo aislamiento de *Candida*, en uno *C. albicans* y en otro *C.tropicalis*. En este grupo se presentaron las dos únicas muertes durante el seguimiento.

El **grupo II** (*Infección clínicamente definida*) incluyó 47 episodios; en 29, se estableció el diagnóstico de infección por la *identificación de un foco infeccioso* (IIa) y en 18 por *respuesta clínica al tratamiento* antimicrobiano (IIb). La mediana para la cuenta de NA fue de 24/mm<sup>3</sup> (Liq 10.5–164.5) y 38 (Liq 0 - 300) para los subgrupos IIa y IIb respectivamente.

De las enfermedades diagnosticadas en el subgrupo IIa, predominaron: Celulitis (n= 7, 16.6%), colon neutropénico (n= 6, 14.3%), neumonía (n= 6, 14.3%) y gastroenteritis aguda (n= 6, 14.3%) (Cuadro 4). La mediana para los días de la última quimioterapia fue de 12 (Liq 6 - 15). La mediana para fiebre previa fue de un día (Liq 1 - 2). La mediana para la remisión de la fiebre fue de 2 días (Liq 1.5 – 4.5).

En el grupo de pacientes con respuesta clínica a los antimicrobianos (IIb), la mediana para los días de la última quimioterapia fue de 14.5 (Liq 9-15) y para fiebre previa de un día (Liq 1-2). La mediana para la remisión de la fiebre fue de 2 días (Liq 2-3), esta remisión se documentó a los 2 días en 10 pacientes y a los 3 días en 6. En un paciente hubo remisión de la fiebre al día 7 y en otro al día 14 de iniciado el tratamiento antimicrobiano, lo cual se asoció a la modificación del tratamiento.

En el **grupo III** se incluyeron 20 episodios de fiebre y neutropenia *no relacionados con infección bacteriana o micótica*; en siete, (36.8%) se documentó que la causa de la fiebre fue secundaria a la recaída de su enfermedad principal. En el resto de los episodios no se determinó que la causa de la fiebre fuera por infección bacteriana o actividad neoplásica.

La mediana en días para la última quimioterapia fue 13 (Liq 10 - 28) y para la fiebre previa de 1 día (Liq 0.5 - 5). La mediana para la remisión de la fiebre en los 20 episodios, fue de un día (Liq 1 - 5), para la cifra de neutrófilos absolutos fue de  $162/\text{mm}^3$  (Liq 12 - 318) y para los días de tratamiento antimicrobiano de 10 (Liq 7 - 13.5).

No encontramos diferencias al comparar las características de los episodios con fiebre por actividad neoplásica contra los episodios en que no se conoció el origen de la fiebre (Cuadro 5).

En el **grupo IV** (*neutropenia sin fiebre*) se incluyeron 31 episodios. La mediana para la cuenta de NA fue de  $301/\text{mm}^3$  (Liq 184 - 468). En el momento de la evaluación, la mayoría se encontraba recibiendo quimioterapia antineoplásica.

### **Niveles de PCR.**

La mediana de la PCR para el **grupo I** fue de 282 mg/L (Liq 174.3 - 385.5); para el **sub-grupo IIa** de 198 (Liq 127.4 - 267), para el **sub-grupo IIb** de 178 (Liq 119 - 221), para el **grupo III** fue de 27.3 mg/L (Liq 12.3 - 55.2) y para el **grupo IV** de 5.1 mg/L (Liq 2.4 - 13.3) (Cuadro 2). Se observó que los niveles de los grupos I y II fueron más altos que los del grupo III y IV ( $p < 0.001$ ) (Figura 2).

Cuando se compararon los valores de PCR entre grupo I y II, no se encontraron diferencias significativas ( $p= 0.06$ ) y tampoco entre los subgrupos IIa y IIb ( $p= 0.23$ ), por lo que se consideraron como un solo grupo (**Infectados** [I, IIa y IIb]). El grupo de **no infectados** lo constituyeron los grupos III y IV, de acuerdo a las definiciones del estándar de oro. En el cuadro 6 se describen las características de ambos grupos.

Las medianas para los niveles de PCR en el grupo de pacientes *infectados* fue de 201 mg/L (Liq 136.5 - 300.3) y de 12.0 (Liq 2.8 – 29.5) para el grupo de pacientes *no infectados* ( $p < 0.0001$ ).

Al comparar los niveles de PCR de acuerdo al germen aislado en los pacientes del grupo I, se observó que las medianas de la prueba fueron más altas para *S. aureus* (371 mg/L, Liq 220.5-446.2), *E. Coli* (304 mg/L, Liq 143.3-394.5) y *E. Faecalis* (294 mg/L, Liq 207-381), aunque no se observaron diferencias significativas ( $p=0.35$ ) (Cuadro 3 y Figura 3).

### **Análisis de la prueba diagnóstica.**

De acuerdo a las curvas de las características operantes del receptor (COR), para identificación de un proceso infeccioso bacteriano, el nivel de corte óptimo de PCR fue de 60 mg/L. En este punto, la sensibilidad ( $S_n$ ) fue del 94% ( $IC_{95\%}$  89 - 99%), especificidad ( $S_p$ ) de 94% ( $IC_{95\%}$  88 - 100%), valor predictivo positivo (VPP) de 96% ( $IC_{95\%}$  92 - 100%) y para el valor predictivo negativo de 92% ( $IC_{95\%}$  85 - 99%) (Cuadro 7 y Figura 4).

Considerando el nivel de PCR de 60 mg/L, al comparar el grupo de **infectados** vs el **grupo III**, y el grupo de **infectados** vs el **grupo IV**, los valores de  $S_n$ ,  $S_p$ , VPP y VPN se manietienen altos, tal y como se muestra en el Cuadro 8.

Cuando evaluamos la utilidad de la prueba de PCR con el valor de 60 mg/L, para el diagnóstico de infección en pacientes con leucemia y con tumores sólidos, los valores de Sn, Sp, VPP y VPN fueron más altos en el caso de estos últimos (Cuadro 9).

Las razones de verosimilitud a los diferentes niveles de corte, se muestran en el cuadro 10. Con un nivel de PCR mayor a 60 mg/L, la razón de verosimilitud fue de 15.6 y de 0.06 para un nivel inferior a este valor. Se observa que con un resultado de PCR menor de 30mg/L, ningún paciente cursó con infección; mientras que con una cifra superior de 100 mg/L, todos estuvieron infectados (Figura 5).

## **8. DISCUSION.**

El origen de la fiebre en el paciente neutropénico constituye un problema diagnóstico y terapéutico. Dependiendo de la serie consultada, cerca del 70% de los pacientes en estas condiciones cursarán con infección; en el resto, la fiebre puede estar asociada con transfusiones, administración de quimioterápicos, antimicrobianos o necrosis tumoral.<sup>3,21,39</sup> La fiebre puede ser el único signo de infección grave, dado que su respuesta inflamatoria es mínima o nula.<sup>29</sup>

Por la alta morbilidad y mortalidad asociada a infección en el paciente con neutropenia grave se emplea en forma rutinaria la administración de esquemas antimicrobianos de amplio espectro. Sin embargo, su uso puede propiciar la inducción de resistencias microbianas, sobreinfecciones fúngicas, efectos secundarios e incremento de costos de atención.<sup>21</sup>

Dada la baja sensibilidad de los hemocultivos para la identificación de pacientes con infección bacteriana (28-33%)<sup>34</sup>, son necesarias pruebas de diagnóstico que brinden una orientación más allá de la clínica y que además reúnan características de rapidez, bajo costo, alta sensibilidad y especificidad y que, además, no sean alteradas por la enfermedad de base, transfusiones o quimioterapia, ya que estos factores pueden influenciar a otras pruebas, como a la cuenta leucocitaria de la biometría hemática y la velocidad de sedimentación globular.<sup>10,21</sup>

Las evaluaciones previas con la proteína C reactiva para el diagnóstico de infección en el niño neutropénico y febril, han generado controversia por deficiencias de tipo metodológico, selección de pruebas estadísticas no apropiadas a la distribución de las variables y falta de especificación de los criterios para la elección de los grupos control. En general, la evaluación de la PCR como prueba diagnóstica sólo se ha limitado al cálculo de las propiedades horizontales y verticales de la tabla (S, E, VPP y VPN). Por otro lado, en algunos estudios los niveles de corte para su análisis no se seleccionaron

en base a las observaciones directas de los pacientes, sino que se establecieron en forma arbitraria.<sup>3,4,10,21</sup>

De manera adicional, cabe señalar que el procesamiento del suero para la determinación de PCR aunque se ha realizado en la mayoría de los estudios por nefelometría, se emplearon diversos equipos para tal fin; tal es el caso de la evaluación realizada por Santolaya y cols., en la cual la cuantificación de PCR se realizó con el Turbox nephelometer (Orion diagnóstica, Espoo, Finland)<sup>21</sup>. Katz y cols., realizaron inmunoensayo de polarización fluorescente por espectrofotometría con el TDx analyzer (Abbot Laboratories, Chicago, IL.). Manian empleó el nefelómetro de Beckman Instruments (Brea, CA)<sup>3</sup>, mientras que en nuestro estudio se procesó con el Nephelometer 100-analyzer (Behring Co., Marburg, Alemania). Se ha demostrado que hay variabilidad en los reportes al emplear más de un método de cuantificación de la PCR o equipo de nefelometría, dado de que estos requieren de controles, reactivos y unidades de medición diferentes, lo que puede favorecer la obtención de valores tan discrepantes.<sup>43</sup> Debido a estas diferencias, hasta el momento no se ha establecido el nivel de corte que debe ser utilizado como auxiliar para el diagnóstico de infección bacteriana.

Nierenberg y Feinstein propusieron en 1988 una guía secuencial para la evaluación de pruebas diagnósticas consistente en 5 fases. Estas, análogas a las empleadas en el desarrollo de nuevas drogas, están diferenciadas por la estructura del diseño de los estudios y por el incremento progresivo de los retos a los que se someten las pruebas de acuerdo a las condiciones clínicas de los sujetos seleccionados. El proceso de 5 fases puede ser aplicado a cualquier prueba diagnóstica nueva (Anexo 1).<sup>44</sup> Un estudio fase IV es empleado para calcular solamente sensibilidad y especificidad, mientras que en uno fase V se calculan valores predictivos y razones de verosimilitud. Estas últimas permiten establecer la probabilidad que tiene un sujeto de obtener un resultado de la prueba en presencia o ausencia del trastorno objetivo y, de manera adicional, calcular las razones de verosimilitud y probabilidades (momios) *a posteriori*. Es importante mencionar que en ninguno de los estudios previos se han establecido estas últimas.

En esta serie estudiamos una cohorte de 98 sujetos en una evaluación doble ciego de una prueba diagnóstica fase V, al incluir sujetos con características clínicas basales idénticas entre los grupos, sin conocer la causa del proceso febril en forma inicial. Los grupos I y II se consideraron como infectados y al analizar en forma conjunta los grupos III y IV como no infectados, los valores de la prueba diagnóstica no se modificaron en forma significativa.

Con nuestros resultados hemos demostrado que a un nivel de corte de 60 mg/L, elegido por curvas operantes del receptor, la sensibilidad de la prueba es de 94%, especificidad de 94% y valores predictivos superiores al 90%, los cuales mejoran al estratificar a los pacientes de acuerdo a la naturaleza de su enfermedad de base. Es importante señalar, que dada la sensibilidad de la prueba para detectar infecciones bacterianas, se minimiza la posibilidad de no detectar a los pacientes que cursen con un proceso infeccioso sistémico y que ameriten de tratamiento antimicrobiano.

Dada la prevalencia de infección del 79%, se probaron a diferentes puntos de corte los niveles de proteína C reactiva para determinar las probabilidades *a posteriori*. A un nivel de corte de 60 mg/L, la probabilidad de tener infección en sujetos con alta sospecha y con resultado la prueba positivo es de 98% y, de no tenerla de 2% para los pacientes con PCR negativa y con baja sospecha de infección. Adicionalmente, se encontró que a ese mismo nivel de corte de PCR, la razón de verosimilitud de un resultado positivo de la prueba es de 15.6, es decir, que un valor de PCR  $\geq$  60 mg/L es 15.6 veces más probable encontrarlo en pacientes infectados que en los no infectados. La razón de verosimilitud para un resultado negativo de la prueba (<60 mg/L) es 0.06, y esto significa que un valor de PCR de este tipo tiene menos de una décima de probabilidad de ocurrir en pacientes con infección, que en los pacientes sin infección (Figura 5).

Se evidenció que con un nivel de PCR inferior a 30 mg/L ninguno de los pacientes con neutropenia, fiebre, hemocultivos negativos y sin foco infeccioso, cursó con infección.

De la misma manera, todos los pacientes con un nivel superior de 100 mg/L, presentaron infección bacteriana (Figura 5).

Los trabajos realizados en forma independiente por Manian y Santolaya reportaron con un nivel de corte de la PCR  $\geq 40$  mg/L, una sensibilidad en ambos del 100% y especificidad del 76 y 7% respectivamente.<sup>3,21</sup> En nuestro estudio, con ese mismo nivel de corte la sensibilidad fue del 98% y especificidad del 80%, pero estos valores se modifican a 94% con un nivel de corte a 60 mg/L, que aunque disminuye la sensibilidad, aumenta la capacidad de la prueba de ser negativa en ausencia de infección; además este nivel fue el más significativo por curvas ROC (Cuadro 7). Por otro lado, la razón de verosimilitud para un resultado positivo a un nivel de PCR  $\geq 40$  mg/L fue de 4.9, la cual a un nivel  $\geq 60$  mg/L fue de 15.6, con lo que se incrementa la probabilidad de identificar a los pacientes infectados. Las razones de probabilidad para un resultado negativo fueron de 0.02 y 0.04 a 40 y 60 mg/L respectivamente (Cuadro 10).

Tal y como se reporta en otros estudios, los valores de la PCR en los sujetos con infección se encontraron elevados a pesar de la neutropenia.<sup>3,4,21</sup> Los pacientes del grupo IV (neutropenia sin fiebre) en general recibían algún tipo de quimioterapia antineoplásica y sus niveles de la PCR fueron siempre bajos (Md 5.1, Liq 2.4-13.3).

Por otro lado, aunque los niveles de la PCR en el grupo de pacientes con fiebre asociada a causas no infecciosas (III) fueron más altos a los encontrados en los pacientes con neutropenia y sin fiebre (IV), su intervalo de confianza 95% no se interpoló con el de los pacientes infectados ( $p < 0.001$ ), por lo que seguramente la actividad tumoral o las infecciones virales no detectadas elevan en forma discreta los niveles de PCR, pero no a los niveles de los pacientes con proceso infeccioso bacteriano (Figura 2 y 6).<sup>3,4,21</sup>

De manera adicional, se incluyó un grupo de 15 sujetos con cáncer, sin neutropenia y sin fiebre para determinar los valores de PCR en pacientes en estas condiciones (**Grupo V**), encontrando de que en ausencia de evidencia clínica de infección, los niveles de PCR son siempre bajos (<39.8 mg/L, Md 8.4, Liq 1.6-15.2 mg/L), tal y como se ha reportado por otros investigadores (Cuadro 11).<sup>3, 21</sup>

Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron los gram-positivos. De ellos, *Staphylococcus aureus* se asoció a niveles más altos de PCR (Md 371 mg/L, Liq 252-433). Se ha demostrado que esta bacteria es capaz de producir superantígenos, los cuales inducen una activación masiva de las células T por su habilidad de unirse con múltiples receptores de éstas células de forma inespecífica, con lo que magnifican transitoriamente la respuesta inflamatoria.<sup>45-47</sup> Por otro lado, aún en los aislamientos obtenidos de los hemocultivos que se tomaron a través de catéteres, la PCR se encontró elevada, hallazgo similar a lo encontrado por otros autores.<sup>4</sup>

Se aisló en 2 pacientes *Cándida sp*, los cuales mostraron niveles de PCR similares a los encontrados en pacientes con aislamiento bacteriano (PCR de 205 y 182 mg/L), lo que lleva a considerar de que la prueba también se eleva en procesos micóticos, aunque el número de aislamientos de este tipo fue escaso. Decidimos incluir a estos pacientes, dado de que cuando se excluyeron en el análisis, no se modificaron los resultados.

No se encontraron diferencias significativas en los niveles de PCR entre los grupos por definición de la infección, ya fuera clínica o bacteriológica (Grupo I y II) ( $p=0.06$ ). Dada la evaluación global de la prueba diagnóstica y considerando las razones de probabilidad que en estudios previos no se habían calculado, podemos aseverar que la prueba es útil para distinguir los pacientes con infección de los sujetos con fiebre asociada a una causa no infecciosa.

Manian y cols. en un estudio realizado en adultos reportó que un nivel de PCR superior a 200 mg/L, predecía con alta probabilidad un desenlace fatal de los episodios de fiebre

y neutropenia.<sup>3</sup> Contrario a esta consideración, en la presente investigación se presentaron dos defunciones, ambas en el grupo I; a pesar de que el 50% de los pacientes que cursaron con infección tenían un nivel de PCR superior ese valor. Esto coincide con observaciones que indican que el pronóstico de diversas enfermedades varía de acuerdo a la edad biológica.

Se han realizado evaluaciones previas en las cuales la PCR sirve como factor de decisión para determinar la suspensión o mantenimiento del tratamiento antimicrobiano. En neonatos, Ehl y cols. eligieron un nivel de PCR de 10 mg/L; cuando el valor era superior y se sospechaba sepsis, continuaron los antibióticos. Si la PCR era baja y en ausencia de respuesta inflamatoria sistémica o sospecha clínica de sepsis, el tratamiento se suspendía. Los desenlaces fueron satisfactorios y la frecuencia de recaídas fue baja (3/176), el valor predictivo negativo fue de 99% (IC<sub>95%</sub> 95.4-99.9%); los resultados se consideran aún preliminares.<sup>48</sup>

En niños neutropénicos con fiebre, Santolaya y cols. realizaron una evaluación con PCR a un nivel de corte de 40 mg/L apoyada en características clínicas; la tasa de casos con falla terapéutica fue también baja. Sin embargo, la población estudiada fue pequeña y debe ampliarse el poder muestral a fin de incrementar la probabilidad de detectar diferencias.<sup>49</sup> Es posible que en los casos en los que se presentó "fracaso terapéutico" a la suspensión de antimicrobianos, los niveles de PCR pudieron estar entre 30 y 40mg/L, lo que condujo a no identificar algunos casos con infección. Por esta razón, creemos que es necesario bajar el nivel de corte que eligieron, para evitar no dar tratamiento a un grupo de pacientes que potencialmente tienen infección bacteriana.

Aquino y cols., catalogaron a los pacientes neutropénicos con fiebre en "alto riesgo" de desarrollar infecciones graves al presentar una de las siguientes características: diagnóstico reciente o recaída, apariencia clínica de enfermedad, NA <200/mm<sup>3</sup> ó neutropenia prolongada (>7 días). Los pacientes en "bajo riesgo" usualmente están en

remisión, su estado general es bueno, tienen hemocultivos negativos, tendencia a la remisión de la fiebre y evidencia de recuperación medular.<sup>50</sup>

En niños que se encuentran en una condición clínica no tóxica y se consideran de bajo riesgo, sin evidencia de focalización infecciosa y con un nivel de PCR inferior a 60 mg/L, podrían vigilarse estrechamente y manejarse sin antibióticos. Sin embargo, la eficacia y eficiencia de esta maniobra solo se determinará con otro modelo metodológico, específicamente bajo una prueba clínica, con objeto de reducir las complicaciones médicas, estancia hospitalaria, así como costos y efectos deletéreos sobre la dinámica familiar.

Hasta el momento, la PCR sólo puede ser utilizada como una herramienta diagnóstica en los pacientes con neutropenia y fiebre; permite identificar a aquellos sujetos que tienen infección bacteriana sin foco infeccioso y/o cultivos positivos. Se requiere desarrollar un modelo experimental que permita evaluar la efectividad de la prueba como factor de decisión para el inicio o suspensión de antimicrobianos.

## **9. CONCLUSIONES.**

1. La proteína C reactiva a un nivel  $\geq 60$  mg/L es una prueba útil, rápida y de bajo costo para identificar durante la evaluación inicial al paciente neutropénico con fiebre que cursa con infección bacteriana.
2. Dadas las razones de verosimilitud, un paciente con cáncer, neutropenia y fiebre sin evidencia clínica o microbiológica de infección con un nivel de PCR menor de 30mg/L puede considerarse sin infección; mientras que un nivel de PCR superior de 100 mg/L, permite identificar al 100% de los pacientes con infección bacteriana.
3. El diseño del presente estudio no permite considerar a la PCR como herramienta de decisión para el inicio o suspensión de antimicrobianos, ya que se requiere de la realización de un ensayo clínico controlado, una vez ya conocido al nivel  $\geq 60$  mg/L, el cual es útil para identificar al paciente con infección.

## 10. BIBLIOGRAFIA.

1. Pepys MB. **C reactive protein fifty years on.** Lancet 1981; 1: 653 - 7.
2. Henry JB. Specific proteins. En: **Clinical Diagnosis and Management.** Seventeenth edition. Philadelphia: W:B: Saunders Company, 1984: 212 - 3.
3. Manian FA. **A prospective Study of Daily Measurement of C Reactive Protein in Serum of Adults with Neutropenia.** Clin Infect Dis 1995; 21: 114 - 21.
4. Katz JA, Mustafa MM, Bash RO, Cash JV, Buchanan GR. **Value of C-reactive protein determination in the initial diagnostic evaluation of the febrile, neutropenic child with cancer.** Pediatr Infect Dis J 1992; 11: 708 - 12.
5. Rojas W. Inflamación. En: **Inmunología.** 7a. ed. Colombia: Corporación para Investigaciones biológicas, 1988: 71.
6. Buck C, Bundschu J, Gallati H, Bartmann P, Pohlandt F. **Interleukin-6: A sensitive Parameter for the Early Diagnosis of Neonatal Bacterial Infection.** Pediatrics 1994; 93: 54 - 8.
7. Izumi S, Hughes RD, Langley PG, Pernambuco JR, Williams R. **Extent of the Acute phase response in fulminant hepatic failure.** Gut 1994; 35: 982 - 6.
8. Wu TT, Lee YH, Tzeng WS, Chen WC, Yu CC, Huang JK. **The role of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in the diagnosis of infected hydronephrosis and pyonephrosis.** J Urol 1994, 152: 26 - 8.
9. Oliveira EB, Gotschlich EC, Liu TY. **Primary structure of human C-reactive protein.** Proc Natl Acad Sci USA 1977; 74: 3148 - 52.
10. Jaye DL, Waites KB. **Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics.** Pediatr Infect Dis J 1997; 16: 735-47.
11. Gill CM, Bush SW, Burleigh WM, Fisher CL. **An Evaluation of a C Reactive Protein Assay Using a Rate Immunonephelometric Procedure.** Am J Clin Pathol 1981; 75: 50 - 5.
12. Pourcyrous M, Bada HS, Korones SB, Baselski V, Wong SP. **Significance of serial C-reactive protein Responses in Neonatal Infection and other Disorders.** Pediatrics 1993, 92:431 - 6.

13. Putto A, Ruuskanen O, Meurman O, Ekblad H, Korvenranta H, Mertsola J y Cols. **C reactive protein in the evaluation of febrile illness.** Arch Dis Child 1986 ; 61: 24 - 9.
14. Phillip AG. **Sepsis + C-reactive protein.** Pediatrics 1994; 93: 693 - 4.
15. Smith RP, Lipworth BJ, Cree IA, Spiers EM, Winter JH. **C-Reactive Protein. A Clinical Marker In Community-Acquired Pneumonia.** Chest 1995; 108: 1288 - 91.
16. Fisher CL, Charles-Gill BS, Forrester MG, Nakamura R. **Quantitation of "Acute-phase Proteins" Postoperatively.** Am J Clin Pathol 1976; 66: 840 - 6.
17. Kawamura M, Nishida H. **The usefulness of serial C-reactive protein measurement in managing neonatal infection.** Acta Paediatr 1995; 84: 10 - 3.
18. Antilla M, Peltola H. **Serum C-reactive protein in the course of *Haemophilus influenzae* type B meningitis.** J Infect Dis 1992, 165 supl 1: 36S - 7.
19. Roine I, Faingezicht I, Arguedas A, Herrera JF, Rodríguez F. **Serial serum C-Reactive protein monitor recovery from acute hematogenous osteomyelitis in children.** Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 40 - 4.
20. Mueller BU, Pizzo PA. **Cancer in children with primary or secondary immunodeficiencies.** J Pediatr 1995; 126: 1 - 10.
21. Santolaya MA, Cofre J, Beresi V. **C-reactive protein: A valuable Aid for the management of Febrile children with Cancer and Neutropenia.** Clin Infect Dis 1994, 18: 589 - 95.
22. Pizzo PA, Rubin M, Freifeld A, Walsh TJ. **The child with cancer and infection. I. Empiric therapy for fever and neutropenia, and preventive strategies.** J Pediatr 1991; 119: 679 - 93.
23. Riikonen P, Jalanko H, Hovi L, Saarinen UM. **Fever and neutropenia in children with cancer: diagnostic parameters at presentation.** Acta Paediatr 1993, 82: 217-25.
24. Peltola H, Jaakkola M. **C-reactive protein in early detection of bacteremic versus viral infections in immunocompetent and compromised children.** J Pediatr 1988; 113: 641 - 6.
25. Tauber AL. **Current Views of Neutrophil Dysfunction.** Am J Med 1981; 70: 1237 - 44.

26. Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH. **Clinical Presentation of Infection in Granulocytopenic Patients.** Arch Internal Med 1975; 135: 715 - 9.
27. Huges WT, Armstrongs D, Bodey HP, Feld R, Mandell GL, Pizzo PA. Infectious Diseases Society of America. **Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with unexplained Fever.** J Infect Dis 1990; 161: 381 - 96.
28. Feigin RD, Ralph D. Infecciones oportunistas. El huésped inmunocomprometido. **Tratado de enfermedades infecciosas en Pediatría.** 2a. ed. Interamericana, 1992: 952 - 7.
29. Pizzo PA, Robichaud KJ, Wesler R, Commers J. **Fever in the pediatric and young adult patient with cancer. A prospective study of 1001 episodes.** Medicine 1982; 161: 153 - 65.
30. González-Galnares M, Guiscafré-Gallardo H, Vargas-de la Rosa R, Bernaldez Ríos R, Farfán-Castro J, Barrón-Uribe C y cols. **Infección en el niño con inmunodeficiencia. Lineamientos sobre su prevención y asistencia.** Rev Méd IMSS 1983; 21: 207 - 16.
31. Hughes WT, Townsend TR. **Nosocomial Infections in immunocompromised children.** Am J Med 1981; 70: 412 - 7.
32. Trejo y Pérez JA, Cabrera-García R, Villasís Keever MA, Padilla-Barrón G, Fajardo-Gutiérrez A. **Factores de riesgo para el desarrollo de flebitis bacteriana asociada a venoclisis en niños.** Bol Med Hosp Infant Mex 1994; 51: 753 - 8.
33. Jones GR, Konsler GK, Dunaway RP, Gold SH, Cooper HA, Wells RJ. **Risk factors for recurrent fever after the discontinuation of empiric antibiotic therapy for fever and neutropenia in pediatric patients with a malignancy or hematologic condition.** J Pediatr 1994; 124: 703 - 8.
34. Miranda-Novales María Guadalupe, Belmont-Martínez Leticia, Villasís-Keever Miguel Angel, Penaños-Paniagua Martín, Bernaldez-Ríos Roberto, Solórzano-Santos Fortino. **Empirical antimicrobial therapy in pediatric patients with neutropenia and fever.** Arch Med Res 1998; 29: 331-335.
35. Katz JA, Mustafa MM. **Management of fever in granulocytopenic children with cancer.** Pediatr Infect Dis J 1995; 14-140.
36. Cordonnier C, Herbrecht R, Pico JL, GardembasM, Delmer A, Delain M, et al. **Cefepime amikacin versus ceftazidime/amikacin as empirical therapy for febrile episodes in neutropenic patients: a comparative study.** Clin Infect Dis 1997; 24:41.

37. Fajardo-Gutiérrez A, Mejía-Aranguré M, Gómez-Delgado A, Mendoza-Sánchez H, Garduño-Espinoza J, Martínez-García MC. **Epidemiología de las neoplasias malignas en niños residentes del Distrito Federal (1982-1991)**. Bol Med Hosp Infant Mex 1995; 52: 507 - 16.
38. Murray RP, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH. **Manual of Clinical Microbiology**. 6<sup>th</sup> ed. Washington, D.C.: American Society of Microbiology Press; 1995.
39. Immunocompromised Host Society. **The Design, analysis and Reporting of clinical Trials on the Empirical Antibiotic Management of the neutropenic patient**. J Infect Dis 1990; 161: 397 - 401.
40. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. **Efficacy and Toxicity of Single Daily Doses of Amikacin and Ceftriaxone versus Multiple Daily Doses of Amikacin and Ceftazidime for Infection in Patients with Cancer and Granulocytopenia**. Ann Intern Med 1993; 119: 584 - 93.
41. EORTC and National Cancer Institute of Canada. **Vancomycin Added to Empirical Combination Antibiotic Therapy for Fever in Granulocytopenic Cancer Patients**. J Infect Dis 1991; 163: 951 - 8.
42. López-Jiménez F, Rohde LEP, Luna-Jiménez MA. **Problemas y soluciones en la interpretación de pruebas diagnósticas**. Rev Invest Clin 1998; 50: 65-72.
43. Da Silva O, Ohlsson A, Kenyon C. **Accuracy of leukocyte indices and C-reactive protein for diagnosis of neonatal sepsis: a critical review**. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 362-6.
44. Nierenberg AA, Feintesis AR. **How to evaluate a Diagnostic Marker Test. Lessons From the Rise and Fall of Dexamethasone Suppression Test**. JAMA 1988; 259: 1699-1702.
45. Campbell DE, Kemp AS. **Production of antibodies to staphylococcal superantigens in atopic dermatitis**. Arch Dis Child 1998; 79: 400-4.
46. Cantor H, Crump AL, Raman VK, Liu H, Markowitz JS, Grusby MJ y cols. **Immunoregulatory Effects of Superantigens: Interactions of Staphylococcal Enterotoxins with Host MHC and non-MHC Products**. Immunol Rev 1993; 131: 27-42.
47. Rott O, Fleisher B. **A Superantigen as Virulence Factor in an Acute Bacterial Infection**. JID 1994; 169: 1142-6.

48. Ehl S., Gering B., Bartmann P., Högel J., Pohlandt F. **C-Reactive Protein Is a Useful Marker for Guiding Duration of Antibiotic Therapy in Suspected Neonatal Bacterial Infection.** *Pediatrics* 1997; 99: 216-22.
49. Santolaya ME, Villarroel M, Avendano LF, Cofre J. **Discontinuation of antimicrobial therapy for febrile, neutropenic children with cancer: a prospective study.** *Clin Infect Dis* 1997; 25: 92-7.
50. Aquino VM, Tkzowski I, Buchanan GR. **Early discharge of low-risk febrile neutropenic children and adolescents with cancer.** *Clin Infect Dis* 1997; 25: 74-8.

**Cuadro No. 1 Enfermedad de base.**

Entidad	n	%
Leucemia linfoblástica aguda	49	50.0
Leucemia mieloblástica aguda	11	11.2
Linfoma no Hodgkin	10	10.2
Osteosarcoma	7	7.1
Rabdomiosarcoma	7	7.1
Otros sarcomas	4	4.1
Linfoma de Hodgkin	2	2.0
Neuroblastoma	1	1.0
Retinoblastoma	1	1.0
Otros	6	6.3
<b>Total</b>	<b>98</b>	<b>100.0</b>

**Cuadro No. 2 Características de los grupos de episodios con neutropenia.**

	Grupo I Hemocultivos	Grupo II Foco Infec. (IIa)	Grupo II Respuesta (IIb)	Grupo III Otras causas de fiebre	Grupo IV Neutropenia sin fiebre	P'
N	29	29	18	20	31	
Edad (Años)	12 (8.5-13.5)	9 (5.5-12.5)	8 (4-13)	5.5 (4-11.5)	10 (8-13)	0.01
Diagnóstico LLA	17 (58%)	16 (55%)	8 (42%)	9 (47%)	11 (35%)	0.08
Estado cáncer Recaída	15 (51%)	18 (62%)	7 (37%)	7 (37%)	11 (35.5)	0.67
Ultima QT (Días)	13 (7.5-16)	12 (6-15)	14.5 (9-15)	13 (10-28)	19 (11-30)	0.22
Fiebre previa (Días)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (0.5-5)	-	0.97
Remisión de la fiebre (Días)	4 (2-7.5)	2 (1.5-4.5)	2 (2-3)	1 (1-5)	-	0.20
Neutrófilos absolutos	7 (2-30)	24 (10.5-164)	38 (0-300)	162 (12-318)	301 (184-468)	<0.001
Días antibióticos	14 (8-19)	10 (8.5-16)	7.5 (6-12)	10 (7-13)	-	0.07
Días estancia	15 (10-24)	12 (7.5-24)	8 (7-12)	12 (9-20)	6 (4-15)	0.001
PCR (mg/L)	282 (174.3-385)	198 (127.4-267)	178 (119-211)	27.3 (12.3-55.2)	5.1 (2.4-13.3)	<0.001
DHL (U/L)	359 (244-529)	325.5 (245-598)	253 (140-775)	358 (228-939)	234 (193.5-334)	0.26

Mediana (Límites intercuartílicos)

\* Kruskal-Wallis,  $\chi^2$

**Cuadro No. 3 Niveles de PCR de acuerdo al aislamiento microbiológico.**

<b>Germen</b>	<b>n</b>	<b>Mediana* PCR</b>	<b>Liq<sup>+</sup></b>
<i>Staphylococcus aureus</i>	8	371	220.5-446.2
<i>Escherichia coli</i>	5	304	143.3-394.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	232	143.7-297.5
<i>Staphylococcus coagulasa. negativo</i>	3	122.2	103-293.3
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	294	207-381
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	210	138-282
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	47	
<i>Propinibacterium accnes</i>	1	204	
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1	204	
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	409	
<i>Candida albicans</i>	1	182	
<i>Candida tropicalis</i>	1	205	

\* Mediana de PCR

+ Liq (Límites intercuartílicos)

**Cuadro No. 4 Focalización infecciosa.**

<b>Sitio</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Celulitis	7	16.6
Colon neutropénico	6	14.3
Gastroenteritis	6	14.3
Neumonía	6	14.3
Abscesos*	6	14.3
Otitis media aguda	4	9.5
Embolos sépticos	3	7.2
Otras†	4	9.5
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100.0</b>

\* Abscesos retroperitoneal, glúteo, perianal.

† Choque séptico (2), sinusitis (1), Ulceras orales (1).

**Cuadro No. 5 Características de los episodios de fiebre secundaria a otras causas.**

	<b>Recaída n = 7</b>	<b>Remisión/Dx. Reciente n = 13</b>	<b>P*</b>
Última Quimioterapia (Días)	13 (10-24)	12.5 (10-29)	0.81
Fiebre previa (Días)	1 (0-2)	1 (0-6)	0.27
Remisión de la fiebre (Días)	1 (1-4)	1 (1-5)	0.76
Neutrófilos Absolutos (cél/mm <sup>3</sup> )	198 (4-382)	140 (35-314)	0.75
Terapia antimicrobiana (Días)	7 (5-11)	11 (7-21)	0.35
Estancia intrahospitalaria (Días)	11 (7-15)	12 (9-21)	0.24
PCR (mg/L)	18 (9.8-58)	28.4 (16-55)	0.69

Mediana (Límites intercuartílicos)

\* U de Mann-Whitney.

**Cuadro No. 6 Características de los episodios en pacientes infectados y no infectados.**

	<b>Infectados</b>	<b>%</b>	<b>No infectados</b>	<b>%</b>	<b>p<sup>+</sup></b>
<b>N</b>	76	59.8%	51	40.2%	
<b>Edad*</b> (Años)	9 (6-13)		10 (6-12)		0.40
<b>Sexo</b>					0.53
Masculino	34	57.6%	23	59%	
Femenino	25	42.4%	16	41%	
<b>Diagnóstico</b>					
LLA	31	52.5%	17	43.6%	0.15
LMA	7	11.9%	5	12.8%	0.68
<b>Estado enfermedad</b>					
Inducción	9	15.3%	14	35.9%	0.65
Recaída	33	55.9%	10	25.6%	
Remisión	17	28.8%	15	38.5%	
<b>Ultima Quimioterapia</b> (Días)*	13 (7-16)		15 (10-90)		0.03
<b>Neutrófilos Absolutos</b> (NA/mm <sup>3</sup> )*	22 (4-90)		256 (103-451)		< 0.0001
<b>DHL</b> (U/L)*	315 (227-2005)		267 (222-2910)		0.34
<b>PCR</b> (mg/L)*	201 (136.5-300.3)		12 (2.8-29.5)		< 0.0001
<b>Estancia</b> (Días)*	12 (7.5-20)		10 (5-15)		0.02

\* Mediana (Límites intercuartílicos)

+ U de Mann-Whitney,  $\chi^2$

**Cuadro No. 7 Análisis de la prueba diagnóstica.**

NIVELES DE PROTEINA C REACTIVA				GRUPOS INFECTADOS vs SIN INFECCION				GRUPOS INFECTADOS vs III			
20 mg/L	76	20	84 <sup>vp</sup>	20 mg/L	76	13	85	20 mg/L	76	13	85
	0	31	100 <sup>vpn</sup>		0	7	100		0	7	100
	100 <sup>s</sup>	60 <sup>e</sup>			100	35			100	35	
30 mg/L	76	12	86	30 mg/L	76	7	91	30 mg/L	76	7	91
	0	39	100		0	13	100		0	13	100
	100	76			100	65			100	65	
40 mg/L	75	10	88	40 mg/L	75	7	91	40 mg/L	75	7	91
	1	41	97		1	13	92		1	13	92
	98	80			98	65			98	65	
50 mg/L	73	8	90	50 mg/L	73	6	92	50 mg/L	73	6	92
	3	43	93		3	14	82		3	14	82
	96	84			96	70			96	70	
60 mg/L	72	3	96	60 mg/L	72	3	96	60 mg/L	72	3	96
	4	48	92		4	17	80		4	17	80
	94	94			94	85			94	85	
70 mg/L	71	3	96	70 mg/L	71	3	95	70 mg/L	71	3	95
	5	48	90		5	17	77		5	17	77
	93	94			93	85			93	85	
80 mg/L	71	3	96	80 mg/L	71	3	95	80 mg/L	71	3	95
	5	48	90		5	17	77		5	17	77
	93	94			93	85			93	85	
90 mg/L	69	2	97	90 mg/L	69	2	97	90 mg/L	69	2	97
	7	49	87		7	18	72		7	18	72
	90	96			90	90			90	90	
100 mg/L	68	1	98	100 mg/L	68	1	98	100 mg/L	68	1	98
	8	50	86		8	19	70		8	19	70
	89	98			89	95			89	95	
110 mg/L	66	0	100	110 mg/L	66	0	100	110 mg/L	66	0	100
	10	51	83		10	20	66		10	20	66
	86	100			86	100			86	100	
120 mg/L	63	0	100	120 mg/L	63	0	100	120 mg/L	63	0	100
	13	51	79		13	20	60		13	20	60
	82	100			82	100			82	100	

Sensibilidad <sup>s</sup>, Especificidad <sup>e</sup>, Valor predictivo positivo <sup>vp</sup> y negativo <sup>vpn</sup> de acuerdo al nivel de corte (mg/L).

**Cuadro No. 8** Valores de la prueba diagnóstica de acuerdo a la comparación del grupo infectado .

	<b>Infectados vs no infectados</b> (IC 95%) <sup>1</sup>	<b>Infectados vs Grupo III</b> (IC 95%) <sup>2</sup>	<b>Infectados vs Grupo IV</b> (IC 95%) <sup>3</sup>
<b>Sensibilidad</b>	94% (89 – 99%)	94% (89 – 99%)	94% (89 – 99%)
<b>Especificidad</b>	94% (88 – 100%)	85% (80 – 90%)	100% (96 – 100%)
<b>VP positivo</b>	96% (92 – 100%)	96% (92 – 100%)	100% (97 – 100%)
<b>VP negativo</b>	92% (85 – 99%)	80% (63-97%)	88% (78 – 98%)

<sup>1</sup> Comparación entre los grupos I y II vs III y IV.

<sup>2</sup> Comparación entre los grupos I y II vs III.

<sup>3</sup> Comparación entre los grupos I y II vs IV.

**Cuadro No. 9** Valores de la prueba diagnóstica de acuerdo al tipo enfermedad hemato-oncológica.

	<b>Infectados vs no infectados</b> Leucemia (IC 95%) <sup>1</sup>	<b>Infectados vs no infectados</b> Tumores sólidos (IC 95%) <sup>1</sup>
<b>Sensibilidad</b>	94% (91 - 100%)	96% (89 - 100%)
<b>Especificidad</b>	89% (77 - 100%)	100% (96 - 100%)
<b>VP positivo</b>	94% (88 - 100%)	100% (96 - 100%)
<b>VP negativo</b>	89% (77 - 100%)	95% (86 - 100%)

<sup>1</sup> Comparación entre los grupos I y II vs III y IV.

**ESTA FISIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

**Cuadro No. 10 Razones de verosimilitud para cada nivel de corte de la proteína C reactiva.**

<b>Nivel de corte</b>	<b>Razón de verosimilitud para un resultado positivo</b>	<b>Razón de verosimilitud para un resultado negativo</b>
20 mg/L	2.5	0
30 mg/L	4.1	0
40 mg/L	4.9	0.02
50 mg/L	6	0.04
60 mg/L	15.6	0.06
70 mg/L	15.5	0.07
80 mg/L	15.5	0.07
90 mg/L	22.5	0.10
100 mg/L	44.5	0.11
110 mg/L	86	0.14
120 mg/L	91	0.18

**Cuadro No. 11 Episodios en pacientes sin neutropenia y sin fiebre.**

<b>Grupo V</b>	
<b>N</b>	<b>15</b>
NA/mm <sup>3</sup>	3450
Mediana (PCR)	8.4
Intervalo (PCR)	0 -39.8
IC95% (PCR)	5.9-18.1

**Anexo 1. Fases de evaluación de una prueba diagnóstica.**

<b>Fase</b>	<b>Casos</b>	<b>Controles</b>	<b>Propósito</b>
I	Espectro típico y limitado de la enfermedad	. . .	Conocimiento de las posibles modificaciones en presencia de enfermedad
II	Espectro típico y limitado de la enfermedad	Sanos	Diferenciación gruesa
III	Espectro expandido de la enfermedad	Sanos	Diferenciación más sutil
IV	Inclusión de estados comórbidos	Inclusión de estados comórbidos	Retos de espectro clínicamente pertinentes
V	Espectro completo	Espectro completo	Estudio clínico de una "cohorte"

Nierenberg A.A. y Feinstein A.R. JAMA 1988; 259: 1699-1702.

Figura No. 1 Descripción de la distribución de los pacientes.

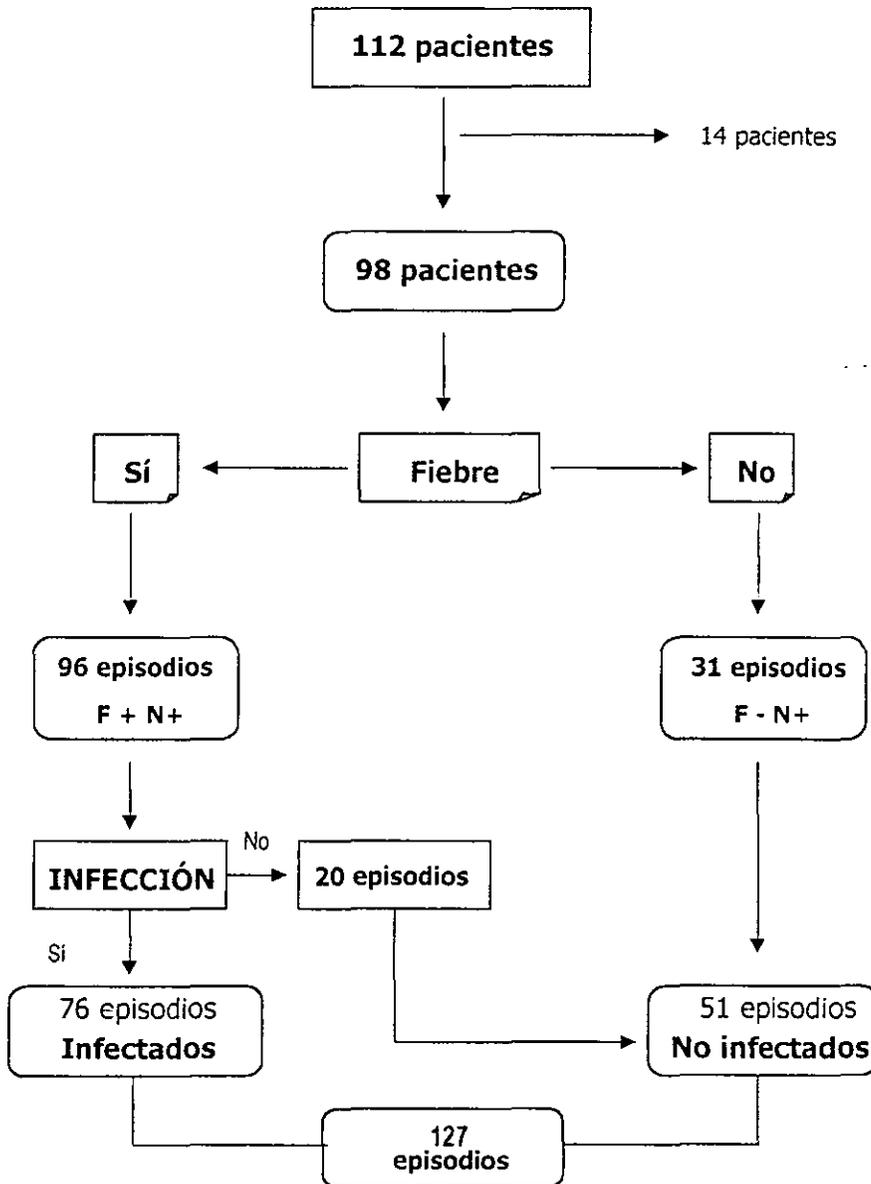


Figura No. 2 Nivel de PCR de acuerdo a la clasificación de episodios.

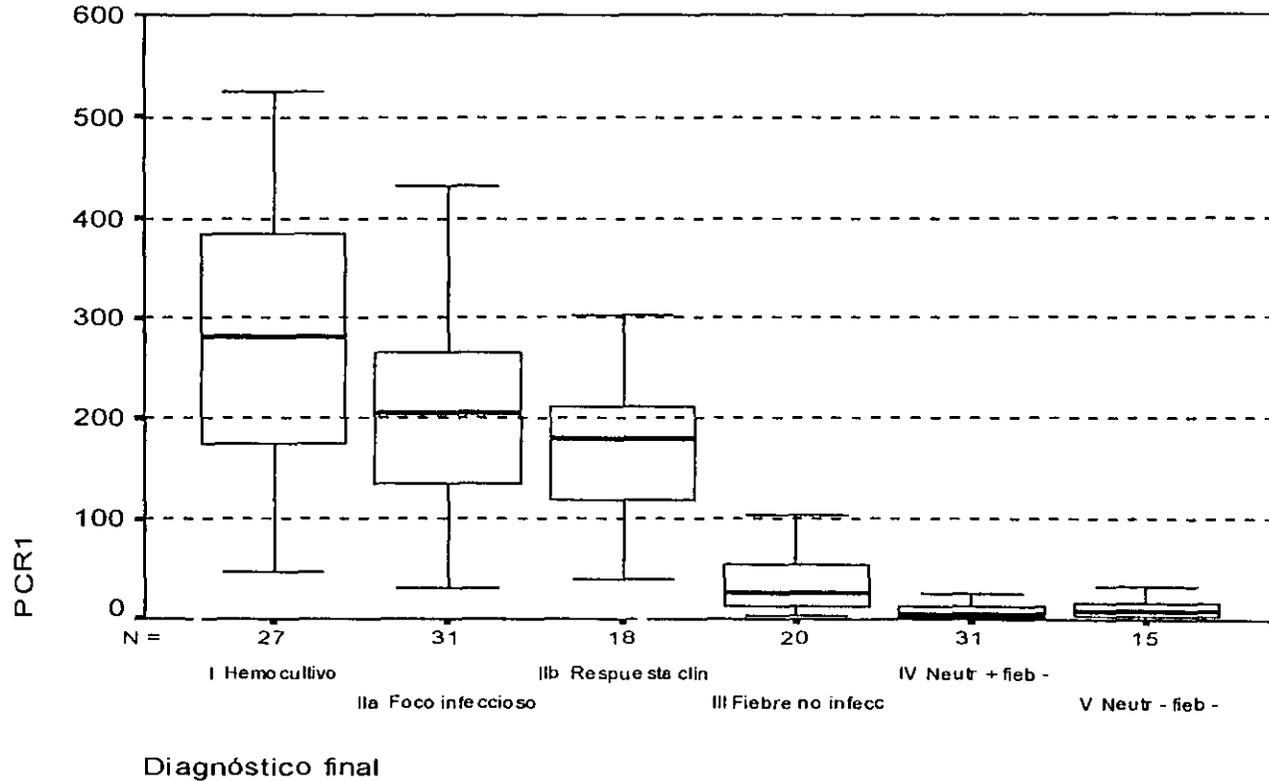


Figura No. 3 Nivel de PCR de acuerdo al aislamiento microbiológico

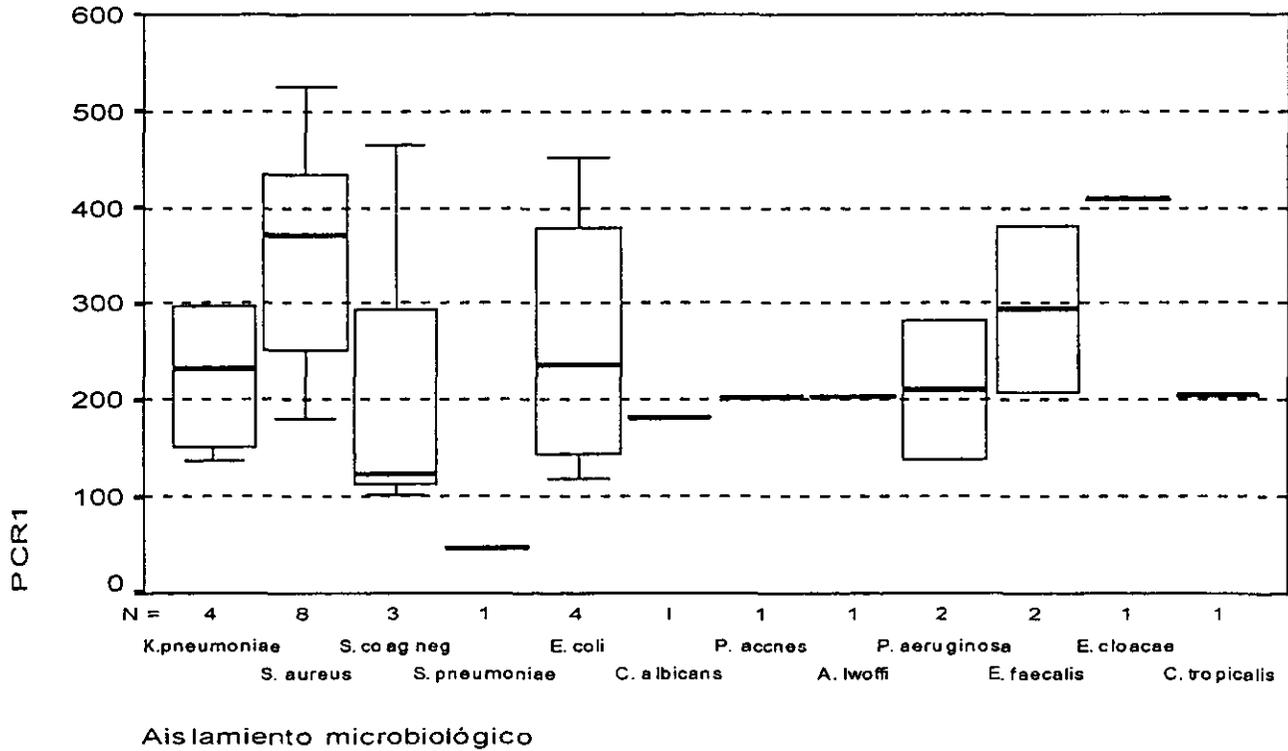


Figura No. 4 Curva de las características operantes del receptor.

**Grupos I y II / III y IV.**  
PCR nivel de corte 60 mg/L.

Sensibilidad	94%
Especificidad	94%
V predictivo positivo	96%
V predictivo negativo	92%

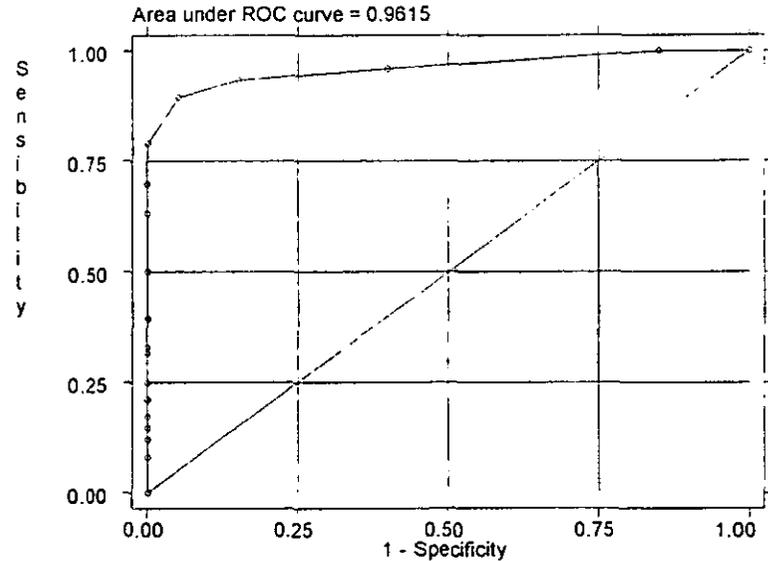
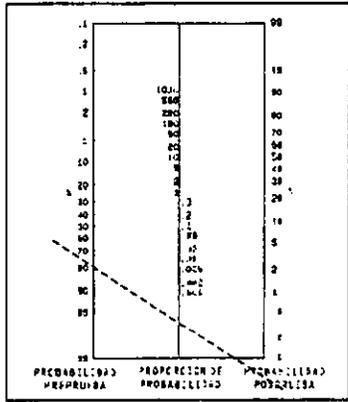
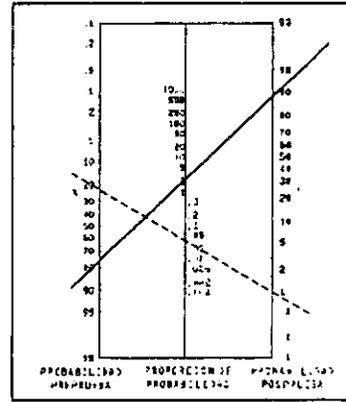


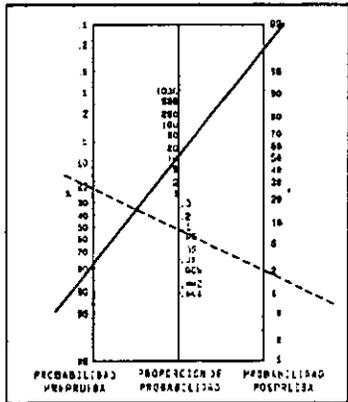
Figura No. 5. Probabilidad a *posteriori* de acuerdo al nivel de Proteína C reactiva.



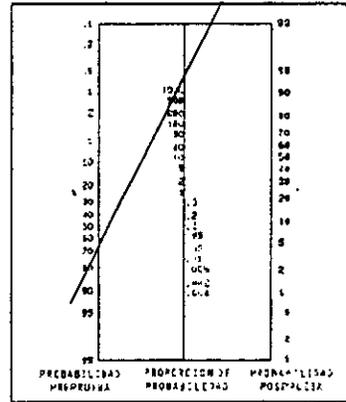
PCR 30 mg/L



PCR 50 mg/L



PCR 60 mg/L



PCR 100 mg/L

— Resultado positivo.  
- - - Resultado negativo.