



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PETRÓLEOS MEXICANOS
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

*Evaluación de proteína C reactiva e índices
clínicos en el diagnóstico precoz y pronóstico de
infecciones en sujetos con neutropenia febril
postquimioterapia por neoplasias hematológicas
en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de
PEMEX de junio del 2007 a junio del 2008.*

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A

DR. ODÍN EDGAR VÁZQUEZ VALDEZ

ASESOR DE TESIS:

DR. CÉSAR ALEJANDRO ARCE SALINAS



MÉXICO, D. F.,

2008



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.

HOJA DE FIRMAS

**DR. CARLOS FERNANDO DIAZ ARANDA
DIRECTOR**

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

**DR. CÉSAR ALEJANDRO ARCE SALINAS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
Y ASESOR DE TESIS**

Dedicatoria

A mi madre... María Luisa Valdés Esquivel, por ser el pilar principal de apoyo que siempre he tenido, un claro ejemplo de fortaleza, perseverancia, diligencia, entrega, dedicación, optimismo, buena voluntad, pero lo más importante, por ser una fuente inagotable de... amor incondicional... que te impulsa día con día a enfrentar nuevos retos y lograr la metas propuestas. A ella dedico todo lo hasta ahora logrado en esta profesión.

A mis hermanos... Yazmín y Omar, porque siempre han estado a mi lado, dispuestos a ayudarme cuando así lo he necesitado, aprendiendo con ellos y de ellos.

A mi padre... Orlando Vázquez Parroquín, por enseñarme virtudes como la prudencia y la justicia, y por haber sido el instrumento que forjó en mayor grado mi personalidad, dejando un sello indeleble en mi mente y corazón, razón primordial del camino andado.

A mis maestros en la ciencia y el arte de la medicina... Dr. Miguel Antonio Delgado Toledano, Dra. Adriana Hernández, Dr. Miguel Ángel Falcón, Dr. Daniel Muro y, con mención especial al Dr. César Alejandro Arce Salinas por ser el guía durante el aprendizaje de la medicina interna, exaltando mis virtudes y defectos con el fin de conducirme a ser un mejor médico cada día.

ÍNDICE

❖ *Portada*

❖ *Hoja de firmas*

❖ *Dedicatoria*

➤ *Introducción y Marco de referencia*

➤ *Justificación*

➤ *Pregunta de investigación*

➤ *Objetivos*

➤ *Diseño de la investigación*

➤ *Método*

➤ *Pacientes*

➤ *Definición de variables*

➤ *Análisis estadístico*

➤ *Recursos*

➤ *Implicaciones éticas*

➤ *Resultados*

➤ *Discusión*

➤ *Conclusiones*

➤ *Anexos*

Referencias bibliográficas

Introducción:

El Hospital Central Sur de Pemex es el lugar de concentración de sujetos con enfermedades hematológicas malignas, en donde se realiza el diagnóstico y se administra el tratamiento. La neutropenia condicionada por el tratamiento, se relaciona con un incremento sustancial de la morbilidad (días de estancia hospitalaria, afección infecciosa de algún órgano, sobreinfección por gérmenes resistentes u hongos, disfunción permanente) y la mortalidad relacionada con causas infecciosas. En el Servicio de Medicina Interna, se sigue un protocolo de cuidado y manejo antibiótico muy estricto, lo que ha condicionado una mejoría en la sobrevida de estos pacientes por complicaciones infecciosas; sin embargo, aún es necesario averiguar si, una vez instalada la neutropenia, o aún antes, durante la administración del tratamiento, pueden establecerse indicadores que permitan adecuar el manejo, los cuidados, o los esquemas de antibióticos.

Marco de referencia:

La neutropenia es uno de los muchos efectos adversos esperados con el uso de agentes quimioterapéuticos, y como complicación de ésta la presentación de infecciones que aumentan la morbilidad de los pacientes con cáncer hematológico, procesos infecciosos que se pueden manifestar con o sin respuesta inflamatoria sistémica, en el caso de que ésta última sí se presente, el parámetro que más se ha estudiado para tomar decisiones terapéuticas es la fiebre, conceptualizando así a la neutropenia febril. Requiriendo entonces definir a cada uno de sus componentes, entendemos como neutropenia a una cuenta de neutrófilos <500 células/mm³, o una cuenta <1000 células/mm³ que se espera disminuya a menos de 500 células/mm³; y como fiebre a una temperatura mayor de 38.3°C, o temperatura mayor de 38°C que persiste por una hora o más (1).

La neutropenia febril es una situación médica que requiere el diagnóstico oportuno de cualquier infección subyacente y la administración temprana de antibióticos, en tal circunstancia la evaluación clínica, radiológica y microbiológica suele fallar al elucidar la causa de la fiebre, en relación a que la presencia de neutropenia puede modificar o dificultar la evaluación de los criterios para establecer el

diagnóstico de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) y sepsis en los pacientes con malignidad hematológica que se encuentran bajo manejo con quimioterapia, por lo tanto es necesario un indicador que pueda orientar sobre la posible causa de la fiebre durante la neutropenia.

Al menos la mitad de los pacientes con neutropenia que llegan a presentar fiebre tienen un foco infeccioso establecido u oculto, y al menos un quinto de los pacientes con neutrófilos <100 células/mm³ tienen bacteremia. Los hongos son causa común de infección secundaria en pacientes neutropénicos que han recibido tratamiento prolongado con antibióticos de amplio espectro, pero pueden también causar infecciones primarias. Por lo que se deben tomar muestras para cultivos tanto para bacterias como para hongos inmediatamente después del pico febril (1).

Los sitios anatómicos primarios de infección suelen incluir el tracto gastrointestinal, donde la quimioterapia induce daño a la mucosa permitiendo la invasión de organismos oportunistas. Los síntomas y signos pueden ser mínimos o estar ausentes en pacientes con neutropenia severa, especialmente si se acompañan de anemia, por lo que se debe realizar una búsqueda dirigida, incluyendo dolor en los sitios que son más comúnmente infectados, tales lugares son los tejidos periodontales, la faringe, el tercio inferior del esófago, los pulmones, el periné incluyendo el ano, el fondo de ojo y la piel, especialmente en los sitios de punción para aspirado de médula ósea, catéteres para acceso vascular, y tejidos alrededor de las uñas (1).

Debido a que la progresión de la infección en pacientes neutropénicos puede ser rápida, y a que tales pacientes con una infección bacteriana pueden no ser distinguidos con claridad de los pacientes no infectados al momento de la presentación de la fiebre, se debe indicar prontamente tratamiento antimicrobiano de manera empírica, así como también en los pacientes neutropénicos y afebriles pero que tienen signos o síntomas compatibles con un foco infeccioso (1).

Ubicando al clínico en esta situación, el diagnóstico de infección y su curso hacia complicaciones sépticas es frecuentemente difícil, donde los parámetros clínicos presentan baja sensibilidad y especificidad, y los resultados de muestras para cultivos generalmente se reciben tarde o no se puede disponer de ellos, por lo que se ha tratado

de investigar la utilidad de marcadores bioquímicos que orienten de manera temprana hacia el diagnóstico de focos infecciosos que puedan oscurecer el pronóstico de los pacientes hospitalizados. Una mayor certeza en el diagnóstico de sepsis puede prevenir el sobre-tratamiento con antibióticos de amplio espectro y el uso de fármacos vasoactivos; por lo que es necesario marcadores séricos sensibles y específicos para determinar el origen infeccioso y la severidad de la inflamación sistémica, con la finalidad de distinguir a los pacientes con infección sistémica de aquellos que aparentan estar sépticos pero no tienen evidencia de foco infeccioso (2); con este objetivo se han realizado diversos estudios, en los cuales se ha propuesto a la proteína C reactiva (PCR) y a la procalcitonina (PCT) como los posibles marcadores séricos de infección buscados.

Múltiples investigaciones han propuesto a la procalcitonina como ese indicador de infección (3), y sus concentraciones elevadas se han observado en estrecha relación con los pacientes sépticos, aún en presencia de inmunosupresión manifiesta por la neutropenia. De tal manera que es importante estimar el valor diagnóstico de la PCT en estos pacientes donde los índices clínicos de infección no son del todo evidentes.

Paralelamente, se ha visto que niveles altos de PCR sérica al ingreso se correlacionan con un incremento en el riesgo de falla orgánica y muerte. Y las concentraciones plasmáticas de PCR $>50\text{mg/L}$ han sido reportadas para discriminar la respuesta inflamatoria debida a infección de otros tipos de inflamación, y un aumento del 25% o mayor del valor en el día previo es altamente sugestivo de sepsis (5). La PCR se ha encontrado elevada tanto en pacientes con SIRS como sin SIRS, pero datos finales indican que las concentraciones son significativamente más altas en los pacientes con sepsis y choque séptico, y que permanecen elevadas por más días que la PCT (4). A diferencia de la procalcitonina la proteína C reactiva puede mostrar niveles altos en todos los pacientes con neutropenia febril sin importar el tipo de infección, sin embargo el incremento en los casos de sepsis severa fue marcadamente más alto que en otras categorías diagnósticas de infección como bacteremia, infección localizada o fiebre de origen desconocido (3). Se ha observado en algunos estudios que las concentraciones de procalcitonina tienen sus niveles máximos antes de los de proteína C reactiva, y de igual manera esas concentraciones disminuyen más rápidamente (4).

Durante la valoración rutinaria de estos parámetros, se ha observado que los pacientes que sobreviven a un evento de sepsis severa y choque séptico, presentan una disminución significativa de los niveles de PCR, PCT y valores de SOFA. Niveles más altos de PCT fueron asociados con valores más altos de SOFA en pacientes con sepsis, mientras que la PCR se elevó independientemente de éstos.

El propósito de este estudio es valorar la relevancia y utilidad de medir la PCR, en el diagnóstico de infección y severidad de la misma en pacientes con neutropenia febril secundaria a quimioterapia, y paralelamente correlacionar los valores obtenidos con las puntuaciones estimadas de IDSA (1), SOFA (12) y APACHE (13) en diferentes momentos durante la evolución de la neutropenia febril.

PCR: Proteína C Reactiva.

PCT: Procalcitonina.

IDSA: Infectious Diseases Society of America.

SOFA: Sepsis-related Organ Failure Assessment.

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation.

Justificación:

Este estudio se justificó: a) por que el número de episodios por año de neutropenia febril secundaria a quimioterapia para las neoplasias hematológicas malignas es mayor a 30, pudiendo variar hasta 50 en algunos años; b) se contó con los recursos materiales y humanos adecuados y no hubo incremento en el costo de la atención; c) permite optimizar el protocolo de diagnóstico, tratamiento, seguimiento y cuidado de este grupo de pacientes; d) en México no hay experiencias previas con relación a este tópico; y e) permite establecer una línea de investigación con estos pacientes.

Pregunta de investigación:

¿Cuál es el valor de proteína C reactiva en el diagnóstico precoz de infección en pacientes con neutropenia febril?

Objetivos:

Primario:

- ❖ Determinar el valor de PCR en el diagnóstico precoz de infección en pacientes con neutropenia febril secundaria a quimioterapia.

Secundarios:

- ❖ Evaluar la utilidad de este marcador para el diagnóstico de infección.
- ❖ Analizar la relación de los niveles de PCR con la severidad de la infección y su pronóstico.
- ❖ Describir la relación de PCR con los índices IDSA, SOFA y APACHE II en el pronóstico de los pacientes con neutropenia febril.

Diseño de investigación:

Diseño y tipo de estudio. Se trata de una cohorte con estudio observacional,

Método:

Procedimiento:

- Mediciones al momento de la neutropenia (Día 1, 3, 5 y 7) para los pacientes que no presentaron fiebre.
 1. Se estimaron variables demográficas y antropométricas de todos los pacientes que presentaron los criterios de inclusión establecidos.
 2. Diagnóstico de enfermedad neoplásica hematológica maligna.
 3. Comorbilidades.
 4. Tratamiento antibiótico, si es que se estaba recibiendo.
 5. Signos vitales.
 6. Laboratorios: Proteína C reactiva, biometría hemática, electrolitos séricos, glucosa, creatinina, bilirrubinas, examen general de orina, gasometría arterial y venosa.
 7. Cultivos de sangre, orina y secreciones anormales realizados.
 8. Teleradiografía de tórax.
 9. Puntaje IDSA, SOFA y APACHE II.
 10. Diagnóstico de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica, Sepsis, Sepsis Severa o Choque Séptico.

- Mediciones al momento del primer evento de neutropenia febril (Día NF0):
 1. Signos vitales.

2. Laboratorios: Proteína C reactiva, biometría hemática, electrolitos séricos, glucosa, creatinina, bilirrubinas, examen general de orina, gasometría arterial y venosa.
 3. Teleradiografía de tórax.
 4. Cultivos de sangre, orina y secreciones anormales realizados.
 5. Puntaje IDSA, SOFA y APACHE II.
 6. Diagnóstico de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica, Sepsis, Sepsis Severa o Choque Séptico.
 7. Registro de tratamiento antibiótico establecido.
- Mediciones a las 24 del pico febril (Día NF1):
1. Signos vitales.
 2. Laboratorios: Proteína C reactiva, biometría hemática, electrolitos séricos, glucosa, creatinina, bilirrubinas, gasometría arterial y venosa.
 3. Recolección de resultados de cultivos tomados.
 4. Puntaje IDSA, SOFA y APACHE II.
 5. Diagnóstico de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica, Sepsis, Sepsis Severa o Choque Séptico.

Pacientes:

Universo de Estudio: Pacientes hematológicos que ingresaron en el servicio de Medicina Interna del HCSAE para recibir ciclo de quimioterapia, y que presentaron neutropenia secundaria; esto durante el período de junio de 2007 a junio de 2008.

Criterios de Inclusión:

- ❖ Edad mayor de 15 años.
- ❖ Enfermedad neoplásica hematológica maligna.
- ❖ Manejo con quimioterapia.
- ❖ Neutropenia: definida como una cuenta de neutrófilos <2000 células/ mm^3 .
Neutropenia severa: definida como una cuenta de neutrófilos <500 células/ mm^3 ,
o una cuenta <1000 células/ mm^3 que se espera disminuya a menos de 500
células/ mm^3 .
- ❖ Fiebre: definida como temperatura mayor de 38.3°C , o temperatura mayor de
 38°C que persiste por 1 hora o más.

Criterios de Exclusión y Eliminación: no aplicables.

Definición de variables:

- ❖ Edad: número de años cumplidos.
- ❖ Género: masculino o femenino.
- ❖ Talla: unidades en metros.
- ❖ Peso: unidades en kilogramos.
- ❖ IMC. Índice de masa corporal: Cociente de peso en kilogramos entre talla al
cuadrado en metros (kg/m^2).
- ❖ Leucocitos: número de células blancas por microlitro de plasma.
- ❖ Neutrófilos: número por microlitro de plasma.
- ❖ Hemoglobina: en gramos por decilitro de plasma.

- ❖ Proteína C reactiva: en miligramos por decilitro de plasma.
- ❖ SOFA: puntuación de disfunción orgánica relacionada a sepsis (Sepsis-related Organ Failure Assessment).
- ❖ APACHE: sistema de puntuación en severidad de enfermedad (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation).
- ❖ IDSA: sistema de puntuación que determina si un paciente es de bajo riesgo (≥ 23) o alto riesgo (< 23) cuando presenta neutropenia febril, según the Infectious Diseases Society of America.
- ❖ SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, definido por la presencia de dos de las siguientes variables: frecuencia cardiaca ≥ 90 latidos por minuto, frecuencia respiratoria ≥ 20 respiraciones por minuto o presión arterial de CO₂ menor de 32 mmHg, temperatura ≥ 38.3 o $< 36^\circ\text{C}$, leucocitos $\geq 12,000$ o $\leq 4,000$ por μl o $\geq 10\%$ de bandas en frotis de sangre periférica.
- ❖ Sepsis: la presencia de SIRS más un foco infeccioso sospechado o identificado.
- ❖ Sepsis severa: sepsis que se acompaña a disfunción de algún órgano o sistema.
- ❖ Choque séptico: sepsis severa más hipotensión refractaria a manejo con soluciones intravenosas, que implica la necesidad de utilizar aminas vasopresoras.

Análisis estadístico:

Los datos se presentan con estadística descriptiva, como medida de tendencia central en medianas y, de dispersión en rangos intercuartiles. Se realizó la evaluación de los pacientes al distribuirlos en dos grupos, los que presentaron neutropenia afebril y los que presentaron neutropenia febril; la correlación de la proteína C reactiva con los índices SOFA, APACHE II e IDSA así como con los grados de severidad de infección (SIRS, Sepsis, Sepsis Severa y Choque Séptico) se evaluó mediante el coeficiente de correlación producto r de Pearson.

Recursos:

- ❖ Humanos: Investigador y co-investigadores, residente encargado de piso de Medicina Interna, residente rotante en Hematología. Personal de apoyo.
- ❖ Equipos: Laboratorio central y de banco de sangre del HCS. Departamento de Radiología del HCS.
- ❖ Económicos: No se requieren inversiones adicionales pues el manejo de los enfermos, cuidado y tratamiento no será modificado del que usualmente reciben. Los instrumentos clínicos no generan costos mayores (IDSA, APACHE y SOFA).

Implicaciones éticas:

El estudio se llevó a cabo de acuerdo a los lineamientos y bajo la aprobación del comité de ética e investigación del hospital. Y debido a que sólo se realizó la observación de los pacientes, sin intervenir en las decisiones de tratamiento o modificación de cuidado hospitalario, se consideró no necesario un consentimiento informado especial para el proyecto, siendo suficiente con el institucional para la hospitalización y aquellos que se agregaron en caso de procedimientos invasivos, todo ello de acuerdo al formato del sistema electrónico de PEMEX, con las siguientes leyendas:

Procedimiento: Punción de vaso arterial y venoso para toma de muestras sanguíneas. Así como toma de muestras para cultivos varios: sangre, orina, expectoración, heces, entre otros. Complicaciones: intento fallido, ruptura de vena, equimosis y/o hematoma local, flebitis, infección en sitio de punción, lesión de nervio por punción accidental, parestesias.

Resultados:

Durante el seguimiento se incluyeron catorce eventos de neutropenia postquimioterapia, de los cuales trece fueron en pacientes del sexo masculino (92.8%), la edad promedio fue de 41 años y la mediana de 44, las características antropométricas se presentan en la tabla 1, en mediana como medida de tendencia central y rangos intercuartiles como medidas de dispersión. El diagnóstico de ingreso de enfermedad hematológica para los 14 eventos de neutropenia postquimioterapia fue leucemia mieloide aguda (LMA) en 9 pacientes, leucemia linfoblástica aguda (LLA) en 3 pacientes, leucemia linfocítica crónica (LLC) en un paciente al igual que otro más con linfoma no Hodgkin (LNH); el único paciente femenino fue él que presentó comorbilidades, siendo éstas diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica. De los 14 eventos, ocho presentaron neutropenia febril, lo que significó un 57%.

Tabla 1	Q25	Mediana	Q75
Edad (años)	34	44	47.2
Talla (m)	1.605	1.68	1.745
Peso (kg)	63.75	71.5	91
IMC (kg/m ²)	22.3	28	29.5

Entonces, los catorce pacientes se distribuyeron en 2 grupos, el primero comprendió los eventos de neutropenia que transcurrieron sin presentar fiebre denominado neutropenia afebril (n=6), y el segundo grupo se denominó neutropenia febril (n=8). En el grupo de neutropenia afebril se realizaron mediciones de las variables en 4 ocasiones, es decir, en los días 1, 3, 5 y 7 de neutropenia, y en el grupo de neutropenia febril se realizaron 3 mediciones en promedio, estas fueron el día 1 de neutropenia, el día en que se presentó la fiebre y a las 24 horas del pico febril.

Las medianas por día de neutrófilos, hemoglobina, proteína C reactiva, SOFA y APACHE II de ambos grupos se muestran en la tabla 2, en la cual se puede observar que la cuenta de neutrófilos en el grupo de neutropenia febril fue menor durante todas las mediciones en comparación con el otro grupo, por el contrario los valores de proteína C reactiva fueron más altos en el grupo de neutropenia febril que en el grupo afebril (Figura 1), pudiendo considerarse una presentación inversamente proporcional a

la severidad de la neutropenia. En la figura 2 se presenta la línea de tendencia de los valores obtenidos de proteína C reactiva en el grupo de neutropenia febril.

Tabla 2	Grupo	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
Neutrófilos n/ μ l	Neut Afebril	350 (225;1375)	530 (125;1940)	650 (275;1625)	1100 (100;1300)
	Neut Febril	200 (100;545)	200 (75;375)	150 (25;800)	
Hemoglobina g/dl	Neut Afebril	10.5 (9;11.7)	10.1 (8.9;8.6)	9.9 (8.9;10.2)	9.6 (9.2;10.1)
	Neut Febril	8.5 (8.3;8.6)	8.4 (7.6;9.2)	8.3 (7.9;8.8)	
PCR mg/dl	Neut Afebril	0.65 (0.07;1.52)	0.4 (0.07;0.87)	0.25 (0.12;0.82)	0.7 (0.3;2.3)
	Neut Febril	6.2 (1.2;8.2)	8.4 (3.7;10.4)	10.7 (9.4;12.9)	
SOFA	Neut Afebril	3.5 (3;4.7)	4 (3;5)	4.5 (4;5)	4 (3;4)
	Neut Febril	4 (3;5.2)	6 (5;6.2)	5 (5;5.75)	
APACHE II	Neut Afebril	9 (8.2;9.7)	9 (8;13.7)	9.5 (8;11.7)	8 (8;10)
	Neut Febril	11.5 (7.7;12.2)	11 (8;14.2)	12 (9.7;13.5)	
Nota	Los datos se presentan en medianas (cuartil 25; cuartil 75)				

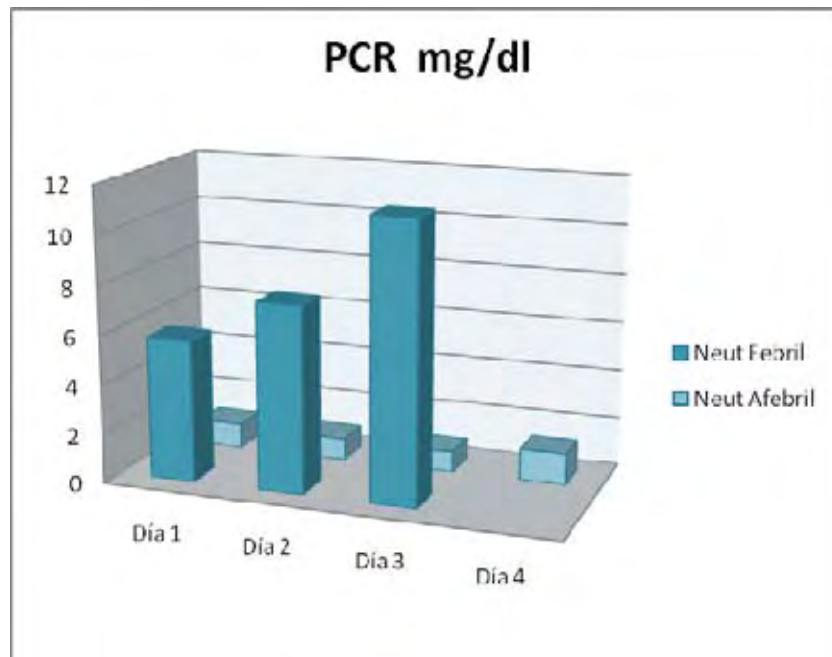


Figura 1. Proteína C Reactiva

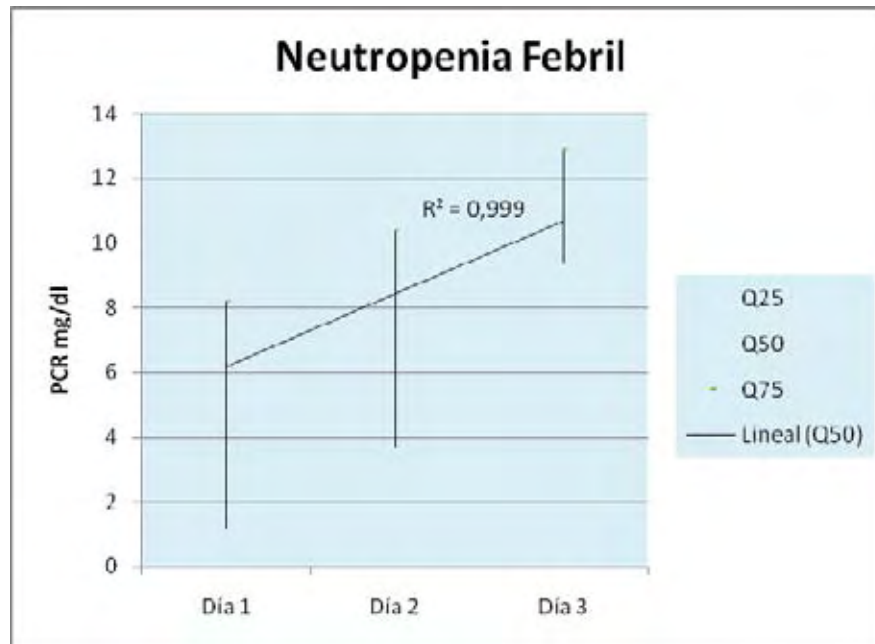


Figura 2. Línea de Tendencia

La proteína C reactiva fue significativamente mayor en el grupo de neutropenia febril, incluso desde la primera medición, que implicó 24 a 48 horas antes de que se presentara el pico febril, con una mediana de 6.2 mg/dl en el día 1 en comparación con 0.65 mg/dl en el grupo de neutropenia sin fiebre, y esta diferencia fue mayor el día en que presentaron fiebre, siendo 8.4 mg/dl contra 0.4 mg/dl, respectivamente, y se incrementó aún más en la tercera medición, 10.7 mg/dl para neutropenia febril contra 0.25 mg/dl en neutropenia afebril, la tendencia de este aumento se muestra gráficamente en la figura 2, con un valor de R^2 muy cercano a 1.

Respecto a la correlación de PCR con la severidad de la infección, no se observó significancia estadística mediante el coeficiente r de Pearson entre los niveles de este marcador de infección y las diferentes categorías: SIRS, sepsis, sepsis severa y choque séptico, como lo muestran los datos presentados en la Tabla 3.

Las cifras de proteína C reactiva tuvieron correlación estadísticamente significativa con la puntuación de SOFA en tres de las cuatro mediciones realizadas, y en dos con el índice APACHE II, encontrándose que difirieron en cuanto al momento de la correlación, pues con el índice de SOFA la correlación fue más significativa en las dos primeras mediciones, por el contrario la correlación con APACHE II se dio una vez presentado el pico febril (Tabla 3).

Tabla 3 Correlación	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
PCR – SIRS,SS	0.354 P = 0.107	0.273 P = 0.172	0.217 P = 0.249	0.525 P = 0.182
PCR – SOFA	0.476 * P = 0.043	0.645 ** P = 0.006	0.350 P = 0.132	0.808 * P = 0.049
PCR – APACHE	-0.051 P = 0.431	-0.212 P = 0.233	0.501 * P = 0.048	0.967 ** P = 0.004
NOTA	Los resultados expresan coeficiente de correlación producto r de Pearson. (*) P significativa a un valor de 0.01, (**) P significativa a un valor de 0.05			

Discusión:

Como se esperaba, los pacientes que tuvieron cifras de neutrófilos más bajas, es decir que presentaron neutropenia severa y permanecieron más días en tales valores, se asociaron a mayor incidencia de fiebre, y esta fiebre estuvo relacionada con un proceso infeccioso en la mayoría de los casos. Los valores de proteína C reactiva fueron significativamente mayores en el grupo de neutropenia con fiebre, incluso antes de que se presentara el pico febril, lo que responde a la pregunta de investigación planteada para este estudio, y confirma la utilidad de este marcador para el diagnóstico precoz de infección en pacientes con neutropenia secundaria a quimioterapia. En el grupo de neutropenia febril se midió la proteína C reactiva el día del pico febril y, a las 24 horas del mismo fue la última medición, los valores de la PCR se incrementaron progresivamente, y a pesar de que ya no se tomaron más muestras, la línea de tendencia indica que este aumento persistiría, haciendo mayor la diferencia entre ambos grupos.

A pesar de que no se encontró una correlación estadística entre PCR y la severidad de la infección, una desventaja observada en el planteamiento del estudio fue que al suspender la medición de variables después del primer día de fiebre, no se pudieron obtener tanto cifras más altas de PCR como estimaciones de severidad de la infección (SIRS, sepsis, sepsis severa y choque séptico) con las cuales se pudiera realizar una mejor evaluación de la correlación entre estas variables, por lo que se necesitaría dar un seguimiento más prolongado después del pico febril para obtener mejor significancia respecto a esta correlación. Otro inconveniente del estudio fue el tamaño de la muestra, siendo necesario continuar la investigación para aumentar el número de eventos de neutropenia evaluados y así poder dar más peso a los resultados obtenidos hasta ahora.

Sin embargo, sí se observó significancia estadística en la correlación de proteína C reactiva con la disfunción orgánica y la severidad de la enfermedad, evaluadas por los índices de SOFA y APACHE II respectivamente, lo que refleja de manera indirecta la utilidad que pudieran tener los valores de PCR como factor pronóstico en los pacientes con neutropenia febril debido a esta correlación con las puntuaciones de índices ya validados como herramientas pronósticas.

Finalmente, para determinar el valor de PCR en la predicción de mortalidad se requiere una muestra mayor, ya que en este estudio se presentó una muerte en el grupo de neutropenia sin fiebre y dos en el grupo neutropenia febril, siendo tanto el número de pacientes como el número de muertes en cada grupo no suficientes para realizar un análisis estadístico adecuado.

Conclusiones:

Esta investigación muestra que la proteína C reactiva es un marcador útil en el diagnóstico precoz de infección en los pacientes con neutropenia secundaria a quimioterapia, pero se requiere un estudio con una muestra poblacional más grande y con un seguimiento mayor que implique más mediciones para poder evaluar la correlación de los niveles de PCR con la severidad de la infección y por lo tanto el pronóstico en estos pacientes.

Anexos:

Hoja de Vaciamiento de Datos

Fecha de Ingreso: _____

Nombre: _____

Edad:	Sexo:	Peso:	Talla:	IMC:	Ficha:	
	<i>Neut 1</i>	<i>Neut 3</i>	<i>Neut 5</i>	<i>Neut 7</i>	<i>Neut Feb 0</i>	<i>Neut Feb 1</i>
TA						
PAM						
FC						
FR						
Temperatura						
Glasgow						
Leucocitos						
Neutrófilos						
Hemoglobina						
Hematocrito						
Plaquetas						
Sodio						
Potasio						
Cloro						
Glucosa						
Creatinina						
Bilirrubina T						
EGO						
pH						
PaCO2						
PaO2						
HCO3						
EB						
SaO2						
SvO2						
FiO2						
PaO2/FiO2						
P C reactiva						
Tele Rx Tórax						
IDSA						
SOFA						
APACHE II						
SIRS / SS						

Diagnóstico de neoplasia hematológica maligna: _____

Comorbilidades: _____

Tratamiento Antibiótico al ingreso, si es que se está recibiendo: _____

Tratamiento antibiótico establecido al momento de la Neutropenia Febril: _____

Cultivos de Ingreso: _____

Cultivos en Neutropenia Febril (NF0): _____

Referencias

1. Walter T. Hughes, Donald Armstrong. 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *Clinical Infectious Diseases*, 2002; Vol.34. 730-751.
2. Roxane Claeys, MD, Stephanie Vincken, MD. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates. *Crit Care Med* 2002; Vol.30, No.4: 757-762.
3. Giamarellou, Giamarellos-Bourboulis, Repoussis. Potential use of procalcitonin as a diagnostic criterion in febrile neutropenia: experience from a multicentre study. *Clin Microbiol Infect* 2004; Vol.10: 628–633
4. Gian Paolo Castelli, Claudio Pognani. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Critical Care*. 2004; Vol.8, No.4: 234-242.
5. Gian Paolo Castelli, Claudio Pognani. Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis. *Minerva Anesthesiol*. 2006; Vol.72: 69-80.
6. Oliver Selberg, MD; Hartmut Hecker, PhD. Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination of circulating plasma concentrations of procalcitonin, protein complement 3a, and interleukin-6. *Crit Care Med*. 2000; Vol.28, No.8: 2793-2798.
7. Aldo Luzzani, MD; Enrico Polati, MD. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med* 2003; Vol.31, No.6: 1737-1741.
8. Canan Balç; Hülya Sungurtekin. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. *Critical Care* Vol.7, No.1: 85-90.
9. Bernard Uzzan, MD; Régis Cohen. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006; Vol. 34, No.7: 1996-2003.
10. Michael Meisner; Heide Adina and Joachim Schmidt. Correlation of procalcitonin and C-reactive protein to inflammation, complications, and outcome during the intensive care unit course of multiple-trauma patients. *Critical Care* Vol.10, No.1: 1-10.

11. Young-Joo Lee; Chan-Hee Park. Predictive Comparisons of Procalcitonin (PCT) Level, Arterial Ketone Body Ratio (AKBR), APACHE III Score and Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) in Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS). *Yonsei Medical Journal*. 2004; Vol.45, No.1: 29-37.
12. J.L. Vincent, R. Moreno, J. Takala. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*. 1996; Vol.22: 707-710.
13. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985; Vol.13, No.10:818–829.
14. Dias Cicarelli D., Edson Vieira J., Martins Benseñor F. Comparison of C-reactive protein and serum amyloid A protein in septic shock patients. *Mediators of Inflammation*. 2008.
15. Schmidt Nadia, Palma Julia, King Alejandra. C reactive protein and procalcitonin levels for the diagnosis of invasive bacterial infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Rev Méd Chile*. 2007; Vol.135:982-989.
16. Cem Gabay, M.D., Irving Kushner, M.D. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999; Vol.340, No.6:448-454.

En memoria a...

Orlando Vázquez Parroquín, Maura Esquivel y Lino Valdés.

“La decisión diaria de un hombre... es la lucha eterna del ángel y demonio propios”

Odín E. Vázquez Valdez