

# Utilidad de la Procalcitonina en la predicción de bacteriemia y utilización de antibióticos en pacientes neutropénicos febriles del servicio de Hematología del Hospital Carlos Andrade Marín en el período abril 2013 - abril 2014

Manuel Granja Morán<sup>1</sup>, Andrés Orquera Carranco<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hospital Carlos Andrade Marín, Universidad San Francisco de Quito - Médico Residente de Posgrado de Hematología

<sup>2</sup> Hospital Carlos Andrade Marín, Universidad San Francisco de Quito - Médico Residente de Posgrado de Hematología

Correspondencia:

Dr. Manuel Granja – manolo\_granja@yahoo.com

Recibido: 03/12/2014

Aceptado: 19/12/2014

## RESUMEN

**Introducción:** la neutropenia febril es una de las complicaciones más frecuentes y fatales del tratamiento de las neoplasias hematológicas. Es necesario el tratamiento antibiótico de amplio espectro de forma inmediata, sin embargo no se puede aislar el germen causal en la mayoría de casos. La utilización de biomarcadores de infección como la procalcitonina ha demostrado su utilidad en la predicción de bacteriemia en pacientes neutropénicos febriles que han recibido quimioterapia.

**Materiales y métodos:** se tomaron 2 muestras de sangre periférica colocados en medio de hemocultivos y 3 cc para determinación de procalcitonina a pacientes con temperatura y un conteo menor de 500 neutrófilos por ml después de haber concluido la administración de quimioterapia para neoplasias hematológicas.

**Resultado:** se estudiaron 106 episodios de neutropenia febril en 66 pacientes, obteniéndose una sensibilidad de 84%, especificidad de 55.1%, VPP 29%, VPN 94% de procalcitonina para diagnóstico de bacteriemia en comparación con el goldstandard hemocultivo.

**Conclusiones:** la procalcitonina es un test de utilidad para predecir bacteriemia y riesgo alto de choque séptico en pacientes neutropénicos febriles.

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

## ABSTRACT

**Introduction:** febrile neutropenia is one of the most common and fatal complications of hematologic malignancies treatment. Immediate treatment with broad-spectrum antibiotic is necessary; however the causal agent cannot be isolated in most cases. The use of infection biomarkers such as procalcitonin has proven useful in predicting bacteremia in febrile neutropenic patients receiving chemotherapy.

**Materials and methods:** two peripheral blood samples were taken for blood culture and 3 cc for procalcitonin determination of patients with temperature and leucocyte count below 500, having received chemotherapy for hematological neoplasia.

**Results:** 106 febrile episodes in 66 patients were studied obtaining 84% sensitivity, 55.1% specificity, PPV 29%, 94% VPN procalcitonin for diagnosis of bacteremia compared to the Gold Standard blood culture.

**Conclusions:** procalcitonin is a useful test to predict bacteremia and high risk septic shock in febrile neutropenic patients.

**Keywords:** neutropenia, procalcitonin, bacteriemia.

## INTRODUCCIÓN

La neutropenia febril es una de las complicaciones más temidas y potencialmente fatales en el tratamiento quimioterápico de las neoplasias hematológicas. Se define como la presencia de una temperatura mayor a 38.5° o dos registros consecutivos de 38°C durante dos horas, con un conteo menor a 500 neutrófilos por ml o expectativa de descenso a menos de 500 neutrófilos por ml.<sup>1</sup> Es importante predecir el riesgo de sepsis severa y choque séptico e iniciar antibióticoterapia empírica de amplio espectro de manera oportuna.

Es dificultoso confirmar un diagnóstico microbiológico ya que solo un 30% de hemocultivos son positivos en sepsis severa.<sup>2</sup> Se han propuesto herramientas diagnósticas tales como procalcitonina, PCR e IL-6 como predictores de infección y sepsis.

La procalcitonina es la prohormona de la calcitonina y está constituida por 116 aminoácidos y tiene un peso molecular de 13 kDa. En procesos infecciosos existe un aumento mediado por diversos estímulos como la endotoxina, TNF alfa, IL-6 alcanzando un pico de concentración sérica a las tres horas y con una vida media de 12 a 48 horas.<sup>3</sup>

Esta respuesta a la endotoxina bacteriana, su atenuación por el INF gamma, una citoquina producida en infecciones virales, hace que la procalcitonina sea un marcador específico de procesos bacterianos. Muestra un perfil cinético favorable ya que sus niveles se correlacionan directamente con la carga bacteriana y de forma drástica cuando el tratamiento antibiótico ha sido instaurado; por lo tanto tiene implicaciones pronosticas.

El objetivo de este estudio es determinar la utilidad de la procalcitonina en la predicción de bacteriemia y la utilización de antibióticos en pacientes neutropénicos febriles con neoplasias hematológicas.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se tomaron dos muestras de sangre periférica, cada muestra constituida por 10 cc. recolectada por venopunción en dos sitios diferentes, colocados en medio de hemocultivos; además 3 cc. para determinación de procalcitonina a pacientes que presentaron una temperatura mayor de 38.5° o dos registros consecutivos de 38° por al menos dos horas y que tuvieron un conteo menor de 500 neutrófilos por ml después de haber concluido la administración de quimioterapia para neoplasias hematológicas.

Se recolectaron muestras tanto de pacientes que presentaron neutropenia febril sin haber recibido antibióticoterapia previa, como de aquellos que ya estaban recibiendo tratamiento y que persistían febriles luego de 72 horas de instaurado el mismo. Se registraron valores de recuento total de neutrófilos, presión arterial, frecuencia cardíaca antibióticoterapia previa, valor de procalcitonina, mismo que fue definido como negativa menos de 0.5; entre 0.5 y 2 bajo riesgo de choque séptico, 2 a 5 mediano riesgo, 5 a 10 alto riesgo y más de 10 choque séptico. Además fue valorada la necesidad de ingreso a terapia intensiva y muerte en las próximas 24 horas luego de presentar el episodio febril.

## RESULTADOS

Se registraron 106 episodios de neutropenia febril en 66 pacientes. Los diagnósticos de base fueron Leucemia Mieloblástica aguda 60.7%, Leucemia Linfoblástica aguda 31.7%, Linfoma no Hodgkin 4.6%, Mieloma múltiple 1.89%, Leucemia Mieloide Crónica 0.93%, Leucemia de células peludas 0.93%. El promedio de edad fue 37 años. El promedio de neutrófilos totales fue 88.

El porcentaje de episodios de neutropenia febril con valores de procalcitonina positiva fue 51.4% (55 episodios). Al dividir los resultados por rangos según el riesgo se obtuvo un 47.2% entre 0.5 y 2, 16.3% entre 2 y 5, 9.09% entre 5 y 10 y 23.6% más de 10 catalogándose como bajo, intermedio, alto y choque séptico respectivamente.

El porcentaje de hemocultivos positivos fue 17.75% (19). Los gérmenes aislados fueron *E. coli* (8), *Klebsiella pneumoniae* (6), *Klebsiella oxytoca* (2), *Acinetobacter baumannii* (1), *Raoultella ornithinolytica* (1), *Candida albicans* (1). Un 26% de gérmenes tuvo producción de Betalactamasa de espectro extendido BLEE y un 10% producción de carbapenemasas.

En los episodios febriles con hemocultivos positivos, 84.2% tuvieron procalcitonina positiva y 15.7% procalcitonina negativa.

Se calculó una sensibilidad de 84%, especificidad de 55.1%, VPP 29%, VPN 94% de procalcitonina para diagnóstico de bacteriemia en comparación con el gold standard (hemocultivo).

De los pacientes que tuvieron bacteriemia documentada con hemocultivo y procalcitonina positivos, un 42% (8) requirieron ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos o fallecieron en las primeras 24 horas luego de presentar el episodio febril; de ellos el 87% (7) tuvo una procalcitonina mayor de 10.

Durante los episodios febriles, un 51.4% de pacientes (55) presentó hipotensión con TA sistólica menor de 90 mm/Hg o disminución de 40 mm/Hg en relación a valores basales. De ellos, 65.45% (36) tuvieron valores de procalcitonina positiva y 34.54% (19) negativa. En el grupo de pacientes que no presentó hipotensión durante el episodio febril, se reportaron 35.29% (18) con valores de procalcitonina positiva y 64.7% (33) negativa.

Al registrarse un pico febril, ya sea en un paciente sin antibióticoterapia previa o en quienes persistían febriles luego de 72 horas de antimicrobianos de amplio espectro, se modificó el esquema terapéutico en un 84.9% de episodios (90).

De los episodios en los que se cambió la antibióticoterapia, un 56.6 % tuvo procalcitonina positiva, en los que no se lo hizo la positividad fue del 25%.

## DISCUSIÓN

La neutropenia febril es una emergencia médica que requiere atención inmediata. La sintomatología suele ser escasa y la progresión del proceso infeccioso es vertiginosa.

Es difícil identificar el germen causante de la sepsis en pacientes neutropénicos febriles, pero es indispensable iniciar antibióticoterapia empírica de amplio espectro y no retrasar el tratamiento.

La procalcitonina es un biomarcador que puede predecir el riesgo de sepsis severa y choque séptico de forma rápida y tiene la capacidad de discriminar entre infecciones bacterianas y no bacterianas.<sup>4</sup> También ha demostrado su utilidad para guiar la duración del tratamiento antibiótico en pacientes críticos.<sup>5</sup> La posibilidad de tener evidencia de infección bacteriana con un test rápido y poder estratificar a los pacientes según su riesgo de desarrollar choque séptico y muerte, hacen de la procalcitonina una prueba de gran valor en los cuidados de soporte en pacientes hemato-oncológicos.

Las guías internacionales para el manejo de la neutropenia febril no incluyen la utilización rutinaria de biomarcadores como la procalcitonina.<sup>6,7</sup> Sin embargo hay un gran grupo de pacientes que se mantienen febriles, a pesar de recibir antibióticos de amplio espectro en quienes es difícil encontrar un agente infeccioso y tienen alta probabilidad de presentar una infección no bacteriana. Es en este grupo en que es necesaria la discriminación entre aquellos que se beneficiarán de modificar el esquema terapéutico para ampliar la cobertura antibiótica por una probable persistencia de infección bacteriana o aquellos en los que es poco probable la bacteriemia y se beneficiarán de dirigir el tratamiento hacia otros gérmenes, especialmente hongos.

En este trabajo se obtuvieron valores de sensibilidad de 84% y específica de 51% para el diagnóstico de bacteriemia mediante procalcitonina comparada con hemocultivos.

Al analizar los casos que requirieron ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos o que fallecieron luego de las primeras 24 horas de presentar el episodio febril, observamos que la cifra de procalcitonina toma un papel aún más importante en el pronóstico.

En el caso de los episodios febriles sin hipotensión inducida por sepsis y en los que no se modificó el esquema antibiótico, observamos que en la mayoría de ellos la procalcitonina fue negativa. Consideramos este un dato importante para ser tomado en cuenta para dirigir la antibioticoterapia y disminuir el desarrollo de gérmenes multi-resistentes.

## CONCLUSIONES

La procalcitonina es un test de utilidad para predecir bacteriemia y riesgo alto de choque séptico en pacientes neutropénicos febriles.

En caso de obtener un resultado negativo podría utilizarse para restringir o reconsiderar el cambio de antibióticos de amplio espectro en pacientes neutropénicos febriles sin hipotensión.

## INFORMACIÓN DE AUTORES

- Manuel Granja Morán es Médico Residente de Posgrado de Hematología de la Universidad San Francisco de Quito en el Hospital Carlos Andrade Marín.
- Andrés Orquera Carranco es Médico Residente de Posgrado de Hematología de la Universidad San Francisco de Quito en el Hospital Carlos Andrade Marín.

## FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Personal.

## DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Ninguno.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Naurois, J. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines, *Annals of Oncology*, 2010 (Supplement 5): v252–v256
2. Derek, C et. al., Severe Sepsis and Septic Shock *N Engl J Med*, 2013;369:840-51
3. Maruna, P. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res* 49, 2000; (suppl. 1) s57-s61
4. Schuetz, P. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Medicine*, 2011;9:107
5. Agarwal, R. Procalcitonin to Guide Duration of Antimicrobial Therapy in Intensive Care Units: A Systematic Review. *Clinical Infectious Diseases*, 2011;53(4):379–387
6. Freifeld, A. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2011;52(4):e56–e93
7. Mohsen, M. Procalcitonin and quantitative C-reactive protein role in the early diagnosis of sepsis in patients with febrile neutropenia. *South Asian Journal of Cancer* 2013; Volume 2 Issue 4
8. Massaro, K. Procalcitonin (PCT) and C-reactive Protein (CRP) as severe systemic infection markers in febrile neutropenic adults. *BMC Infectious Diseases* 2007, 7:137
9. Evangelos, J. Assessment of Procalcitonin as a Diagnostic Marker of Underlying Infection in Patients with Febrile Neutropenia. *CID* 2001:32
10. Kibe, S. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *J Antimicrob Chemother* 2011;66 Suppl 2: ii33 – ii40
11. Wacker, C. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 426–35
12. Simon, L. Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers of Bacterial Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39:206–17
13. Phillips, R. Systematic review and meta-analysis of the value of initial biomarkers in predicting adverse outcome in febrile neutropenic episodes in children and young people with cancer. *BMC Medicine* 2012; 10:6
14. Yong, Kim D. The Usefulness of Procalcitonin and C-Reactive Proteins Early Diagnostic Markers of Bacteremia in Cancer Patients with Febrile Neutropenia. *Cancer Res Treat*. 2011;43(3):176-180

