

# Neutropenia febril como marcador de sepsis en patologías cancerígenas.

## Febrile neutropenia as a marker of sepsis in cancer diseases.

Nicolás Teatino Rubio<sup>1,a</sup>, Ana María Uribe-Molina<sup>1,a</sup>

1. Estudiante de Medicina.

a. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).

### CORRESPONDENCIA

Nicolás Teatino Rubio

ORCID ID <https://orcid.org/0009-0000-5319-5583>

Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).

E-mail: [nicolas.teatino@upb.edu.co](mailto:nicolas.teatino@upb.edu.co)

### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 25 de mayo de 2024.

ACEPTADO: 30 de junio de 2024.

### RESUMEN

La neutropenia febril en pacientes oncológicos, definida por la presencia de fiebre junto con un recuento absoluto de neutrófilos bajo, representa una grave complicación durante la quimioterapia, aumentando el riesgo de infecciones bacterianas graves, como es la sepsis. Además de los biomarcadores tradicionales, como es la proteína C reactiva y la proteína precursora de la calcitonina, se están investigando nuevas moléculas, como las angiopoyetinas, específicamente angiopoyetinas-1 y angiopoyetinas-2, y los factores relacionados, como son el factor de crecimiento vascular endotelial, para mejorar la predicción y el manejo de la sepsis en esta población vulnerable. Estudios recientes han resaltado la importancia de angiopoyetinas-2, cuyos niveles elevados y la relación angiopoyetinas-2 y angiopoyetinas-1 se han asociado con la predicción precoz de la sepsis en pacientes con neutropenia febril, además de correlacionarse con la gravedad de la sepsis y la progresión al shock séptico. Paralelamente, el factor de crecimiento vascular endotelial A ha emergido como un indicador de la progresión de la sepsis, sugiriendo su potencial para estratificar el riesgo y guiar decisiones terapéuticas. La integración de estos biomarcadores en la práctica clínica mejoraría la identificación temprana de pacientes en riesgo de sepsis y permitir intervenciones personalizadas, pero se requieren investigaciones adicionales para validar su utilidad clínica y establecer protocolos de manejo basados en ellos. Estos avances en biomarcadores prometen no solo mejorar los resultados clínicos y la supervivencia de pacientes con neutropenia febril, sino también transformar el abordaje de la sepsis en esta población vulnerable.

**Palabras clave:** Neutropenia, neutropenia febril, sepsis, biomarcadores, cáncer, leucemia.

### ABSTRACT

Febrile neutropenia in cancer patients, defined by the presence of fever together with a low absolute neutrophil count, represents a serious complication during chemotherapy, increasing the risk of serious bacterial infections such as sepsis. In addition to traditional biomarkers such as C-reactive protein and calcitonin precursor protein, new molecules such as angiopoietins, specifically angiopoietin-1 and angiopoietin-2, and related factors such as vascular endothelial growth factor are being investigated to improve the prediction and management of sepsis in this vulnerable population. Recent studies have highlighted the importance of angiopoietin-2, whose elevated levels and angiopoietin-2/angiopoietin-1 ratio have been associated with early prediction of sepsis in patients with febrile neutropenia, as well as correlating with sepsis severity and progression to septic shock. In parallel, vascular endothelial growth factor A has emerged as an indicator of sepsis progression, suggesting its potential to stratify risk and guide therapeutic decisions. The integration of these biomarkers into clinical practice would improve early identification of patients at risk of sepsis and allow personalised interventions, but further research is needed to validate their clinical utility and establish management protocols based on them. These biomarker advances promise to improve clinical outcomes and survival in patients with febrile neutropenia and to transform the sepsis approach in this vulnerable population.

**Key words:** Neutropenia, febrile neutropenia, sepsis, biomarkers, cancer, leukemia.

Teatino-Rubio N, Uribe-Molina AM. Neutropenia febril como marcador de sepsis en patologías cancerígenas. *Salutem Scientia Spiritus* 2024; 10(3):32-39.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

## INTRODUCCIÓN

La neutropenia febril (NF) es la principal emergencia en oncología.<sup>1</sup> Se define en pacientes sometidos a quimioterapia que presenten un cuadro de fiebre de 38.3°C, o en caso de mantener una temperatura de 38 a 38,2°C por más de una hora.<sup>2</sup> En el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) hay un valor menor de 500/mm<sup>3</sup> o si tiene un valor que se sospecha que disminuirá a este valor.<sup>2,4</sup>

Los valores de frecuencia de la agranulocitosis son desconocidos, pero está estimada en 1,0 a 3,4 casos por millón de personas anualmente. Se asocia sobre todo a leucemias agudas y síndromes mieloblásticos. Las NF inducidas por medicamentos tienen una incidencia de un caso por un millón de personas al año. Se estima que al año 50% de los pacientes con NF desarrollan una infección.<sup>5</sup>

La infección por bacterias grampositivas, como *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus*, son las principales causantes de la NF.<sup>6</sup> Estos microorganismos están frecuentemente asociados con el uso prolongado de catéteres venosos centrales en pacientes hospitalizados.<sup>5,6</sup>

Es una de las más comunes y serias complicaciones asociadas a los cánceres hematopoyéticos o en pacientes que se encuentran recibiendo un tratamiento con quimioterapia. Se presenta cuando un paciente neutropénico tiene contacto con un patógeno infeccioso.<sup>5,7,8</sup>

Los pacientes más susceptibles a un aumento de las complicaciones y/o mortalidad son aquellos sometidos a quimioterapia.<sup>9</sup> Respecto a las complicaciones se puede presentar un aumento de 25% a 30%, manifestando hipotensión, falla respiratoria o cardíaca o insuficiencia renal aguda. Con relación a la mortalidad estaría aumentando en un 11%.<sup>9-11</sup> En casos de choque séptico o sepsis severa la mortalidad puede aumentar incluso hasta 50%.<sup>5,10,12</sup> Se debe destacar que existen comorbilidades para la NF como lo son los pacientes que padecen de enfermedades de base como lo es la leucemia y los linfomas.<sup>1</sup> La sepsis es una enfermedad que produce una disfunción de órganos que pone en peligro la vida del paciente, en los peores casos, se puede presentar un choque séptico que desencadene anomalías metabólicas y/o celulares que aumentarán el riesgo de mortalidad.<sup>1,13</sup>

Epidemiológicamente es una enfermedad que afecta a 750.000 pacientes por año en Estados Unidos, de estas personas, más de 210.000 mueren a causa de la sepsis. La mortalidad de la sepsis está estimada en que más del 20% de los pacientes que no sufren de NF.<sup>3,14</sup> El 15% de los casos presentan un choque séptico.<sup>13,15</sup>

Los pacientes con una NF tienen un 50% de probabilidad de adquirir una sepsis; de 20% a 30% desarrollará una sepsis severa y de 5% a 10% pueden llegar a tener un choque séptico.<sup>14</sup>

La aparición de diferentes biomarcadores específicos expresados en pacientes que sufren casos de NF durante un proceso patológico cancerígeno, los cuales indican un diagnóstico o posible riesgo de sufrir una sepsis facilitan el diagnóstico y lo hacen más ágil para identificar a los pacientes de alto riesgo y así mismo iniciar una intervención oportuna.<sup>5,12</sup>

Los marcadores como las citoquinas se están estudiando para ver su utilidad en la detección y manejo de la sepsis, en especial el uso de marcadores combinados para aumentar la especificidad y sensibilidad de las pruebas. Además, se están investigando nuevas tecnologías y métodos de análisis para mejorar la detección temprana de la sepsis y predecir la respuesta al tratamiento. Estos avances en la medicina de precisión prometen revolucionar la forma en que se diagnostica y trata esta enfermedad potencialmente mortal.<sup>13-15</sup>

## SEPSIS

La sepsis es una disfunción orgánica causada por la respuesta irregular del huésped a una infección, que puede desencadenar un choque séptico. La sepsis y el choque séptico son considerados problemas de salud importantes.<sup>16,17</sup> El impacto de la enfermedad causa la muerte de una persona en tres millones. Para el choque séptico se reconoce como todas aquellas anomalías circulatorias, celulares y metabólicas que presentan los pacientes con sepsis, los cuales van a presentar una hipotensión que requiere de un manejo con vasopresores.<sup>2</sup>

La sepsis tiene una predisposición en los pacientes que sufren de leucemia aguda que están sometidos a un tratamiento de quimioterapia por una neutropenia severa, quienes tienen una alta inclinación hacia las infecciones bacterianas. Los pacientes leucémicos van a presentar algunos síntomas alterados por su respuesta inflamatoria.<sup>2,7,16</sup>

## DIAGNÓSTICO DE NEUTROPENIA FEBRIL Y SEPSIS

Para realizar el diagnóstico de NF, como se ha dicho, debemos hacer una toma de la temperatura junto con un recuento de neutrófilos en plasma.<sup>1,4,5</sup> Para sospechar de una sepsis primero debemos identificar algunos signos que son típicos de las infecciones, como lo son:

- Fiebre con una temperatura mayor a 38°C.
- Hipotermia o temperatura menor a 36°C.
- Una frecuencia cardíaca de 90 latidos por minuto (Lpm).
- Taquipnea mayor a 30 respiraciones por minuto (Rpm).
- Estado mental alterado.
- Edema significativo mayor a 20 mililitros/kilogramo (ml/kg) en 24 hora.
- Glicemia mayor a 110 miligramos/decilitros (mg/dl).

## Neutropenia febril

Se evalúan síntomas provocados por daño de órganos como síntomas respiratorios o gastrointestinales. Teniendo en cuenta los síntomas y signos que presentan los pacientes se utilizan diferentes herramientas para determinar el riesgo que presenta; herramientas como la *Multinational Association for Supportive Care in Cancer* (MASCC)-score, *Talcott's Classification* y *The Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia* (CISNE) que sirve para determinar la susceptibilidad del paciente con NF de desarrollar una infección.<sup>2,10,16</sup>

El MASCC-score indicará el riesgo del paciente; y cuyos valores darán a conocer cuál es el paso a seguir. Un MASCC-score menor a 21 indica un riesgo bajo en el paciente que puede ser manejado con antibióticos por vía oral; mientras que valores mayores a 21 indican un alto riesgo o una sospecha de presentar sepsis y el paciente deberá ser ingresado a hospitalización.<sup>8-11</sup>

Realizada una comparación directa entre el CISNE y el MASCC-score se demostró que el CISNE tiene una mayor especificidad en pacientes con un riesgo bajo. Se han recomendado otras herramientas como lo es el qSOFA y el SOFA para pacientes con sospecha de sepsis.<sup>2,10,18-20</sup>

El propósito principal del SOFA es evaluar y establecer el grado de disfunción de los órganos según su nivel de afectación.<sup>1,4,5</sup>

- Los niveles de oxígeno, más específicamente, la presión parcial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno.
- Recuento de plaquetas.
- Escala de Glasgow.
- Niveles de bilirrubina.
- Niveles de creatinina en orina.
- Presión arterial (PA).

Mientras que el qSOFA es una versión más simple del SOFA, se reduce a tres parámetros que predicen la disfunción de órganos.<sup>1,5-8</sup>

- Frecuencia respiratoria de 22 rpm.
- Presión sistólica de 100 milímetros de mercurio (mmHg).
- Estado mental alterado, Glasgow menor a 15.

Un valor de dos o más confirma una infección y que se debe iniciar una intervención y monitoreo en la unidad de cuidados intensivos (UCI).<sup>7,13</sup> El qSOFA luego de realizarse una comparación se demostró que tiene una menor sensibilidad que el MASCC-score en la detección del riesgo de presentar sepsis en pacientes con NF.<sup>16,17</sup>

Existen valores hemodinámicos que también pueden indicar disfunción de los órganos y el desarrollo de sepsis:<sup>1-4</sup>

- Hipotensión arterial: Presión arterial sistólica (PAS) menor a 90 mmHg y presión arterial media (PAM) menor a 70 mmHg.

- Saturación de oxígeno en sangre venosa mixta mayor al 70%.
- Índice cardiaco mayor a 3,5 l/min/m<sup>2</sup>.
- Hipoxemia arterial, relación entre la presión parcial de oxígeno arterial (PaO<sub>2</sub>) y la fracción inspirada de oxígeno (PaO<sub>2</sub> /FiO<sub>2</sub>) menor a 300.
- Oliguria aguda, 45 ml en dos horas.

Se realizan diferentes exámenes de laboratorio para averiguar cuál es el origen de la infección por medio de marcadores de inflamación:<sup>1-4</sup>

- Leucocitosis.
- Leucopenia.
- Valor normal de glóbulos blancos con más de 10% de presencia de formas inmaduras.
- Proteína C reactiva (PCR) o más de dos desviaciones estándar (SD) por encima de lo normal.<sup>12,13</sup>

### TRATAMIENTO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL

El tratamiento de NF se debe iniciar inmediatamente dado el diagnóstico. Se inicia con una antibioticoterapia empírica, dependiendo de la velocidad con la que iniciemos el tratamiento puede reducir el riesgo de mortalidad en un 70%; un inicio en los primeros 30 minutos tendrá una mortalidad del 3%, en los primeros 60 minutos sube a un 18% y desde este momento en adelante va a ir aumentando la mortalidad.<sup>1,5</sup> El uso de antibióticos bactericidas en lugar de un bacteriostático es crucial para asegurar la erradicación efectiva de las bacterias en lugar de simplemente suprimirlas, lo cual reduce el riesgo de desarrollar resistencia a los antibióticos.<sup>1,6</sup> Además, mantener la concentración del antibiótico por encima del nivel inhibitorio mínimo ayuda a prevenir el crecimiento nuevamente de cualquier bacteria restante, lo que resulta en un tratamiento más exitoso.<sup>9</sup> Es de suma importancia seguir adecuadamente los horarios de dosificación y completar todo el curso de antibióticos según lo prescrito por un profesional de la salud para maximizar la efectividad del tratamiento. Por lo tanto, es esencial que los pacientes sigan fielmente las indicaciones médicas para garantizar resultados óptimos en el tratamiento.<sup>1,21</sup> El manejo se evalúa según el riesgo que presente el paciente considerando los siguientes factores para pacientes con un riesgo alto.<sup>5</sup>

- CISNE score <3.
- MASCC score <21.
- Cáncer progresivo o incontrolado.
- Evidencia de deficiencia hepática.

### BIOMARCADORES DE LA NEUTROPENIA FEBRIL PARA EL DIAGNÓSTICO DE SEPSIS BACTERIANA

Los biomarcadores representan una herramienta crucial en el ámbito clínico, ya que ofrece una vía eficiente para el diagnósti-

co, la evaluación del riesgo, el seguimiento de la progresión de diversas patologías y el pronóstico del paciente.<sup>22</sup> En particular, en el contexto de la medicina en urgencias y cuidados intensivos, la identificación temprana y precisa de condiciones como la sepsis reviste una importancia crítica para la optimización del tratamiento y la mejora de los resultados clínicos.<sup>7,19</sup>

Entre las diversas aplicaciones de los biomarcadores, se destacan su relevancia en la detección y monitoreo de la sepsis en individuos con NF, una condición clínica caracterizada por una disminución en el RAN circulantes concomitante con fiebre. Con el tiempo, se han empleado múltiples biomarcadores para identificar la presencia de sepsis en pacientes con NF.<sup>1,6-9</sup> Estos marcadores, que abarcan desde proteínas circulantes hasta expresiones genéticas, han sido objeto de investigaciones exhaustivas en busca de determinar su idoneidad en la detección temprana y diferenciación de la sepsis en este contexto clínico.<sup>18</sup>

### **Proteína C reactiva (PCR)**

Es una proteína que actúa como reactante de fase aguda producida en el hígado. En pacientes sanos, sus niveles se mantienen normales.<sup>8</sup> En casos de daño endotelial, su expresión aumenta, como en infecciones bacterianas que estimulan su producción rápidamente. Sin embargo, esta proteína se considera inespecífica en la práctica clínica, lo que dificulta determinar la posibilidad de sepsis u otra enfermedad.<sup>23</sup>

Es importante destacar que esta proteína, conocida por su papel como reactante de fase aguda y su producción en el hígado, juega un papel crucial en la respuesta del cuerpo a diversas condiciones de salud.<sup>23,24</sup> En individuos sanos, los niveles de esta proteína se mantienen dentro de rangos normales, sin embargo, en situaciones de daño endotelial o infecciones bacterianas, su expresión se ve significativamente incrementada. A pesar de esto, su falta de especificidad en la práctica clínica puede dificultar la identificación precisa de condiciones como la sepsis u otras enfermedades potenciales.<sup>1,24</sup>

### **Proteína precursora de la calcitonina (PCT)**

La PCT, también conocida como la procalcitonina, es una molécula que se produce en el cuerpo humano como respuesta a la estimulación por citoquinas proinflamatorias y endotoxinas bacterianas. Esta proteína es especialmente relevante en el contexto de procesos infecciosos, ya que su producción se ve incrementada durante infecciones bacterianas sistémicas.<sup>25,26</sup>

Por su relación con la respuesta inmune ante la presencia de bacterias, los niveles de PCT en sangre se han usado como marcadores para predicción y evaluación de la gravedad de la sepsis bacteriana.<sup>13</sup> La sepsis es una respuesta inflamatoria sistémica

del cuerpo ante una infección, que puede llevar a una disfunción de órganos e incluso a un shock séptico, siendo potencialmente mortal.<sup>27</sup>

La concentración de PCT en la sangre proporciona información sobre la carga bacteriana presente en el organismo, lo que permite a los médicos evaluar la gravedad de la infección y tomar decisiones terapéuticas más precisas, como el inicio o ajuste de tratamientos antibióticos. Por lo tanto, la medición de los niveles de PCT se ha convertido en una herramienta importante en el manejo clínico de pacientes con infecciones bacterianas graves, permitiendo una intervención temprana y adecuada para mejorar los resultados clínicos.<sup>20-22,24</sup>

### **Citoquinas**

Las citoquinas son glucoproteínas producidas por varios tipos de células que se encargan de regular la respuesta inmunitaria e inflamatoria, a su vez, actúan como factores de crecimiento para diversas células, incluidas las células hematopoyéticas.<sup>28-30</sup> Dentro del amplio espectro de las citoquinas implicadas en la respuesta inmune, se va a encontrar que las interleucinas emergen como protagonistas clave al actuar como señales químicas entre los glóbulos blancos.<sup>7,28,31</sup>

En particular, la interleucina-6 (IL-6) e interleucina-8 han sido objeto de atención en la evaluación han sido objetivo de atención en la evaluación de pacientes que se encuentran cursando con NF, presentando potencial como marcadores tempranos de infecciones graves.<sup>32-34</sup> Estas interleucinas, junto al PCT, se han investigado para discernir entre infecciones y para prever resultados clínicos, lo que podría tener implicaciones significativas en la toma de decisiones terapéuticas en este contexto clínico. Aunque se requiere una investigación más a fondo para dilucidar por completo su papel y utilidad clínica, los hallazgos que se tienen hasta el momento sugieren un posible papel prometedor de IL-6 e IL-8 en la estratificación del riesgo de septicemia en pacientes oncológicos y NF.<sup>16-18,28</sup>

### **Factores angiogénicos**

Durante la sepsis el endotelio se ve expuesto al efecto de los microorganismos y sus productos lo que procede a activarlo después de que empieza a atacarse a sí mismo.<sup>1,15</sup> El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) que tiene un factor clave en la vasculogénesis y angiogénesis, durante estos procesos también se liberan angiopoyetinas (Ang) que afectan la función de la barrera endotelial. La Ang-1 y Ang-2 que se unen a los receptores de tirosina cinasa (TIE); la angiogénesis se ve regulada por estos factores previamente mencionados y adicionalmente la vasculogénesis.<sup>35-37</sup> Las proteínas que participan en los procesos de angiogénesis tienen una función específica que va a promover

la formación del endotelio; la función de barrera del endotelio la provee el factor soluble de crecimiento del receptor tirosina quinasa-1 (sFtl-1) y la Ang-2. La disrupción de las uniones es ocasionada por la VEGF y Ang-1.<sup>4,38,39</sup>

La sFtl-1 y la Ang-2 son moléculas especializadas en la reestabilización del endotelio, en el momento que alguna de las cuatro presenta valores mayores o menores vamos a encontrar un desequilibrio por completo en el funcionamiento.<sup>4,32</sup> Las angiopoyetinas son parte de un grupo de factores que aparecen en enfermedades proliferativas como lo es el cáncer, son células que inducen una reacción de activación de la célula endotelial<sup>38,40</sup> (Tabla 1).

Según el estudio realizado por Çakmakçı S *et al*,<sup>4</sup> en donde se llevó a cabo un recuento de la concentración sérica de los marcadores en una población pediátrica que constaba de 52 pacientes con cáncer con una edad de entre cero a 18 años que hayan tenido un episodio de NF, se registraron 86 casos y se incluyó un grupo de control con 21 individuos sanos.<sup>4,14</sup>

De los 86 episodios de NF, 29 presentaron una complicación con es la sepsis, de los cuales, en 11 episodios se identificó la presencia de diferentes agentes infecciosos, como son:

- *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA).
- *Echerichia coli* (*E. Coli*).
- *Enterobacter spp.*
- *Candida spp.*

En el estudio realizado por Çakmakçı S *et al*,<sup>4</sup> se examinaron los marcadores en dos grupos distintos para su evaluación. El primer grupo analizó las concentraciones plasmáticas en pacientes que experimentaron un episodio de NF y su estado después de 48 horas. Se observó que los niveles de Ang-1 y VEGF eran significativamente altos en el grupo de control, mientras que en el grupo con NF, se detectaron valores elevados de Ang-2, Ang-2/Ang-1 y sFtl-1.<sup>40,43</sup> Después de las 48 horas, no se observaron cambios en las concentraciones de Ang-1, Ang-2/Ang-1 y VEGF en el grupo con NF. Sin embargo, los valores de Ang-2 y sFtl-2 mostraron una variación significativa. El primero experimentó un aumento considerable después de las 48 horas en comparación con el segundo, que disminuyó sus niveles.<sup>43</sup>

El segundo grupo incluyó a los participantes que habían padecido sepsis o no; los resultados se dividieron en dos intervalos de tiempo, desde la toma de la muestra hasta 48 horas después.<sup>44</sup> En este caso, la Ang-2 y el Ang-2/Ang-1 presentaron valores más altos en el grupo con sepsis en comparación con el grupo sin sepsis, mientras que la Ang-1, VEGF y sFtl-1 no mostraron diferencias significativas. Los valores después de las 48 horas no presentaron variaciones relevantes.<sup>4,45</sup>

**Tabla 1.** Biomarcadores utilizados para la predicción de sepsis en pacientes con episodios de neutropenia febril

Marcadores	Descripción
VEGF	Molécula esencial en el proceso de la angiogénesis que se produce por diferentes células incluyendo las endoteliales; se secretan en respuesta a diferentes agentes asociados a la sepsis. <sup>38</sup> Se va a expresar en situaciones de hipoxia y se encarga de activar la migración celular. <sup>39</sup>
Ang-1	De la familia de las angiopoyetinas, esencial para el proceso de la vasculogénesis. Agonista y agonista competitivo parcial.
Ang-2	Molécula que hace parte de las angiopoyetinas y sus concentraciones se usan como indicador del posible desarrollo de una sepsis.
Ang-2/Ang-1	Relación encontrada entre la concentración de las dos angiopoyetinas que están compitiendo por los receptores TIE que está involucrada con la predicción de un proceso séptico. <sup>40</sup>
sFtl-1	Factor inhibitorio del VEGF que se usa como marcador para medir una angiogénesis patológica. <sup>41</sup>

Según los valores mencionados en el estudio, se señala que las concentraciones de Ang-2 para la predicción de sepsis tienen una sensibilidad del 60,7% y una especificidad del 66,7%. Otro factor que también muestra cierta especificidad y sensibilidad es el Ang-2/Ang-1, con valores del 60,0% y 65,5%, respectivamente; sin embargo, estos valores indican una sensibilidad y especificidad relativamente baja, lo que no permite asociarlos de manera concluyente con la predicción de la sepsis.<sup>46,47</sup>

En cuanto al VEGF, es una familia de moléculas que incluye el VEGF-A, que predomina en los casos de sepsis.<sup>48</sup> Su expresión se produce en presencia de daño endotelial. Se ha comprobado que los niveles plasmáticos de VEGF-A son significativamente más altos en pacientes a medida que progresa la sepsis; niveles bajos de VEGF-A en plasma indicarán una mayor probabilidad de supervivencia.<sup>23,46</sup>

Los resultados del estudio indican que los niveles de Ang-2 y Ang-2/Ang-1 son más elevados en pacientes con sepsis que los pacientes sin sepsis, lo que sugiere un valor predictivo de estos marcadores en la identificación de la sepsis. Por otro lado, el VEGF-A muestra una asociación significativa con la progresión de la sepsis y niveles más bajos están relacionados con una mayor probabilidad de supervivencia en los pacientes.<sup>49,50</sup> Estos hallazgos

subrayan la importancia de los marcadores angiogénicos en la evaluación y predicción de la sepsis en pacientes.<sup>4,38</sup>

## CONCLUSIÓN

La NF en pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia presenta una emergencia médica grave, con un riesgo elevado de complicaciones y mortalidad. La presencia de fiebre junto con un RAN menor a 500/mm<sup>3</sup> aumenta la susceptibilidad a infecciones graves, lo que puede desencadenar rápidamente en sepsis o shock séptico, con consecuencias potencialmente mortales.

La estratificación de riesgo mediante herramientas como el MASCC-score y la evaluación de biomarcadores como la PCR y la PCT son fundamentales para la identificación de pacientes de alto riesgo y así realizar intervenciones oportunas. En este contexto clínico, es crucial mantener una vigilancia estrecha sobre los pacientes oncológicos en tratamiento con quimioterapia, especialmente aquellos con factores de riesgo conocidos. La pronta identificación de signos de infección y la instauración de un tratamiento antimicrobiano adecuado son pilares en la gestión de la neutropenia febril. Además, la educación del paciente y su entorno acerca de las medidas de prevención de infecciones, así como la promoción de una higiene rigurosa, son componentes esenciales en el abordaje integral de estos casos. La colaboración multidisciplinaria entre oncólogos, infectólogos y personal de enfermería resulta fundamental para garantizar una atención óptima y reducir la morbimortalidad asociada a esta complicación grave. Entre los biomarcadores tradicionales, las citoquinas, como la IL-6 e IL-8, destacan como marcadores prometedores para la estratificación del riesgo de sepsis en pacientes con NF. Sin embargo, se están explorando nuevos marcadores especialmente factores angiogénicos como el VEGF y las Ang, para comprender mejor la respuesta vascular y la progresión hacia la sepsis. El equilibrio entre Ang-1 y Ang-2, junto con otros factores, como sFlt-1, podrían ser crucial en la evaluación del riesgo de sepsis y la predicción del curso clínico en los pacientes con diagnóstico de NF. Estos avances en la identificación y validación de biomarcadores tienen el potencial de mejorar la precisión diagnóstica y facilitar un tratamiento oportuno lo que podría tener un impacto significativo en los resultados clínicos de esta población vulnerable.

Además, es fundamental destacar que la investigación continua en este campo es esencial para seguir mejorando la calidad de atención y la supervivencia de los pacientes afectados por la sepsis y la NF. Las nuevas tecnologías y metodologías están siendo desarrolladas para identificar biomarcadores aún más precisos y efectivos, lo que podría revolucionar la forma en que se diagnostica y trata esta enfermedad. En última instancia, la colaboración entre investigadores, médicos y la industria es crucial para avanzar en este campo y brindar mejores resultados a los pacientes en riesgo.

## REFERENCIAS

1. Lema M, Luján M, Morán D. Lecciones de oncología. 1. ed. Medellín: Clínica de oncología Astorga, 2022.
2. Hansen BA, Wendelbo Ø, Bruserud Ø, Hemsing AL, Mosevoll KA, Reikvam H. Febrile Neutropenia in Acute Leukemia. *Epidemiology, Etiology, Pathophysiology and Treatment. Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2020 1; 12(1):e2020009. DOI: 10.4084/MJHID.2020.009.
3. Islas-Muñoz B, Volkow-Fernández P, Silva-Zamora J, Ramírez-Ibarguen A, Cornejo-Juárez P. Mortality in patients with hematological malignancies, febrile neutropenia, and septic shock. *J Infect Dev Ctries.* 2024; 18(2):235-242. DOI: 10.3855/jidc.17451
4. Çakmakçı S, Sarı N, Sönmez Ç, İlhan İE. The role of proangiogenic cytokines in predicting sepsis in febrile neutropenic children with cancer. *Turk J Pediatr.* 2024; 66(1):90-98. DOI: 10.24953/turkjped.2022.635.
5. Punnapuzha S, Edemobi PK, Elmoheen A. Febrile Neutropenia. StatPearls Publishing; 2023.
6. Yan CH, Wang Y, Mo XD, *et al.* Incidence, Risk Factors, Microbiology and Outcomes of Pre-engraftment Bloodstream Infection After Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Comparison With HLA-identical Sibling Transplantation. *Clin Infect Dis.* 2018; 67:S162-S173. DOI:10.1093/cid/ciy658
7. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer.* 2006;106(10):2258-66. DOI: 10.1002/cncr.21847.
8. Lin SG, Hou TY, Huang DH, He SY, Lin YD, Zhang LY. Role of procalcitonin in the diagnosis of severe infection in pediatric patients with fever and Neutropenia--a systemic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31(10):e182-8. DOI: 10.1097/INF.0b013e31825da45d.
9. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Virizuela Echaburu J, Antonio M, Font C, Biosca M, *et al.* Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia: validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia in a prospective cohort of patients from the FINITE study. *J Clin Oncol.* 2015; 33(5):465-71. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.2347.
10. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, *et al.* Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018; 36(14):1443-1453. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.6211.
11. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer.* 2006; 106(10):2258-66. DOI: 10.1002/cncr.21847.
12. Legrand M, Max A, Peigne V, Mariotte E, Canet E, Debrumetz A, *et al.* Survival in neutropenic patients with severe sepsis or

## Neutropenia febril

- septic shock. *Crit Care Med.* 2012; 40(1):43-9. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31822b50c2.
13. Dugar S, Choudhary C, Duggal A. Sepsis and septic shock: Guideline-based management. *Cleve Clin J Med.* 2020; 87(1):53-64. DOI: 10.3949/ccjm.87a.18143.
  14. Thursky KA, Worth LJ. Can mortality of cancer patients with fever and neutropenia be improved? *Curr Opin Infect Dis.* 2015; 28(6):505-13. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000202
  15. Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2013;50(1):23-36. DOI: 10.3109/10408363.2013.764490.
  16. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017. DOI:10.1007/s00134-017-4683-6
  17. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315(8):801-10. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
  18. Coyne CJ, Le V, Brennan JJ, Castillo EM, Shatsky RA, Ferran K, *et al.* Application of the MASCC and CISNE Risk-Stratification Scores to Identify Low-Risk Febrile Neutropenic Patients in the Emergency Department. *Ann Emerg Med.* 2017; 69(6):755-764. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2016.11.007.
  19. Lee SJ, Kim JH, Han SB, Paik JH, Durey A. Prognostic Factors Predicting Poor Outcome in Cancer Patients with Febrile Neutropenia in the Emergency Department: Usefulness of qSOFA. *J Oncol.* 2018; 2018:2183179. DOI: 10.1155/2018/2183179.
  20. Kim M, Ahn S, Kim WY, Sohn CH, Seo DW, Lee YS, *et al.* Predictive performance of the quick Sequential Organ Failure Assessment score as a screening tool for sepsis, mortality, and intensive care unit admission in patients with febrile neutropenia. *Support Care Cancer.* 2017; 25(5):1557-1562. DOI: 10.1007/s00520-016-3567-6.
  21. Krzemieniecki K, Sevelde P, Erdkamp F, *et al.* Neutropenia management and granulocyte colony-stimulating factor use in patients with solid tumours receiving myelotoxic chemotherapy: findings from clinical practice. *Support Care Cancer.* 2014; 22(3):667-677. DOI:10.1007/s00520-013-2021-2
  22. Crawford J, Dale DC, Kuderer NM, *et al.* Risk and timing of neutropenic events in adult cancer patients receiving chemotherapy: the results of a prospective nationwide study of oncology practice. *J Natl Compr Canc Netw.* 2008; 6(2):109-118. DOI:10.6004/jccn.2008.0012
  23. Hämäläinen S, Juutilainen A, Matinlauri I, Kuittinen T, Ruokonen E, Koivula I, *et al.* Serum vascular endothelial growth factor in adult haematological patients with neutropenic fever: a comparison with C-reactive protein. *Eur J Haematol.* 2009; 83(3):251-7. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2009.01260.x.
  24. Rello J, Valenzuela-Sánchez F, Ruiz-Rodríguez M, Moyano S. Sepsis: A Review of Advances in Management. *Adv Ther.* 2017; 34(11):2393-2411. DOI: 10.1007/s12325-017-0622-8.
  25. Srinivasan A, Kumar N, Scott JX. Evaluation of serum procalcitonin, serum interleukin-6, and interleukin-8 as predictors of serious infection in children with febrile neutropenia and cancer. *Indian J Cancer.* 2021; 58(2):185-189. DOI: 10.4103/ijc.IJC\_808\_18.
  26. Chen T, Yang H, Zhao Z, Wang H, Zhong S. The prognostic value of platelet aggregation in patients with sepsis. *Allergol Immunopathol.* 2024; 52(3):17-21. DOI: 10.15586/aei.v52i3.1039.
  27. Hemming V, Jakes AD, Shenton G, Phillips B. Prospective cohort study of procalcitonin levels in children with cancer presenting with febrile neutropenia. *BMC Pediatr.* 2017; 17(1):2. DOI: 10.1186/s12887-016-0766-8.
  28. Filella X, Molina R, Ballesta AM. Estructura y función de las citocinas. *JOUR.* 2002; 63(39)62-3.
  29. Sepúlveda F, Saavedra E, Sánchez R, Córdova S, Lemus D, Fuenzalida M, *et al.* Expresión de VEGF-A y VEGFR2 en Miocardio de Pollos Tratados con Ácido Acetilsalicílico (AAS). *Int J Morpho.* 2019; 37(1):48-53.
  30. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, *et al.* 2006 Update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2006; 24(19):3187-3205. DOI:10.1200/JCO.2006.06.4451
  31. Kitanovski L, Jazbec J, Hojker S, Gubina M, Derganc M. Diagnostic accuracy of procalcitonin and interleukin-6 values for predicting bacteremia and clinical sepsis in febrile neutropenic children with cancer. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006; 25(6):413-5. DOI: 10.1007/s10096-006-0143-x
  32. Von Lilienfeld-Toal M, Dietrich MP, Glasmacher A, Lehmann L, Breig P, Hahn C, *et al.* Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: Procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004; 23:539-44
  33. Mian A, Becton D, Saylor R, James L, Tang X, Bhutta A, *et al.* Biomarkers for risk stratification of febrile neutropenia among children with malignancy: A pilot study. *Pediatr Blood Cancer.* 2012; 59:238-45
  34. Kern WV, Heiss M, Steinbach G. Prediction of gram-negative bacteremia in patients with cancer and febrile neutropenia by means of interleukin-8 levels in serum: targeting empirical monotherapy versus combination therapy. *Clin Infect Dis.* 2001; 32(5):832-5. DOI: 10.1086/319207.
  35. Kilsdonk E, Peute LW, Jaspers MW. Factors influencing implementation success of guideline-based clinical decision support systems: a systematic review and gaps analysis. *Int J Med Inform.* 2017; 98:56-64. DOI:10.1016/j.ijmedinf.2016.12.001
  36. Karlsson S, Pettilä V, Tenhunen J, Lund V, Hovilehto S, Ruokonen E, Finnsepsis Study Group. Vascular endothelial growth factor in severe sepsis and septic shock. *Anesth Analg.* 2008; 106(6):1820-6. DOI: 10.1213/ane.0b013e31816a643f.
  37. Mimaroglu E, Çıtak EÇ, Kuyucu N, Eskendari G. The diagnostic and prognostic value of angiopoietins compared with C-reactive protein and procalcitonin in children with febrile neutropenia. *Turk J Pediatr.* 2017; 59(4):418-425. DOI: 10.24953/turkped.2017.04.008.

38. Paulus P, Jennewein C, Zacharowski K. Biomarkers of endothelial dysfunction: can they help us deciphering systemic inflammation and sepsis? *Biomarkers*. 2011; 16 Suppl 1:S11-21. DOI: 10.3109/1354750X.2011.587893.
39. Van der Flier M, van Leeuwen HJ, van Kessel KP, Kimpfen JL, Hoepelman AI, Geelen SP. Plasma vascular endothelial growth factor in severe sepsis. *Shock*. 2005; 23(1):35-8. DOI: 10.1097/01.shk.0000150728.91155.41.
40. Siner JM. A tale of two ligands: angiopoietins, the endothelium, and outcomes. *Crit Care*. 2013; 17(5):1007. DOI: 10.1186/cc13066.
41. Ahmed AR, Khan MD, Batool H, Chughtai O, Chughtai AS, Sarwar S. Reference Interval of Soluble FMS-like Tyrosine Kinase-1 in Non-Pregnant and Pregnant Females: A Novel Biomarker for Pre-eclampsia. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2023; 33(12):1395-1399
42. Mantzarlis K, Isolaki V, Zakynthinos E. Role of oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis and potential therapies. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 2017:5985209. DOI: 10.1155/2017/5985209
43. Zhang RY, Zhang H, Huang J, Qu HP, Tang YQ. Angiogenic factors in sepsis: are we ready for the new therapeutic era? *Crit Care*. 2014; 29;18(1):403. DOI: 10.1186/cc13710
44. Alves BE, Montalvao SA, Aranha FJ, Siegl TF, Souza CA, Lorand-Metze I, *et al*. Imbalances in serum angiopoietin concentrations are early predictors of septic shock development in patients with post chemotherapy febrile neutropenia. *BMC Infect Dis*. 2010; 28;10:143. DOI: 10.1186/1471-2334-10-143.
45. De Backer D, Donadello K, Favory R. Link between coagulation abnormalities and microcirculatory dysfunction in critically ill patients. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009; 22(2):150-154. DOI: 10.1097/ACO.0b013e328328d1a1
46. Whitney JE, Silverman M, Norton JS, Bachur RG, Melendez E. Vascular endothelial growth factor and soluble vascular endothelial growth factor receptor as novel biomarkers for poor outcomes in children with severe sepsis and septic shock. *Pediat Emerg Care* 2020; 36:e715-719. DOI: 10.1097/PEC.0000000000001638
47. Fang Y, Li C, Shao R, Yu H, Zhang Q. The role of biomarkers of endothelial activation in predicting morbidity and mortality in patients with severe sepsis and septic shock in intensive care: a prospective observational study. *Thromb Res* 2018; 171:149-154. DOI: 10.1016/thromres.2018.09.059
48. Lehmbecher I, Robinson P, Fisher B, *et al*. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update]] *Clin Oncol* 2017; 35:2082-2094. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.7017
49. Stone WL, Klopfenstein KJ, Hajianpour MT, Popescu MI, Cook CM, Krishnan K. Childhood cancers and systems medicine. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2017; 22:1148-1161. DOI: 10.2741/4538
50. White L, Ybarra M. Neutropenic fever. *HematolOncol Clin North Am* 2017; 31:981-993. DOI: 10.1016/j.hoc.2017.08.004