



Lactato sérico como biomarcador de sepsis grave en niños con cáncer, neutropenia y fiebre

Daniel Octavio Pacheco-Rosas,^a Ana Celia Huelgas-Plaza,^b María Guadalupe Miranda-Novales^c

Serum lactate as a biomarker of severe sepsis in children with cancer, neutropenia and fever

Background: Neutropenia is a common chemotherapy-derived complication in cancer patients, in whom the prevalence of sepsis ranges from 12.9 % to 17.4 %, with a lethality rate of 16 %. The aim of this study was to determine the usefulness of serum lactate as a biomarker of severe sepsis in children with cancer, fever and neutropenia.

Methods: A phase II diagnostic test study was conducted. Lactate value was measured at admission. Neutropenia episodes were classified in three groups: I, with sepsis (patients with and without severe sepsis), II, without sepsis and III, neutropenic patients without fever (controls). Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, and positive and negative likelihood ratios were calculated. The gold standard was the clinical diagnosis of severe sepsis.

Results: A sample of 100 neutropenia episodes was collected: 16 were classified in group I, 73 in group II, and 11 in group III. Microbiological isolates were obtained in 11 samples, 4 from patients with severe sepsis and 6 from subjects without sepsis. A serum lactate level ≥ 2 mmol/L had a sensitivity of 81 %, 83 % specificity, a positive predictive value of 48 % and a negative predictive value of 95 %; the positive and negative likelihood ratios were 4.88 and 0.23, respectively. According to the ROC curve, the area under the curve was 0.851 (95 % CI = 0.725-0.977).

Conclusions: A serum lactate level ≥ 2 mmol/L is consistent with severe sepsis in children with cancer, fever and neutropenia who are hemodynamically stable and without hypoperfusion.

Keywords	Palabras clave
Serum lactate	Lactato
Fever	Sepsis
Neutropenia	Fiebre
Sepsis	Neutropenia
Child	Niño

En los pacientes oncológicos, la neutropenia es una complicación frecuente secundaria al uso de quimioterapia. La fiebre relacionada con esta condición se considera una emergencia médica debido a su elevada morbilidad y mortalidad.¹ De acuerdo con la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas, un episodio de neutropenia y fiebre se define como un conteo absoluto de neutrófilos ≤ 500 células/mm³ o < 1000 células/mm³ cuando se espera un descenso mayor de la mitad en las próximas 48 a 72 horas, aunado a una temperatura axilar ≥ 38.5 °C en cualquier momento o dos determinaciones ≥ 38 °C con diferencia de al menos una hora.²⁻⁴

Se estima que la prevalencia de la sepsis en los pacientes que cursan con neutropenia y fiebre oscila entre 12.9 y 17.4 %, con letalidad de hasta 16 %.³

De acuerdo con el consenso internacional, en el paciente pediátrico se define como sepsis a la presencia de datos de respuesta inflamatoria sistémica secundaria a una infección sospechada o confirmada. Se considera grave cuando se presentan datos de disfunción orgánica, ya sea cardiovascular, respiratoria o de dos o más órganos. Como *choque séptico* se define a la condición de sepsis acompañada de disfunción cardiovascular;⁵ se trata de una forma de choque distributivo caracterizado por inapropiada vasodilatación periférica no compensada a pesar de un gasto cardíaco preservado o incrementado, por lo que el paciente presenta hipoperfusión orgánica con disminución del aporte de oxígeno y nutrientes a los tejidos que llega a disfunción celular, alteración del metabolismo celular por hipoxia y efectos tóxicos de radicales libres o por efecto de mediadores inflamatorios.⁶

El incremento en la producción del lactato sérico es resultado del metabolismo anaerobio favorecido por la hipoxia tisular.⁷ La evaluación de los pacientes en estado crítico se dificulta porque los datos clínicos de hipoperfusión pueden no ser evidentes en las etapas iniciales del choque, cuando la posibilidad de reversibilidad es mayor.⁸ Los niveles del lactato pueden ser superiores a los de referencia, incluso en pacientes hemodinámicamente estables, de ahí que su cuantificación pudiera ayudar a identificar un estado de choque oculto.⁹⁻¹⁷

^aServicio de Infectología Pediátrica

^bResidente de Pediatría

^cUnidad de Investigación en Epidemiología Hospitalaria

Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: María Guadalupe Miranda-Novales

Teléfono: (55) 5627 6900, extensiones 22507 y 21071

Correo electrónico: guadalumiranda@terra.com.mx

Recibido: 03/09/2013

Aceptado: 07/04/2014

Introducción: la neutropenia es una complicación frecuente secundaria a la quimioterapia en los pacientes con cáncer, en quienes la prevalencia de sepsis es de 12.9 a 17.4 % y la letalidad es de 16 %. El objetivo de este estudio fue determinar la utilidad del lactato como biomarcador de sepsis grave en niños con cáncer, fiebre y neutropenia.

Métodos: se realizó un estudio de prueba diagnóstica fase II. Se midieron los niveles del lactato al ingreso. Los episodios de neutropenia se clasificaron en tres grupos: I, con sepsis II, sin sepsis; III, pacientes neutropénicos sin fiebre (controles). Se calculó sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo e índices de verosimilitud. El estándar de oro fue el diagnóstico clínico de sepsis grave.

Resultados: se recolectó una muestra de 100 episodios de neutropenia: 16 clasificados en el grupo I, 73 en el grupo II y 11 en el grupo III. Hubo aislamiento microbiológico en 11 muestras, cuatro de pacientes con sepsis grave y seis sin sepsis. El nivel de lactato ≥ 2 mmol/L tuvo sensibilidad de 81 %, especificidad de 83 %, valor predictivo positivo de 48 % y valor predictivo negativo de 95 %; el índice de verosimilitud positivo fue de 4.88 y el negativo de 0.23. De acuerdo con la curva ROC, el área bajo la curva fue de 0.851 (IC 95 % = 0.725-0.977).

Conclusiones: el nivel de lactato ≥ 2 mmol/L sirvió como indicador de sepsis grave en niños con cáncer, fiebre y neutropenia, hemodinámicamente estables y sin hipoperfusión.

Resumen

En los pacientes neutropénicos febriles se han realizado estudios en adultos en los que se ha determinado que la disminución del lactato en las primeras 48 a 72 horas se relaciona con evolución favorable y es útil como indicador pronóstico temprano de mortalidad.^{18,19} Asimismo, un valor inicial > 2 mmol/L se ha empleado como predictor para el desarrollo de choque séptico.¹⁹ En la actualidad, en los pacientes hematológicos que cursan con neutropenia y fiebre existe poca evidencia sobre la utilidad del lactato sérico como predictor de mal pronóstico, sobre todo en la población pediátrica.²⁰⁻²³ El propósito de este estudio fue determinar la utilidad del nivel sérico del lactato como biomarcador de sepsis grave en las primeras horas de ingreso en pacientes hematológicos con neutropenia y fiebre.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Se incluyó a todos los pacientes cuyas edades oscilaron entre un mes y 16 años 11 meses, con padecimiento hematológico, que cursaron con neutropenia y que fueron atendidos entre diciembre de 2011 y junio de 2012. No se incluyeron los pacientes que presentaron condiciones que pudieran incrementar el nivel del lactato, como choque cuyo origen no fue una infección sistémica o insuficiencias renal y hepática crónicas, ni aquellos en los que no se logró obtener la muestra del lactato en las primeras 48 horas de identificada la neutropenia o quienes no aceptaron participar. Se eliminaron del estudio los que solicitaron alta voluntaria y aquellos en los que no se pudo evaluar el desenlace del episodio. Se registraron datos demográficos, clínicos y de laboratorio; en todos los pacientes se realizó seguimiento diario durante la estancia hospitalaria hasta el

desenlace (muerte o egreso), para el registro de infección y aislamiento bacteriológico.

Las muestras fueron procesadas en un gasómetro (Gem® Premier) del Laboratorio de Urgencias, con el que es posible detectar valores entre 0 y 15 mmol/L y que dispone de un sistema de comprobación y calibración automática que se activa cada 10 minutos.

De acuerdo con la valoración que realizaron el médico y los investigadores acerca de los datos clínicos y de laboratorio, los pacientes se clasificaron con evento de sepsis grave conforme los criterios internacionales referidos.⁵ Para su análisis, los pacientes fueron distribuidos en los siguientes grupos:



Figura 1 Distribución de los episodios de neutropenia en pacientes pediátricos con enfermedades hematológicas

Cuadro I Datos demográficos de pacientes pediátricos con enfermedades hematooncológicas

	Sin sepsis grave* (n = 84)	Con sepsis grave (n = 16)
Edad en años (mediana, límites intercuartílicos)	9 (5,12)	8.5 (4.5,11.5)
	<i>n</i>	<i>n</i>
Sexo		
Masculino	44	10
Femenino	40	6
Estado nutricional		
Normal	49	12
Desnutrición aguda	13	2
Desnutrición crónica	6	1
Sobrepeso	9	1
Obesidad	7	0
Diagnóstico		
Leucemia	19	4
Linfoma	10	3
Tumor sólido	55	9

*Pacientes con neutropenia y fiebre o solo con neutropenia

- Grupo I, pacientes con neutropenia, fiebre y sepsis grave.
- Grupo II, pacientes con neutropenia y fiebre, sin sepsis grave.
- Grupo III, pacientes con neutropenia sin fiebre (grupo control).

De acuerdo con el Reglamento en Materia de Investigación de la Ley General de Salud, el estudio correspondió a un protocolo de riesgo mínimo y fue aprobado por el Comité Local de Ética e Investigación del hospital. Para llevar a cabo la gasometría se

obtuvieron 0.5 mL de sangre de cada paciente, previo consentimiento informado por parte de los padres o tutores, procurando que la extracción fuera al mismo tiempo que la toma de otros productos. No se realizaron punciones adicionales.

Para el análisis estadístico se calculó sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo e índices de verosimilitud. Se graficó la curva de eficacia diagnóstica para obtener el valor del área bajo la curva.

Resultados

Se registraron 126 pacientes durante el periodo de estudio; 26 fueron excluidos por lo que solo se analizaron 100 pacientes. La distribución se muestra en la figura 1 y las características demográficas en el cuadro I.

En el grupo I de pacientes con sepsis grave ($n = 16$), en cinco (31 %) se identificó el foco infeccioso: en cuatro se trató de neumonía y en uno de colon neutropénico. Cuatro pacientes (25 %) tuvieron infección microbiológicamente documentada, todos con aislamiento en sangre: en tres se identificó *Staphylococcus aureus* y en uno *Klebsiella pneumoniae*. En siete pacientes con fiebre (44 %) no fue posible determinar el origen. Hubo dos fallecimientos (12 %) secundarios al evento infeccioso: el paciente con aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* y un paciente con neumonía sin identificación del microorganismo. En cuanto a los valores del lactato, la mediana para este grupo fue de 2.7 mmol/L, con límites intercuartílicos mínimo y máximo de 2 y 4.3 mmol/L. Los valores fueron normales en tres casos. La mitad de los pacientes presentó choque séptico.

Los pacientes del grupo II, sin sepsis grave, presentaron 73 episodios. La mediana del nivel de lactato en este grupo fue de 1.2 mmol/L (límites intercuartílicos

Cuadro II Características de los episodios en pacientes pediátricos con enfermedades hematooncológicas, fiebre y neutropenia sin sepsis grave.

Microbiológicamente documentado (n = 6)		Clínicamente documentado (n = 19)	
Microorganismo	<i>n</i>	Tipo de infección	<i>n</i>
<i>Escherichia coli</i>	1 sangre 1 orina	Infección de vías respiratorias altas	7
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	Neumonía	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	Infección de tejidos blandos o absceso	4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	Gastroenteritis	3
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Escherichia coli</i>	1	Otitis media aguda	1

mínimo y máximo de 0.9 y 1.4 mmol/L). En 61 episodios, los niveles del lactato estuvieron dentro de los rangos de referencia y en 12 fueron ≥ 2 mmol/L. En la mayoría de los episodios no se identificó el origen de la fiebre. No se registraron fallecimientos relacionados con el evento. En el cuadro II se resumen las características clínicas de este grupo.

En el grupo III, pacientes sin fiebre y con neutropenia, la mediana del lactato fue de 1.3 mmol/L (límites intercuartílicos mínimo y máximo de 1.3 y 1.85 mmol/L); dos pacientes tuvieron nivel de lactato ≥ 2 mmol/L.

En el cuadro III se resumen los valores del lactato y de la proteína C reactiva para los grupos I y II, así como el conteo de neutrófilos de los tres grupos. El valor fue mayor para el grupo con sepsis grave, con diferencia estadísticamente significativa en comparación con el grupo sin fiebre.

Con el cálculo de la curva de la eficacia diagnóstica para el valor del lactato, se identificó que 2 mmol/L fue el valor con la mejor sensibilidad y especificidad (figura 2 y cuadro IV). En este punto de corte, la sensibilidad fue de 81 % (intervalo de confianza de 95 % [IC 95 %] = 60-98 %) y la especificidad fue de 83 % (IC 95 % = 64-83 %); el área bajo la curva tuvo un valor de 0.851, (IC 95 % = 0.725-0.977). En los cálculos con diferentes valores fue posible obtener una sensibilidad hasta de 93 %, sin embargo, la especificidad fue muy baja (13 a 45 %).

Discusión

En los pacientes adultos con sepsis grave y choque séptico se ha encontrado una asociación positiva entre los niveles elevados del lactato (≥ 2 mmol/L) y la mayor letalidad,^{10,17} sin embargo, escasas investigaciones han registrado este biomarcador como un factor en el desarrollo de sepsis grave en pacientes con cáncer. En pacientes hematológicos con neutropenia relacionada con fiebre, Mato *et al.*¹⁹ relacionan los niveles de lactato ≥ 2 mmol/L con el desarrollo de choque séptico en las siguientes 48 horas, con una razón de momios (RM) = 12.1 e IC 95 % = 2.1-70.1 y un área bajo la curva de 0.75 (IC 95 % = 0.58-0.91, $p = 0.02$); en su modelo incluyeron frecuencias cardíaca y respiratoria. Ramzi *et al.*¹⁸ utilizaron un punto de corte ≥ 3 mmol/L como predictor de choque séptico y mortalidad, con RM = 10 ($p = 0.003$).

En la población pediátrica, los estudios publicados no incluyen pacientes con cáncer; Koliski *et al.*,²¹ en Brasil, encontraron que el nivel de lactato ≥ 2 mmol/L al momento del ingreso tenía una sensibilidad de 70 % y una especificidad de 63 % para predecir la muerte en los pacientes en estado crítico;

Cuadro III Cifras de neutrófilos absolutos, lactato y proteína C reactiva en pacientes pediátricos con enfermedades hematológicas

	Sepsis grave	Sin sepsis grave	Sin fiebre
Neutrófilos absolutos (células/mm ³)*	5 (0, 100)	40 (0,120)	50 (0,120)
Valor de lactato (mmol/L)*	2.7 (2, 4.3)	1.2 (0.9,1.7)	1.3 (1.3,1.8)†
Valor de PCR (mg/L)*	177 (109, 267)	131 (53, 218)	No aplica

*Mediana (límites intercuartílicos 25 y 75)
† $p = 0.002$, comparando el grupo de sepsis grave contra el grupo sin fiebre

a las 24 horas del ingreso, la sensibilidad era de 97 % y la especificidad de 57 %. Ram Jat *et al.*,²² en una investigación realizada en la India, incluyeron niños con diagnóstico de choque séptico a quienes se les determinó el nivel de lactato en tres ocasiones: a las tres, 12 y 24 horas de su ingreso. Identificaron que la medición a las 12 horas tenía mejores resultados, con un área bajo la curva de 0.786 (IC 95 % = 0.597-0.986); con un valor de corte ≥ 2 mmol/L obtuvieron un valor predictivo positivo de 52 % y un valor predictivo negativo de 80 %.

La frecuencia de sepsis grave fue baja (16 %) en el grupo de los niños con neutropenia y fiebre estudiados, similar a la reportada en la literatura.^{3,18}

Cuando se utiliza el valor del lactato ≥ 2 mmol/L como indicador de sepsis grave, los datos obtenidos son similares a los de otros estudios. Los índices de verosimilitud (positivo de 4.88 y negativo 0.23) fueron

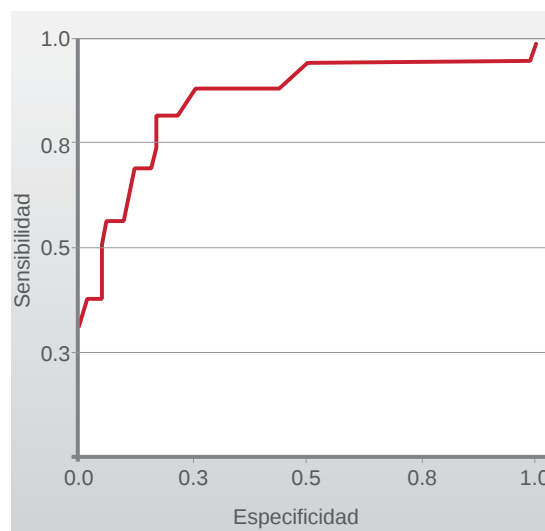


Figura 2 Curva de eficacia diagnóstica para el valor de lactato (mmol/L) como predictor de sepsis grave en niños con enfermedades hematológicas y neutropenia

Cuadro IV Utilidad del lactato para el diagnóstico de sepsis grave en pacientes pediátricos con enfermedades hematológicas, de acuerdo con diferentes valores de corte

Valor del lactato	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	Índice de verosimilitud+	Índice de verosimilitud –
≥ 0.7 mmol/L	93	13	17	91	1.08	0.48
≥ 1.0 mmol/L	93	26	19	95	1.27	0.24
≥ 1.2 mmol/L	93	45	24	97	1.71	0.14
≥ 1.4 mmol/L	87	57	28	96	2.04	0.22
≥ 1.6 mmol/L	87	64	31	96	2.45	0.19
≥ 1.8 mmol/L	87	75	40	96	3.5	0.17
≥ 2.0 mmol/L	81	83	48	95	4.88	0.23
≥ 2.1 mmol/L	75	83	50	93	4.56	0.3

VPP = valor predictivo positivo, VPN = valor predictivo negativo

útiles para apoyar el diagnóstico. El área de la curva con valor de 0.851 (IC 95 % = 0.725-0.977) permitió identificar a 80 % de los pacientes con sepsis grave. Sin embargo, al emplear un valor de ≥ 1.8 mmol/L se incrementó la sensibilidad y se conservó una especificidad aceptable, por lo que incluso este valor pudiera considerarse como punto de corte para identificar de manera temprana un episodio de sepsis grave, con la posibilidad de ofrecer tratamiento intensivo desde el inicio. En este estudio, 50 % de los pacientes que desarrollaron sepsis grave o choque séptico y que tenían un nivel elevado de lactato se encontraba hemodinámicamente estable.

En los grupos con neutropenia y fiebre pero sin sepsis grave (tres pacientes) y con neutropenia pero sin fiebre (dos pacientes) se registraron pacientes con lactato elevado (falsos positivos) y que se encontraban con hiperleucocitosis o en recaída de la enfermedad de base, lo que puede explicar el incremento. Existen algunos artículos en los que se describen pacientes con actividad tumoral y que presentaban hiperlactatemia;²³⁻²⁵ si bien no ha podido establecerse por completo la fisiopatología de este trastorno, se cree que es secundario al incremento en la actividad glucolítica de las células malignas, específicamente de la enzima hexoquinasa II.^{23,24} En los tumores sólidos pudiera atribuirse a que el tamaño del tumor supera la irrigación sanguínea y produce una zona de hipoperfusión con incremento secundario del lactato.²⁴

El estudio tiene varias limitaciones, la principal es el tamaño de los grupos. Incluso en el grupo II, en el que se incluyeron suficientes pacientes con fiebre y neutropenia sin sepsis, el porcentaje de recuperación microbiológica fue bajo, incluso comparado con el reportado en la literatura respecto a los episodios de neutropenia y fiebre (20 a 30 %).^{26,27} Lo anterior puede explicar la baja frecuencia de episodios con

sepsis grave; con una prevalencia mayor mejoraría el desempeño de la prueba. La otra limitante fue el número de pacientes en el grupo sin fiebre ($n = 11$), ya que en ellos no existió indicación para obtener muestras adicionales.

Recientemente, el nivel sérico de lactato se ha utilizado como un factor pronóstico de letalidad, principalmente en pacientes adultos con sepsis grave. Su principal ventaja es que se trata de una prueba de laboratorio accesible, cuyos resultados se obtienen de forma inmediata y que requiere una mínima cantidad de muestra sanguínea. En el hospital de pediatría analizado se dispone de la prueba para cuantificar la proteína C reactiva, cuya utilidad ha sido demostrada en estos pacientes para el diagnóstico de infección bacteriana, con una sensibilidad de 94 %, especificidad de 94 %, valor predictivo positivo de 96 % y valor predictivo negativo de 92 %, con ≥ 60 mg/L como punto de corte.²⁸ El inconveniente de esta prueba estriba en que el resultado no está disponible inmediatamente y que el incremento de los niveles no se relaciona con la gravedad.

Conclusiones

Con el presente estudio fue posible establecer la utilidad del lactato como un biomarcador de sepsis grave en los pacientes pediátricos con cáncer durante un episodio de fiebre y neutropenia. Será necesario establecer el desempeño de la prueba en la práctica cotidiana con un mayor número de pacientes.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Arnello LM, Quintana BJ, Barraza CP. Neutropenia febril en niños con cáncer en un centro asistencial en Santiago, Chile. *Rev Chil Infectol.* 2007;24(1):27-32.
2. Hugues WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2002;34(6):730-51.
3. Mendes AV, Salponki R, Mendonca N. New guidelines for the clinical management of febrile neutropenia and sepsis en pediatric oncology patients. *J Pediatr (Rio J).* 2007;83(2):S54-63.
4. Santolaya ME, Rabagliati R, Ribart T, Paya E, Guzmán AM, Morales R, et al. Consenso: manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre. *Rev Chil Infectol.* 2005;22(Supl 2):S79-113.
5. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(1):2-8.
6. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, Cornell T, Decaen A, Deymann A, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med.* 2009;37(2):666-83.
7. Porras-García W, Ige-Afuso M, Ormeda-Villavicencio A. Depuración de lactato como indicador pronóstico de mortalidad en pacientes con sepsis severa y choque séptico. *Rev Soc Peru Med Intern.* 2007;20(4):132-8.
8. Jones AE, Puskarich MA. Sepsis-induced tissue hypoperfusion. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2011;23(1):115-25.
9. Okorie ON, Dellinger P. Lactate: Biomarker and potential therapeutic target. *Crit Care Clin.* 2011;27(2):299-326.
10. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med.* 2009;37(5):1670-7.
11. Nguyen HB, Rivers E, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32(8):1637-42.
12. Green JP, Berger T, Nidhi G, Shapiro NI. Serum lactate is a better predictor of short term mortality when stratified by C-reactive protein in adult emergency department patients hospitalized for a suspected infection. *Ann Emerg Med.* 2011;57(3):291-5.
13. Del Portal DA, Shofer F, Mikkelsen ME, Dorsey PJ Jr, Gaieski DF, Goyal M, et al. Emergency department lactate is associated with mortality in older adults admitted with and without infections. *Acad Emerg Med.* 2010;17(3):260-8.
14. Borthwick HA, Brunt LK, Mitchem KL, Chaloner C. Does lactate measurement performed on admission predict clinical outcome on the intensive care unit? A concise systematic review. *Ann Clin Biochem.* 2012;49(4):391-4.
15. Husain FA, Martin MJ, Mullen PS, Steele SR, Eliott DC. Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. *Am J Surg.* 2003;185(5):485-91.
16. Jansen TC, Van Bommel J, Mulder PG, Rommes JH, Schieveld SJM, Bakker J. The prognostic value of blood lactate levels relative to that of vital signs in the pre-hospital setting: A pilot study. *Crit Care.* 2008;12(6):1-7.
17. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Nathanson LA, Lisbon A, Wolfe RE, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med.* 2005;45(5):524-8.
18. Ramzi J, Mohamed Z, Yosr B, Karima K, Raihane B, Lamia A, et al. Predictive factors of septic shock and mortality in neutropenic patients. *Hematology.* 2007;12(6):543-48.
19. Mato AR, Luger SM, Heitjan DF, Mikkelsen ME, Olson E, Ujjani C, et al. Elevation in serum lactate at the time of febrile neutropenia (FN) in hemodynamically-stable patients with hematologic malignancies (HM) is associated with the development of septic shock within 48 hours. *Cancer Biol Ther.* 2010;9(8):585-9.
20. Rondinelli PI, Ribeiro KC, de Camargo B. A proposed score for predicting severe infection complications in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006;28(10):665-70.
21. Koliski A, Cat I, Giralde DJ, Cat M. Blood lactate concentration as prognostic marker in critically ill children. *J Pediatr (Rio J).* 2005;81(4):287-92.
22. Jat KR, Jhamb U, Gupta VK. Serum lactate as the predictor of outcome in pediatric septic shock. *Ind J Crit Care Med.* 2011;15(2):102-7.
23. Chan FH, Carl D, Lyckholm LJ. Severe lactic acidosis in a patient with B-cell lymphoma: A case report and review of the literature. *Case Rep Med.* 2009. Disponible en <http://www.hindawi.com/journals/crim/2009/534561/>
24. De Groot R, Sprenger RA, Imholz AL, Gerding MN. Type B lactic acidosis in solid malignancies. *Neth J Med.* 2011;69(3):120-3.
25. Loja D, Vilca M, Postigo R, Torres A, Alvizuri J. Acidosis láctica y leucemia aguda. *An Fac Med.* 2004;65(1):49-55.
26. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis.* 2011;52(4):427-3.
27. Paganini H, Santolaya ME. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Rev Chil Infect.* 2011;28(Supl 1):10-38.
28. Penagos PM, Villasís KMA, Miranda NMG, Tapia MA, Rivera MH, Bernáldez RR, et al. Utilidad de la proteína C reactiva para el diagnóstico de infección bacteriana en el paciente pediátrico con cáncer, fiebre y neutropenia. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2012;69(5):376-83.