



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

**NIVELES DE PROCALCITONINA Y SU RELACIÓN CON LA DOCUMENTACIÓN
DE BACTERIEMIA EN PACIENTES ADULTOS CON NEOPLASIAS
HEMATOLÓGICAS Y NEUTROPENIA FEBRIL DE ALTO RIESGO INDUCIDA
POR QUIMIOTERAPIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA.
PROYECTO EJECUTADO**

**JAIME FERNANDO VALDES CESPEDES
CODIGO 05599372**

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
BOGOTÁ D.C.
2014**

**NIVELES DE PROCALCITONINA Y SU RELACIÓN CON LA DOCUMENTACIÓN
DE BACTERIEMIA EN PACIENTES ADULTOS CON NEOPLASIAS
HEMATOLÓGICAS Y NEUTROPENIA FEBRIL DE ALTO RIESGO INDUCIDA
POR QUIMIOTERAPIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA.
PROYECTO EJECUTADO**

**JAIME FERNANDO VALDES CESPEDES
CODIGO 05599372**

**Trabajo de grado presentado para optar al título de
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

DIRIGIDO POR:

**SONIA ISABEL CUERVO MALDONADO, MD, MSc.
Profesora Asociada**

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
BOGOTÁ D.C.
2014**

DEDICATORIA

A mi hija María José y mi esposa Johana Alexandra, que han sacrificado momentos de convivencia en pareja y familia, comprendiendo y valorando el fruto de este esfuerzo durante todos estos años.

A mis padres Heriberto y Doris Astrid, y mis hermanas Astrid Lorena y Erika Milena, que han gestado, compartido y disfrutado todas mis experiencias de vida, impulsándome con su ejemplo a enfrentar nuevos retos cada día.

AGRADECIMIENTOS

El autor expresa su agradecimiento a:

A la Doctora Sonia Isabel Cuervo Maldonado y al Doctor Diego Andrés Bonilla González, quienes confiaron en mis capacidades para llevar a cabo la ejecución de este proyecto, ya hace 3 años.

Al Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. porque aprobó este proyecto para que se ejecutara con recursos de la Nación, lo que permitió contratar a la Coordinadora Operativa del Proyecto Bacterióloga Liliana Carolina Sánchez para que este trabajo se pudiera llevar a cabo.

Al resto de los integrantes del Grupo de Investigación GREICAH porque la participación de cada uno de ellos demuestra que las metas se consiguen trabajando en equipo.

RESUMEN

Sólo en el 30% de pacientes con Leucemias Agudas (LA) y neutropenia febril postquimioterapia (NFP) se identifica un foco infeccioso que explique la fiebre. El objetivo de este estudio prospectivo, descriptivo, fue describir los niveles de procalcitonina (PCT) al momento del diagnóstico de neutropenia, cuando se presentó NFP, en el día 1 y 2 posterior a la NFP, y su relación con bacteriemia en mayores de 18 años con LA hospitalizados en el INC E.S.E. para aplicación de poliquimioterapia. La PCT se determinó por una técnica cuantitativa de quimioluminiscencia. El análisis estadístico se realizó con STATA 11. Entre Junio de 2013 y Julio de 2014 se analizaron 64 eventos de NFP en 43 pacientes con LA, 26 (60.4%) mujeres y una edad promedio de 35.5 años. La PCT se interpretó positiva con punto de corte >0.5 ng/ml. Los episodios fueron clasificados como 26 (40.6%) fiebre de origen desconocido, 21 (32.8%) otras infecciones y 17 (32.8%) bacteriemias: 47% Gram negativos, 35.2%, Gram positivos y 17.6% mixtas. El mejor rendimiento operativo de la PCT se obtuvo al día 1 de NFP para un punto de corte > 0.95 ng/ml con sensibilidad de 90.9%, especificidad de 81.1%, VPP 45.45% (IC 95% 22.38%- 68.53%), VPN 84.38% (IC 95%. 70.23%-98.52%), LR positivo 4,18 y LR negativo 0,1. Dadas las características operativas de la PCT, no es recomendable su utilización como único método de diagnóstico de bacteriemia en pacientes con LA y NFP, pero un resultado negativo puede ser útil para determinar ausencia de la misma.

Palabras clave: procalcitonina, neutropenia, fiebre, malignidad hematológica, bacteriemia e infección.

Abstract

Only in 30% of patients with Acute Leukemia (LA) and febrile neutropenia post-chemotherapy (NFP) a source of infection to explain the fever is identified. The aim of this prospective, descriptive study was to describe the levels of procalcitonin (PCT) at diagnosis of neutropenia, when NFP was presented on day 1 and 2 after the NFP, and its relationship to bacteremia in over 18 years hospitalized at LA INC ESE for application of chemotherapy. The PCT was determined by quantitative chemiluminescence technique. Statistical analysis was performed using STATA 11 Between June 2013 and July 2014 NFP 64 events were analyzed in 43 patients with LA, 26 (60.4%) women and an average age of 35.5 years. The PCT was interpreted positively with cutoff > 0.5 ng / ml. Episodes were classified as 26 (40.6%), fever of unknown origin, 21 (32.8%) other infections and 17 (32.8%) bacteremia: 47% Gram negative, 35.2%, 17.6% Gram positive and mixed. The operational performance of the PCT was obtained on day 1 of NFP for a cutoff $>$

0.95 ng / ml with sensitivity of 90.9%, specificity 81.1%, PPV 45.45% (95% CI 22.38% - 68.53%), VPN 84.38% (95% CI. 70.23% -98.52%), positive LR 4.18 and negative LR 0.1. Given the operational characteristics of the PCT, its use is not recommended as the sole method of diagnosis of bacteremia in patients with LA and NFP, but a negative result can be useful in determining lack thereof.

Keywords: procalcitonin, neutropenia, fever, haematological malignancies, bloodstream and infection.

CONTENIDO

	pág.
DEDICATORIA	3
AGRADECIMIENTOS.....	4
RESUMEN.....	5
ABREVIATURAS	10
LISTA DE TABLAS	11
LISTA DE FIGURAS.....	12
LISTA DE ANEXOS	14
1. INTRODUCCIÓN	15
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	20
3. OBJETIVOS	23
3.1 OBJETIVO GENERAL.....	23
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	23
4. MARCO TEÓRICO	25
5. MATERIALES Y MÉTODOS.....	29
5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	29
5.2. HIPÓTESIS OPERATIVAS.....	29
5.3. DEFINICIÓN DE SUJETOS DE ESTUDIO	29
5.3.1 Criterios de inclusión	29
5.3.2 Criterios de exclusión	30
5.4 DEFINICIÓN DE CASO	30

5.5 JUSTIFICACIÓN DEL TAMAÑO DE MUESTRA	31
5.6. DESCRIPCIÓN DE LAS INTERVENCIONES.....	31
5.6.1 Toma de muestra.	31
5.6.2 Explicación sobre el estudio y obtención del consentimiento informado por escrito.	32
5.6.3 Recolección de datos.	32
5.6.4 Evaluación del estado funcional según la escala de ECOG.	32
5.6.5 Evaluación de los criterios de inclusión y de exclusión	32
5.6.6 Comprobación de la enfermedad neoplásica de base y de la neutropenia febril	32
5.6.7 Repaso de los antecedentes.	33
5.6.8 Registro de los medicamentos concomitantes.....	33
5.6.9. Registro de talla, peso corporal, conteo absoluto de neutrófilos, creatinina, ECOG.	33
5.6.10 Variables.	33
5.6.11. Muestras de sangre para determinar la concentración plasmática de PCT.....	34
5.6.11.1 Transporte y entrega.	34
5.6.11.2 Análisis.....	35
6. CONDUCCIÓN DEL ESTUDIO	37
6.1. SITIO DE INVESTIGACIÓN.	37
6.2. MANEJO DE SUSTANCIAS O ESPECÍMENES BIOLÓGICOS.....	37
6.3. ARCHIVO DE DATOS Y SISTEMATIZACIÓN.....	37
6.4. SEGURIDAD.	38
6.5. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	38

6.6. CONSIDERACIONES AMBIENTALES.....	39
6.7. CONFIDENCIALIDAD.....	39
6.8. ASEGURAMIENTO Y CONTROL DE CALIDAD.....	39
6.9. DESCRIPCIÓN DE ACTIVIDADES DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN.	40
7. RESULTADOS	42
7.1 CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN GENERAL	42
7.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS EPISODIOS DE NEUTROPENIA FEBRIL CON BACTERIEMIA	43
7.3 DESCRIPCIÓN DE LOS NIVELES DE PROCALCITONINA	45
7.4 COMPARACION LOS NIVELES DE PROCALCITONINA EN PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL DE CURSO COMPLICADO	48
7.5 EXACTITUD DIAGNÓSTICA DE LA PCT PARA BACTERIEMIA EN NF	50
7.5.1 Rendimiento operativo de la PCT en bacteriemia por Gram positivos ...	53
7.5.2 Rendimiento operativo de la PCT en bacteriemia por Gram negativas ..	54
8. DISCUSIÓN.....	57
9. INFORMACIÓN ADICIONAL	59
10. PRESUPUESTO Y FINANCIACIÓN	60
11. CONCLUSIONES	63
12. ANEXOS.....	66
13. BIBLIOGRAFIA.....	80

ABREVIATURAS

AUC	Área bajo la curva (area under the curve)
CAN	Conteo absoluto de neutrófilos
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
ECOG	Grupo Oncológico Colaborativo del Este (Eastern Cooperative Oncology Group)
E.S.E.	Empresa Social del Estado
FNT	Tumoral necrosis factor
FOD	Fiebre de origen desconocido
G-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos (Granulocyte colony-stimulating factor)
GREICAH	Grupo de Investigación en Enfermedades Infecciosas en Cáncer y Alteraciones Hematológicas
IC	Intervalo de confianza
IL	Interleucina
INC	Instituto Nacional de Canerología
LLA	Leucemia linfoblástica aguda
LMA	Leucemia mieloide aguda
LR	Razón de probabilidad (likelihood ratio)
NF	Neutropenia febril
PCR	Proteína C reactiva
PCT	Procalcitonina
ROC	Característica Operativa del Receptor (Receiver Operating Characteristic)
RNA _m	Acido desoxiribonucleico mensajero
SD	Desviación estándar (standard deviation)
TVP	Trombosis Venosa Profunda

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Tamaño de la Muestra	31
Tabla 2. Variables del Estudio	33
Tabla 3. Descripción de actividades del proyecto	40
Tabla 4. Características basales de la población total del estudio n = 64.	42
Tabla 5. Diagnósticos por localización anatómica el día de neutropenia febril.....	43
Tabla 6 Clasificación del episodio a las 72 horas de la NF.	44
Tabla 7. Aislamientos microbiológicos a partir de hemocultivos – Bacteriemias monomicrobianas.	44
Tabla 8. Aislamientos microbiológicos a partir de hemocultivos – Bacteriemias polimicrobianas.....	45
Tabla 9 Presupuesto total de la propuesta por fuentes de financiación (en miles de \$)	60
Tabla 10 Concepto presupuestal talento humano (en miles de \$).....	60
Tabla 11. Descripción y cuantificación de los equipos de uso propio (en miles de pesos).....	61
Tabla 12. Valoración de salidas de campo (en miles de pesos) - Universidad Nacional.	61
Tabla 13. Materiales y suministros (en miles de pesos) – Instituto Nacional de Cancerología.	61
Tabla 14. Bibliografía (en miles de pesos)	61
Tabla 15. Servicios técnicos (en miles de pesos)	61
Tabla 16 Concepto presupuestal Materiales y suministros (en miles de \$)	62

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Concentraciones de Procalcitonina durante Episodio de Neutropenia ...	46
Figura 2. Diagrama de cajas y bigotes de la distribución de la PCT basal, día 0, 24 y 48hrs del episodio de neutropenia febril.....	46
Figura 3. Comparación de PCT según categoría del episodio de neutropenia febril	47
Figura 4. Niveles de PCT por hallazgo en hemocultivo n=64.....	47
Figura 5. Comparación de la cinética de la PCT entre con la duración de la neutropenia febril – Fiebre mayor a 7 días.....	49
Figura 6. Cinética de la PCT al compararla con presencia de un diagnóstico infeccioso durante el episodio dela NF	49
Figura 7. Diagrama de cajas y bigotes de duración de la neutropenia febril de alto riesgo entre pacientes con la documentación de bacteriemia	50
Figura 8. Comparación de PCT según Intervención – Pegfilgastrin	50
Figura 9. Curva ROC para la PCT basal.....	51
Figura 10. Curva ROC para la PCT del día de la NF	51
Figura 11. Curva ROC para la PCT a las 24 horas de la NF	52
Figura 12. Curva ROC para la PCT a las 48 horas de la NF	52
Figura 13. Curva ROC para la PCT basal en bacteriemia por Gram positivos	53
Figura 14. Curva ROC para la PCT el día de NF en bacteriemia por Gram positivos	53
Figura 15. Curva ROC de la PCT al día 1 de NF en bacteriemia por Gram positivos	54
Figura 16. Curva ROC de la PCT al día 2 de NF en bacteriemia por Gram positivos	54
Figura 17. Curva ROC de la PCT basal en bacteriemia por Gram negativos	55

Figura 18. Curva ROC de la PCT el día de la NF en bacteriemia por Gram negativos55

Figura 19. Curva ROC de la PCT el día 1 de la NF en bacteriemia por Gram negativos56

Figura 20. Curva ROC de la PCT el día 2 de la NF en bacteriemia por Gram negativos56

LISTA DE ANEXOS

Anexo A. Formulario de recolección de datos.....	66
Anexo B. Formulario de registro del paciente	68
Anexo C. Formulario de consentimiento informado para pacientes a incluir en el estudio.....	69
Anexo D. Formato de consolidación de pacientes y/o muestras	72
Anexo E. Escala Eastern Cooperative Oncology Group - ECOG	73
Anexo F. Descripción de la Técnica Elecsys® BRAHMS PCT – Cobas Roche. ...	74

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Problema.

Los pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia febril posquimioterapia son un grupo complejo y heterogéneo de pacientes que presentan con frecuencia infecciones severas que aumentan su morbilidad y la mortalidad. De hecho las infecciones son la primera causa de mortalidad en este grupo de pacientes, sobre todo cuando reciben quimioterapia en la fase de inducción, por recaídas o se encuentran en postrasplante de células hematopoyéticas. Por lo tanto, la neutropenia febril se considera como una urgencia oncológica, en la cual, el inicio temprano de antibioticoterapia ha logrado disminuir la mortalidad. Pero con todo esto, en casi en la mitad de los pacientes no se logra identificar un foco infeccioso, considerando a este grupo de pacientes en la categoría de fiebre de origen desconocido, y es tal vez, en estos pacientes donde la conducta terapéutica de suspender la terapia antimicrobiana sea una opción factible y segura. En estos pacientes es muy difícil predecir con suficiente grado de certeza si cursan o no con infección bacteriana grave, especialmente en el torrente sanguíneo, por lo que se han estudiado varias características clínicas y biomarcadores como la procalcitonina (PCT) para tratar de correlacionarlos con procesos infecciosos graves y con el desarrollo de complicaciones. En nuestro medio, no se conocen estudios que evalúen la utilidad de la procalcitonina en pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia febril posquimioterapia de alto riesgo.

1.2. Objetivos.

1.2.1. Objetivo general.

Evaluar la posible asociación entre el cambio en los niveles de la PCT y la documentación de bacteriemia en pacientes con neutropenia febril de alto riesgo en el Instituto Nacional de Cancerología en un año.

1.2.2. Objetivos específicos.

1. Describir los niveles de procalcitonina en pacientes adultos con neoplasias hematológicas y neutropenia posquimioterapia al momento del diagnóstico de neutropenia, cuando presente fiebre, a las 24 horas y 48 horas del inicio del episodio febril.
2. Comparar los niveles de procalcitonina en pacientes con neutropenia febril de curso complicado, definida como el desarrollo de sepsis severa, choque séptico,

falla multiorgánica, fiebre por más de 7 días continuos o muerte por cualquier causa, con los niveles de procalcitonina de los pacientes que no siguen un curso complicado.

3. Comparar los niveles de procalcitonina en los pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia febril de alto riesgo en quienes se demuestra un foco infeccioso ya sea por manifestaciones clínicas, estudios radiológicos o microbiológicos, con los niveles de los pacientes en los que no se encuentra la causa de la neutropenia febril con las manifestaciones clínicas, estudios radiológicos o microbiológicos a las 72 horas.

1.3. Materiales y métodos.

1.3.1. Diseño del estudio.

Estudio de cohorte prospectivo, descriptivo, sujeto a las normas de buenas prácticas en investigación clínica, en el que se midieron los niveles séricos de procalcitonina en pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia de alto riesgo posquimioterapia hospitalizados en el servicio de hematología del Instituto Nacional de Cancerología en Bogotá, antes y durante un episodio de neutropenia febril, con el fin de evaluar la relación entre las concentraciones de procalcitonina y la documentación de bacteriemia. En los pacientes que aceptaron voluntariamente su participación en el estudio, se tomaron 4 muestras de sangre por venopunción periférica o a través de catéter central si lo tenían, en el momento de diagnosticar neutropenia, al momento de presentar fiebre, y a las 24 horas y 48 horas del inicio del cuadro febril.

Con los resultados del estudio se evaluó la posible asociación entre la procalcitonina y la documentación de infección bacteriana del torrente sanguíneo, y con estos datos definir si es útil medir los niveles de procalcitonina en el manejo de estos pacientes.

1.3.2. Duración del estudio.

La duración total del estudio dependió del alcance el tamaño de muestra calculado para el componente analítico. Según estos cálculos, se necesitaban mínimo 17 episodios de bacteriemia, y teniendo en cuenta que los hemocultivos son positivos en aproximadamente el 30% de los casos, se estimaron necesarios aproximadamente 57 casos de neutropenia febril para alcanzar un tamaño de muestra adecuado, que según las estadísticas del Instituto Nacional de Cancerología se lograrían en un año.

Considerando un máximo de pérdida de seguimiento del 20%, se calcularon 70 episodios de neutropenia febril para el estudio, y se incluyeron 64.

1.3.3. Criterios de inclusión.

Todos los pacientes hombres y mujeres mayores de 18 años con leucemias agudas hospitalizados para aplicación de poliquimioterapia y que desarrollen neutropenia febril de alto riesgo, hospitalizados en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Cancerología. Todos los sujetos dieron su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio. También podía otorgar el consentimiento informado por escrito en nombre del sujeto, el representante legal de sujeto que no estuviera en capacidad de hacerlo por sí mismo.

1.3.4. Criterios de exclusión.

Se excluyeron los siguientes grupos de pacientes:

- Ingresaban remitidos de otra institución con neutropenia febril en curso.
- Con infección por VIH/SIDA.
- Que se remitían a otra institución pues no se podía realizar el seguimiento ni la toma de muestras para PCT.
- No aceptaran participar en el estudio.
- Con neutropenia febril no relacionada a quimioterapia.
- Que por sus comorbilidades, enfermedad de base refractaria al tratamiento, o por otras razones, el servicio tratante contraindicaran tratamiento activo de su neoplasia.
- Con escala de ECOG 4 o 5.
- gestantes.
- Con enfermedad renal avanzada con depuración calculada de creatinina inferior a 30 mL/min según fórmula de Cockcroft-Gault.
- Con procesos infecciosos diagnosticados por el médico tratante ya sea por manifestaciones clínicas o de laboratorio clínico previos a la toma de la primera muestra de suero.

1.3.5. Definición de caso.

Para el presente estudio se utilizaron las definiciones aceptadas por IDSA (1).

Neutropenia se definió como un conteo absoluto de neutrófilos inferior a 500/ μ L o un recuento inferior a 1000/ μ L con un descenso esperado a menos de 500/ μ L en las siguientes 48 horas.

Neutropenia febril se definió como aquel paciente con neutropenia que presentó una temperatura aislada oral mayor o igual a 38.3°C, o de 38°C que se mantuvo por lo menos durante una (1) hora, asociado a neutropenia tal y como fue definida arriba.

Neutropenia febril de alto riesgo se definió como la neutropenia esperada por más de 7 días, conteo absoluto de neutrófilos en cualquier momento y de cualquier duración inferior a 100/ μ L, comorbilidades significativas, dolor abdominal, neumonía, hipotensión o cambios neurológicos.

Resolución de la fiebre: temperatura inferior a 37,6°C durante 48 horas o más.

Los episodios febriles se clasificaron a las 72 horas así:

Infección documentada radiológica o microbiológicamente, con o sin bacteriemia.

Infección clínicamente documentada, superficial (mucositis, flebitis, celulitis) o profunda (sinusitis, infección del tracto respiratorio superior o inferior, neumonía, enterocolitis, mucositis grado 4, artritis séptica, osteomielitis, endocarditis, infección hepatoesplénica o intraabdominal, infección urinaria, endocarditis, meningitis, etc.).

Fiebre de origen desconocido cuando con la historia clínica, examen físico y pruebas de radiología y de laboratorio no se logra establecer un foco infeccioso.

1.3.6. Plan de análisis.

Para analizar los datos obtenidos se realizó una tabla de frecuencias con las características clínicas y paraclínicas de los pacientes incluidos. Para el componente descriptivo se utilizaron medias o medianas junto con sus correspondientes medidas de dispersión (desviación estándar o rango intercuartílico dependiendo de las características de las variables continuas). En el caso de variables discretas la descripción se efectuó utilizando proporciones y porcentajes. Para el caso de los análisis de asociación, y teniendo en cuenta la eventual no independencia, se utilizaron métodos de regresión logística condicional. Para las pruebas de hipótesis de los coeficientes de regresión se utilizaron valores de significación del 5%. Los análisis estadísticos se efectuarán con el programa STATA 11.

Resultados

Con el presente estudio se evaluó el comportamiento de uno de los reactantes de fase aguda más específicos de infección conocidos actualmente como es la procalcitonina, en pacientes con leucemias agudas y neutropenia febril de alto riesgo postquimioterapia hospitalizados en el Instituto Nacional de Cancerología, y su relación con la documentación de bacteriemia, y la posible entre los niveles elevados de procalcitonina y el curso complicado de la neutropenia febril, tal como parecen sugerirlo algunos estudios realizados en otros países. Este estudio es único en el país y en la región por la población a la que está dirigido.

Durante el 7 de Junio de 2013 y el 25 Julio de 2014 se analizaron 64 episodios de neutropenia febril inducida por quimioterapia con leucemias agudas del Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. que cumplieron los

criterios de inclusión, los cuales fueron correspondieron a 43 pacientes; 38 episodios se presentaron en 26 pacientes mujeres y 26 episodios en 17 pacientes hombres, teniendo en cuenta lo anterior, un paciente pudo aportar más de un evento para el análisis; al generarse por esto una situación de no independencia, los métodos estadísticos se ajustaron a esta condición. El rango de edad de los pacientes estuvo comprendido entre los 18 y 56 años, con una mediana de 35.5 años.

A las 24 horas de la neutropenia febril, el AUC aumentó logrando su punto más alto a 0.9108 DS 0.05 (IC 95% 0.81-1.00) y con un punto de corte ≥ 0.956 ng/ml con una sensibilidad de 90.91% y especificidad de 81.13% LR+ 4.18 y LR- 0.11.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

Los pacientes que reciben quimioterapia mielosupresora por neoplasias hematológicas tienen un alto riesgo de presentar infecciones especialmente agresivas durante el período de duración de la neutropenia (2). En más del 90% de los casos, la fiebre es el único síntoma que puede sugerir un proceso infeccioso grave en curso, por este motivo en los pacientes con neutropenia febril se inicia empíricamente manejo antibiótico de amplio espectro previa realización de estudios diagnósticos de laboratorio y radiológicos si la clínica lo amerita, en búsqueda del foco infeccioso que explique la fiebre. Esta conducta ha producido una disminución en la tasa de mortalidad, pero también ha motivado la búsqueda de estrategias que permitan estratificar el riesgo individual de cada paciente para evitar someterlo a exámenes costosos, molestos e infructuosos y tratamientos innecesarios, o por el contrario, no ofrecer estas intervenciones a los pacientes que realmente las necesitan y se beneficiarían de ellas. Casi la cuarta parte de pacientes en quimioterapia presentarán al menos un episodio de neutropenia febril, pero el porcentaje es mucho mayor en pacientes con leucemias agudas o en recaída, con una mortalidad variable de entre 5 y 15% (3). Dado que se ha demostrado que hasta un 40% de los casos de fiebre neutropénica no tienen un foco infeccioso documentado, es probable que estos pacientes puedan resolver su episodio de neutropenia febril sin recibir los antibióticos de amplio espectro que suelen formularse en estos casos. Se han desarrollado algunas escalas de riesgo para decidir cuáles pacientes tienen bajo riesgo de complicaciones y pueden manejarse ambulatoriamente, y cuáles no. El primer intento en categorizar los pacientes con neutropenia febril lo hizo Talcott en 1988, quien después de un análisis retrospectivo clasifica a los enfermos en 4 categorías, siendo la IV la de menor riesgo de complicaciones y mortalidad. Luego se realiza un estudio mucho más grande, multicéntrico, del cual se deriva la escala pronóstica MASCC, en este estudio se asigna un puntaje determinado a ciertas características clínicas y epidemiológicas; a mayor puntaje (de un máximo de 26) el riesgo de complicaciones es menor. Con estos dos trabajos, queda claro que la neutropenia febril se comporta de manera diferente dependiendo de factores relacionados con el hospedero, con la neoplasia y con el tratamiento de quimioterapia, por lo que se requiere de una evaluación y manejo individualizado, para evitar asignar pacientes en categorías de alto riesgo con la consecuente hospitalización y manejo antibiótico de amplio espectro, o peor aún, asignar pacientes a grupos de bajo riesgo que a la postre presentan complicaciones graves o la muerte (4, 5). Durante el episodio de neutropenia febril, la fiebre puede ser causada no solamente por infecciones bacterianas, sino también, reacciones a medicamentos o hemoderivados, asociada a la neoplasia. En un intento por mejorar la predicción

de infección grave y prever desenlaces clínicos, se ha estudiado en los últimos años el papel de las citoquinas y los reactantes de fase aguda como procalcitonina, interleucina 6, 8, proteína C reactiva, entre otros, con resultados discordantes (6-8), aunque con una tendencia de mostrar mayores niveles en pacientes con bacteriemia por Gram negativos.

Se sabe que estos pacientes presentan elevación de los biomarcadores de fase aguda mencionados. Sin embargo, la mayoría de ellos carece de la especificidad suficiente para predecir si los pacientes cursan verdaderamente con infecciones graves o si tendrán un curso complicado durante su episodio de fiebre neutropénica. Algunos estudios muestran una ventaja de la procalcitonina sobre los otros marcadores, en el sentido que pueden predecir con certeza la presencia de bacteriemia y/o fungemia, y además a mayor elevación, mayor gravedad de la infección y posibilidad de desarrollar complicaciones infecciosas y quizás mayor mortalidad (9). Una de las desventajas de la procalcitonina es que aunque su cinética está bastante estudiada en pacientes con fiebre sin neutropenia, no se conoce cuál es el comportamiento en los pacientes neutropénicos, en quienes seguramente debe ser diferente pues al menos en parte la fuente de la prohormona en estados patológicos son las células del sistema mononuclear fagocítico.

Según datos locales, en 2008 Bermúdez y colaboradores identificaron en el Instituto Nacional de Cancerología un total de 48 pacientes con diagnóstico confirmado de leucemia linfocítica aguda, estos pacientes presentaron un total de 112 episodios de neutropenia, 74 (66.1%) con neutropenia febril, 64.86% mujeres, 78.38% en el grupo de alto riesgo hematológico. Se encontró una duración aproximada de 11.62 días de duración con un CAN < a 500/mm³. La bacteriemia se documentó en el 38.2%, en su mayoría por Gram negativos. La mortalidad se presentó en un 11.6% (13 eventos), 46.2% (6 eventos) por choque séptico, no se conocen otros datos disponibles.(10)

Dado que en Colombia existe una carencia de estudios que evalúen la utilidad de la procalcitonina en pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia febril posquimioterapia de alto riesgo, es necesario evaluar su rendimiento operativo como biomarcador, y la cinética en el escenario de pacientes con neutropenia sin fiebre y en las primeras 24 y 48 horas de la fiebre, y su posible relación con la documentación de bacteriemia y con el curso complicado o no solo del episodio de neutropenia febril.

De esta forma, se podría determinar en qué contexto de la práctica clínica se solicitarían sus niveles séricos en los pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia febril de alto riesgo posquimioterapia, conocer si existen variación en dichos niveles, así como la correlación entre la presencia de bacteriemia y el episodio de neutropenia febril.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar la posible asociación entre el cambio en los niveles de la PCT y la documentación de bacteriemia en pacientes con neutropenia febril de alto riesgo en el Instituto Nacional de Cancerología en un año.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 3.1.1 Describir los niveles de procalcitonina en pacientes adultos con neoplasias hematológicas y neutropenia inducida por quimioterapia, al momento del diagnóstico de neutropenia, al momento de presentar fiebre, a las 24 horas y a las 48 horas de iniciado el episodio febril.
- 3.1.2 Comparar los niveles de procalcitonina en pacientes con neutropenia febril de curso complicado, definida como el desarrollo de sepsis severa, falla multiorgánica, fiebre por más de 7 días continuos o muerte por cualquier causa con los niveles de procalcitonina en los pacientes que no siguen un curso no complicado.
- 3.1.3 Comparar los niveles de procalcitonina en los pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia febril de alto riesgo en quienes se demuestra un foco infeccioso ya sea por manifestaciones clínicas, estudios radiológicos o microbiológicos, con los niveles de los pacientes en los que no se encuentra la causa de la neutropenia febril por los medios mencionados.

4. MARCO TEÓRICO

Las tasas de supervivencia a largo plazo en muchos tipos de cáncer han mejorado de forma significativa en los últimos decenios, en parte debido a los avances en el diagnóstico temprano y tratamiento (11), esto ha conllevado a que muchos pacientes que viven con cáncer estén en riesgo de desarrollar complicaciones relacionadas con el cáncer mismo o eventos adversos relacionados con el tratamiento.

Para el año 2010, en el Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. se diagnosticaron 258 (140/118) casos nuevos de neoplasias del sistema hematopoyético y retículo-endotelial, y 181 casos de neoplasias en ganglios linfáticos, de estas 113 eran Leucemias Agudas, (12) con una tasa de mortalidad ajustada por edad en los hombres fue de 3,9 por 100.000, y en las mujeres, de 3,2 por 100.000, para una razón de tasas hombre: mujer de 1,2. (13)

El sangrado y las complicaciones infecciosas, luego de la introducción de la quimioterapia combinada inmunosupresora, se han convertido en una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes con neoplasias hematológicas, especialmente en la leucemia aguda.(14)

La neutropenia es la principal toxicidad relacionada con la dosis de la quimioterapia sistémica contra el cáncer, y además, está asociada con una importante morbilidad, mortalidad y costos de atención en salud. Pero con todo, no todos los pacientes con cáncer tienen el mismo riesgo de desarrollar infección u otras complicaciones serias durante el curso de su enfermedad.

Desde la década de 1960 Bodey y colaboradores describieron la relación que existe entre el conteo absoluto de neutrófilos (CAN) circulantes, fiebre e infección en el MD Anderson Center en Houston, Texas (15). Dentro de los hallazgos más destacados se encontró que el riesgo de infección profunda o invasiva era inversamente proporcional al CAN, éste se incrementaba en tanto el CAN disminuye a menos de $1000/\text{mm}^3$ y, principalmente, con conteos $< 500/\text{mm}^3$. Para ese entonces, la tasa de mortalidad era de más del 60% en pacientes neutropénicos tratados para leucemia mieloide aguda y aún mayor en los que presentaban neutropenia febril con bacteriemia (1, 16, 17)

Por esto se han establecido definiciones operativas, como la neutropenia severa al $\text{CAN} < 500/\text{mm}^3$ y una neutropenia profunda al $\text{CAN} < 100/\text{mm}^3$. Adicionalmente, el tiempo promedio del primer episodio de neutropenia febril corresponde al tiempo

del nadir de neutrófilos y ocurre al final de la segunda semana, típicamente entre los días 10 y 14, a partir del primer día de terapia citotóxica.(1)

Hasta el 25% de neoplasias hematológicas con quimioterapia pueden llegar a presentar neutropenia febril en algún momento de su evolución, y a pesar de ello hasta el 50% de pacientes con NF presenta una recuperación adecuada sin evidencia de foco infeccioso aparente. (4)

A su vez, en la actualidad la mortalidad relacionada con este evento puede estar entre el 10 al 30% cuando se relaciona con bacteriemia por gérmenes multirresistentes, especialmente Gram negativos. Una de las variables relacionadas con este desenlace es el tiempo de inicio de antibiótico y el desarrollo de sepsis severa, conllevando a un incremento en la mortalidad en la medida que su inicio se retrase. Por lo tanto, la medida inicial que se toma ante la presencia de NF es el inicio de antibioticoterapia de amplio espectro, medida que ha logrado producir un impacto benéfico en la mortalidad relacionada. Pero a su vez repercute en mayores costos de atención en salud y ejerce un efecto negativo sobre la ecología bacteriana del hospedero y el hospital. (18, 19)

La tasa de eventos combinados como sepsis severa/choque séptico en pacientes que han recibido terapia citotóxica intensiva para leucemia mieloide aguda y quienes desarrollan neutropenia febril ha sido reportado hasta en un 29% (95% intervalo de confianza [IC] 21-38%)(20), convirtiendo a la neutropenia febril con infección en una emergencia médica que requiere rápido diagnóstico e intervención tan pronto como sea posible. Es por esto que se hacen necesarias pruebas de diagnóstico temprano para predecir la presencia de bacteriemia en NF, y proporcionar a los médicos una evidencia definitiva de la etiología de la fiebre. A causa de dificultades en el diagnóstico de infección bacteriana en la NF, los intentos de mejorar la precisión y rapidez de diagnóstico de la infección se han hecho a través de esfuerzos de biomarcadores. (21-23)

De otro lado, se han hecho importantes avances en el desarrollo y validación de escalas que intentan predecir el riesgo bajo (<10%) de infección severa o complicaciones en pacientes con cáncer y neutropenia febril. (5) Una de las herramientas disponibles es el modelo validado de predicción de riesgo MASCC por sus siglas en inglés Multinational Association for Supportive Care in Cancer, el cual se basa en características fácilmente identificables al inicio de la neutropenia febril, tales como, en la historia del paciente, edad, escenario ambulatorio, estado clínico actual, y severidad de la enfermedad subyacente; el cual permite predecir complicaciones en pacientes con neutropenia febril, identificando como bajo riesgo a aquellos con una puntuación en la escala > 20 puntos. (24)

Aunque existen múltiples sustancias humorales que se elevan en pacientes con infecciones sistémicas, muy pocas son marcadores confiables de la presencia de esta condición, en su curso clínico, la respuesta a la terapia o el pronóstico. (21)

Los biomarcadores más estudiados para predecir la aparición de bacteriemias disponibles actualmente son la Proteína C reactiva (PCR), Interleucina (IL) – 8, Interleucina (IL) – 6 Procalcitonina (PCT) (25-27)

La procalcitonina es una proteína de 116 aminoácidos con un peso molecular de 13kDa, que fue descubierta en 1975 como una prohormona de la calcitonina producida por las células C de la glándula tiroides, regulada por el gen CALC-I (Cromosoma 11p 15.4). Esta prohormona es clivada intracelularmente por enzimas proteolíticas originando tres moléculas (calcitonina, calcitona y aminoprocaltionina)(28-32). La somatostatina y la vitamina D suprimen la liberación de calcitonina, mientras que los niveles elevados de calcio sérico, péptido relacionado con la calcitonina (CGRP), gastrina, glucagón, glucocorticoides y la acción de los receptores betaadrenérgicos estimulan la liberación de PCT a la circulación sanguínea (33).

Los niveles circulantes de PCT en sujetos sanos, están por debajo de los límites detectables. Desde 1993, cuando los niveles elevados se encontraron en pacientes con sepsis e infecciones bacterianas (34, 35), la PCT se ha convertido en un biomarcador importante en la detección y diagnóstico diferencial de estados inflamatorios, sepsis severa y choque séptico (26, 36-38).

En presencia de respuesta inflamatoria, la producción de la PCT es desencadenada por la presencia de endotoxinas, exotoxinas e interleucinas (FNT, IL 1, 2 y 6) que conllevan a procesos de fosforilación inhibiendo su proteólisis, debido a esto, no se incrementan los niveles séricos de calcitonina; esta producción ocurre principalmente en tejidos extratiroideos, tales como, las células parenquimatosas por activación de monocitos y macrófagos que se reclutan en el sitio de infección. También se ha descrito la expresión RNAm de calcitona, calcitonina, aminoprocaltionina y amilina en células neuroendocrinas de pulmón, páncreas e intestino (30, 31, 39).

La PCT se detecta en sangre a las 3-6 horas con un pico a las 8 horas y meseta de 24 a 30 horas, permaneciendo hasta durante 48-72 horas. En plasma y suero de personas sanas, la PCT es indetectable o detectable solamente a bajas concentraciones (< 0.1 ug/L), no es clara la vía de eliminación de la PCT; sin embargo, los estudios en pacientes con enfermedad renal crónica han demostrado un incremento en los niveles de PCT debido a otras condiciones como la desnutrición y estados inflamatorios crónicos, más que por alteración en su depuración (40, 41).

En condiciones de choque séptico o sepsis grave, la concentración sérica de PCT, puede llegar a aumentar hasta mil veces su valor, con respecto a sujetos sanos, y su incremento se correlaciona con la severidad y el pronóstico (42, 43). Se ha

establecido un punto de corte de 0.25 -0.5 ng/ml para pacientes severamente inmunocomprometidos (44-46).

Las fuentes más frecuentes de las infecciones el torrente sanguíneo se ha identificado en la cavidad oral, tracto gastrointestinal, genitourinario, respiratorio, heridas quirúrgicas, y los dispositivos intravasculares. (47)

Varios estudios han demostrado la exactitud diagnóstica superior de la procalcitonina en la sepsis, comparada con otros biomarcadores.(48) En un estudio Dae Yong y cols. Se tomó la PCT con valor de corte 0.5 ng/ml obteniendo una sensibilidad 60.5% y especificidad 82.3% con un área bajo la curva (AUC) de 0.748 (95% CI, 65.1 to 84.6%) comparada con la PCR que tuvo 65.5% (95% CI, 54.8- 76.1%). Estos hallazgos sugieren que la PCT es útil como marcador para el diagnóstico temprano para la detección de bacteriemia en NF en el departamento de urgencias, y tiene un mayor valor diagnóstico comparado con la PCR.(44)

Adicionalmente, la PCT ha demostrado tener un alto valor predictivo negativo para bacteriemia por Gram-negativos(49), pudiendo tener utilidad en el seguimiento de pacientes con neutropenia febril y como herramienta adicional al incluirse en escalas de predicción clínica, mientras esperamos el desarrollo de pruebas de diagnóstico más precisas, y rápidas como las basadas en la detección de ácido nucleico de los patógenos más comunes.

Debido a la heterogeneidad de los estudios, la Infectious Diseases Society of America IDSA con base en los datos actuales, no recomienda la medición de biomarcadores de inflamación como guía de terapia antibiótica. (1)

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio descriptivo, prospectivo.

5.2. HIPÓTESIS OPERATIVAS

En los pacientes adultos con neoplasias hematológicas y neutropenia febril de alto riesgo las variaciones en los niveles de procalcitonina no se relacionan con la documentación de infecciones bacterianas del torrente sanguíneo.

5.3. DEFINICIÓN DE SUJETOS DE ESTUDIO

Todos los pacientes hombres y mujeres mayores de 18 años con leucemias agudas y neutropenia febril de alto riesgo, hospitalizados en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Cancerología en un período de 24 meses, o hasta que se complete la muestra de 70 eventos de neutropenia febril postquimioterapia.

5.3.1 Criterios de inclusión

Todos los pacientes hombres y mujeres mayores de 18 años con leucemias agudas hospitalizados para aplicación de poliquimioterapia aplasante y neutropenia de alto riesgo, definida como neutropenia esperada por más de 7 días, conteo absoluto de neutrófilos inferior a $500/\mu\text{L}$, comorbilidades significativas, dolor abdominal, neumonía, hipotensión o cambios neurológicos, hospitalizados en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Cancerología. Los sujetos estuvieron dispuestos a dar su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio y fueron capaces de hacerlo. Se podía otorgar el consentimiento informado por escrito el representante legal de todo sujeto que no esté en capacidad de hacerlo por sí mismo.

5.3.2 Criterios de exclusión

Se excluyeron los siguientes grupos de pacientes:

- Que ingresaron remitidos de otra institución con neutropenia febril.
- Con infección por VIH/SIDA
- Que debían ser remitidos a otra institución por cualquier motivo pues no se podía realizar el seguimiento ni las tomas de muestras para PCT
- Que cursaran con neutropenia febril no relacionada a quimioterapia.
- Los que por sus comorbilidades, enfermedad de base refractariaal tratamiento, o por otras razones, el servicio tratante contraindicara tratamiento activo de su neoplasia.
- Con escala de ECOG 4 o 5.
- Gestantes.
- Enfermedad renal avanzada con depuración calculada de creatinina inferior a 30 mL/min
- Con procesos infecciosos en curso diagnosticados por clínica o por el laboratorio antes de la toma de la primera muestra de suero

5.4 DEFINICIÓN DE CASO

Para el presente estudio se utilizaron las definiciones más aceptadas a nivel global.

- Neutropenia: conteo absoluto de neutrófilos en sangre inferior a 500/ μ L.
- Neutropenia febril: paciente con neutropenia que presenta una temperatura aislada oral mayor o igual a 38.3°C o de 38°C que se mantiene por lo menos durante una (1) hora, y un conteo absoluto de neutrófilos (CAN) menor a 500/ μ L.
- Resolución de la fiebre: temperatura inferior a 37,6°C durante 48 horas o más.
- Los episodios febriles se clasificaron a las 72 horas así:
 - Infección documentada microbiológicamente con o sin bacteriemia.
 - Infección clínicamente documentada, superficial (mucositis, flebitis, celulitis) o profunda (sinusitis, infección del tracto respiratorio superior o inferior, neumonía, enterocolitis, mucositis grado 4, artritis séptica, osteomielitis, endocarditis, infección hepatoesplénica o intraabdominal, infección urinaria, endocarditis, meningitis, etc) (24) (Anexo No. 8)
 - Fiebre de origen desconocido cuando con la historia clínica, examen físico y pruebas de radiología y de laboratorio no se logra establecer un foco infeccioso.

5.5 JUSTIFICACIÓN DEL TAMAÑO DE MUESTRA

Para el cálculo del tamaño de muestra requerido para el componente analítico se tomaron dos escenarios:

1. Una diferencia de proporciones entre 80% de pacientes con bacteriemia con PCT elevada y 20% de pacientes con bacteriemia con PCT no elevada (inferior a 0.5 ng/mL), un poder del 80% y un nivel de significación del 5%.
2. Una diferencia de proporciones entre 92% de pacientes con PCT inferior a 0.5 ng/mL y curso no complicado y 8% de pacientes con PCT inferior a 0.5 ng/mL y curso complicado, un poder del 80% y un nivel de significación del 5%.

Dados estos escenarios el tamaño de muestra requerido más exigente fue de 17 eventos por grupo (para este caso se consideran eventos presencia de bacteriemia en el primer escenario y neutropenia de curso complicado en el segundo). Estos cálculos se efectuaron con el programa Epidat 3.1. Según estos cálculos, se necesitaban mínimo 17 episodios de bacteriemia, y teniendo en cuenta que los hemocultivos son positivos en aproximadamente el 30% de los casos, se estimó necesarios aproximadamente 57 casos de neutropenia febril para alcanzar un tamaño de muestra adecuado. Considerando un máximo de pérdida de seguimiento del 20% se propuso inicialmente recoger 70 episodios de neutropenia febril para el estudio, que según las estadísticas del Instituto Nacional de Cancerología se lograrían entre 12 a 18 meses.

Tabla 1. Tamaño de la Muestra

Población de estudio o Muestra	Años del proyecto			
	Metas			
	Años 1	Año 2	Año 3	Total
Instituto Nacional de Cancerología E.S.E.	46	24	0	70

5.6. DESCRIPCIÓN DE LAS INTERVENCIONES

5.6.1 Toma de muestra.

Se tomaron muestras de sangre en los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión mediante venopunción periférica o a través de catéter central en caso de tenerlo, al momento de documentar neutropenia (muestra basal), al momento de presentar fiebre con la toma de los primeros hemocultivos (2), a las 24 horas

(3) y a las 48 horas (4) de iniciado el cuadro febril. Las muestras 3 y 4 se tomaron entre las 7 de la mañana y la 1 de la tarde del día siguiente a la muestra precedente.

5.6.2 Explicación sobre el estudio y obtención del consentimiento informado por escrito.

La coordinadora operativa que se vinculó al proyecto y estaba debidamente cualificado(a), explicó el estudio al sujeto, respondió todas sus preguntas y obtuvo el consentimiento informado por escrito antes de realizar cualquier procedimiento relacionado con el estudio.

5.6.3 Recolección de datos.

Para recolectar los datos se utilizó el instrumento diseñado para tal fin, que estuvo disponible permanentemente en físico en la oficina de Infectología del INC, para que fuera aplicado por el auxiliar de investigación encargado de tomar la muestra del paciente que cumplió con los criterios de inclusión. Todo formato diligenciado fue revisado a más tardar el día siguiente por algún miembro del grupo de investigación.

5.6.4 Evaluación del estado funcional según la escala de ECOG.

El investigador y el auxiliar de investigación debidamente cualificada, evaluó el estado funcional del sujeto seleccionado para participar en el estudio mediante la escala de ECOG que se encontraba anotado en la historia de ingreso del paciente.

5.6.5 Evaluación de los criterios de inclusión y de exclusión

El investigador y la coordinadora operativa debidamente cualificada, evaluaron los criterios de inclusión y de exclusión a fin de confirmar si el sujeto era apto para participar en el estudio

5.6.6 Comprobación de la enfermedad neoplásica de base y de la neutropenia febril

El investigador o la coordinadora operativa debidamente cualificada y uno de los co-investigadores, obtuvieron la información acerca de la enfermedad hematológica de base y de la condición de la neutropenia febril. Esta información se buscó en la historia clínica del sujeto seleccionado a través del sistema SAP

(Software de Sistema, Aplicaciones y Productos a nivel empresarial utilizado actualmente en el Instituto Nacional de Cancerología como apoyo en el manejo de la información).

5.6.7 Repaso de los antecedentes.

Repaso de los medicamentos previos que haya tomado el sujeto y del período de reposo terapéutico de cada uno. Se revisó la historia farmacológica del paciente tanto ambulatoria como hospitalaria y se tomaron los datos de historia clínica consignados en el sistema SAP (Software de Sistema, Aplicaciones y Productos a nivel empresarial utilizado actualmente en el Instituto Nacional de Cancerología como apoyo en el manejo de la información).

5.6.8 Registro de los medicamentos concomitantes.

Se revisó en el sistema SAP la formulación de los medicamentos concomitantes, se preguntó a los pacientes adicionalmente acerca de otros medicamentos que no se encontraron consignados en la historia, y los datos se registraron en el formulario de cada sujeto que ingresó al estudio.

5.6.9. Registro de talla, peso corporal, conteo absoluto de neutrófilos, creatinina, ECOG.

Estos datos se tomaron del sistema SAP y se registraron en el formulario.

5.6.10 Variables.

Para el estudio se han definieron las siguientes variables:

Tabla 2. Variables del Estudio

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	NATURALEZA	MEDICIÓN
Edad	Años cumplidos al ingreso	Cuantitativa continua	Número entero, de dos cifras.
Sexo	Género al que pertenece	Cualitativa nominal	1. Masculino 2. Femenino
Compromiso neurológico	Somnolencia, estupor, coma, convulsiones relacionadas al episodio actual.	Cualitativa nominal	1. Sí 2. No

Tabla 2. (Continuación)

Compromiso ventilatorio	Compromiso ventilatorio durante la evolución del cuadro febril definido por cualquiera de estas: hipoxemia, desaturación, dificultad respiratoria, SDRA; requerimiento de soporte ventilatorio	Cualitativa nominal	1. Sí 2. No
Choque	Presión arterial media menor a 60 mmHg que no responde a manejo con cristaloides.	Cualitativa nominal	1. Sí 2. No
Choque séptico	Infección sospechada o documentada asociada a hipotensión arterial (presión arterial media inferior a 60 mmHg) que no responde al manejo con cristaloides o que requiere soporte inotrópico	Cualitativa nominal	1. Sí 2. No
Sepsis severa	Sepsis con disfunción de al menos un órgano, hipoperfusión o hipotensión.	Cualitativa nominal	1. Sí 2. No
Duración de la neutropenia en días	Días en los cuales el recuento absoluto de neutrófilos es inferior a 500/uL	Cuantitativa continua	Número entero, de dos cifras
Bacteriemia	Aislamiento de bacterias en cultivos de sangre según los protocolos establecidos y que el servicio tratante no considere contaminante	Cualitativa nominal	1. Sí GP____ GN____ 2. No
Procalcitonina en sangre	Nivel de PCT según estandarización del laboratorio	Cuantitativa continua	Número entero, de tres cifras.
Recuento absoluto de neutrófilos	Número total de neutrófilos por microlitro en sangre periférica reportado por el área de hematología del laboratorio clínico	Cuantitativa continua	Número entero, de tres cifras.

5.6.11. Muestras de sangre para determinar la concentración plasmática de PCT

Se extrajeron muestras de sangre venosa (aproximadamente 2 mL) para determinar la concentración plasmática de procalcitonina. Se podían tomar a través de la luz de un catéter venoso central si lo tenía, o por venopunción periférica.

5.6.11.1 Transporte y entrega.

El transporte de las muestras al laboratorio se realizó en una gradilla y una nevera a cargo de la coordinadora operativa. Se entregó a la persona responsable de procesar la muestra en el Laboratorio Clínico. Diligenciando el formato de entrega de muestra al laboratorio.

5.6.11.2 Análisis

- Separación de hemocomponentes.

Cuando la muestra era registrada en el laboratorio clínico del Instituto Nacional de Cancerología, se procedía a su procesamiento. La muestra de sangre total era dejada al reposo por 10 minutos mientras se formaba el coágulo, luego se realizaba su centrifugación a 3000 rpm durante otros 10 minutos, para separar las células del suero.

- Análisis concentración de procalcitonina.

El proceso analítico se realizó en el equipo Cobas e 601 Roche IEQL, por medio del test inmunológico in vitro para la determinación cuantitativa de la procalcitonina en plasma y sueros humanos, Elecsys® BRAHMS PCT. Los sueros se podían procesar en el tubo original, si el volumen de la muestra era suficiente, de lo contrario era necesario trasvasar proporcionado en el equipo.

El principio de la prueba se basa en un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia, con una técnica de sándwich con 18 minutos de duración. En el cual, 30 µL de la muestra actúa como antígeno, un anticuerpo biotinilado monoclonal específico anti-PCT y un anticuerpo específico monoclonal anti-PCT marcado con quelato de rutenio, formando el complejo sándwich en una primera fase de incubación, el cual se fija a la fase sólida al ser incorporadas a las partículas de estreptavidina. La reacción quimioluminiscente se da después de que la muestra es trasladada al electrodo por magnetismo y al eliminar los elementos no fijados con el reactivo procell. Al aplicar la corriente eléctrica definida se genera la emisión de luz que es medida con un fotomultiplicador.

Los resultados se obtienen mediante una curva de calibración generada por el sistema a partir de una calibración de dos puntos y una curva maestra incluida en el código de barras del reactivo. Esta prueba tiene un rango de medición de 0.02-100 ng/mL, y una sensibilidad funcional de 0.06 ng/mL. Se consideran valores normales los inferiores a 0.4 ng/mL.

- Conservación de las muestras.

Una vez corroborado el resultado de los análisis, el suero restante de las muestras fue trasvasado a crioviales debidamente marcados, para ser conservados en una temperatura de -70°C en el REVCO del Laboratorio Clínico durante el tiempo del desarrollo del proyecto y hasta su disposición final se almacenan en criocajas.

- Resultados del análisis.

Cuando el resultado de cada una de las pruebas estuvo listo, éste se anexó a la carpeta de los formatos de investigación de cada episodio. La coordinadora operativa diligenció el formato del recibido del resultado de la muestra y lo ingresó a la base de datos.

Los resultados fueron consignados en el formulario de cada paciente por el auxiliar de investigación contratado para tal fin y revisado por uno o más de los investigadores.

Uno de los investigadores del área clínica que no conocía al sujeto seleccionado como tampoco su evolución, fue quien interpretó y calificó el evento de neutropenia febril según los criterios descritos arriba.

6. CONDUCCIÓN DEL ESTUDIO

6.1. SITIO DE INVESTIGACIÓN.

Servicio de Hematología, del Instituto Nacional de Cancerología. Empresa social del Estado.

Laboratorio Clínico del Instituto Nacional de Cancerología, Empresa Social del Estado.

Oficina de Infectología del Instituto Nacional de Cancerología, Empresa Social del Estado.

Oficina de Epidemiología Clínica del Instituto Nacional de Cancerología, Empresa Social del Estado.

6.2. MANEJO DE SUSTANCIAS O ESPECÍMENES BIOLÓGICOS.

La toma de la muestra se hizo cumpliendo los protocolos institucionales de lavado de manos, uso de implementos de bioseguridad para el trabajador de la salud y aplicación del protocolo de asepsia en el sitio anatómico de la toma de la muestra de sangre.

Una vez tomada la muestra de sangre se llevó al laboratorio clínico del INC, para centrifugarla y procesarla por el personal calificado del laboratorio. Las muestras nunca salieron de las instalaciones del Instituto Nacional de Cancerología.

6.3. ARCHIVO DE DATOS Y SISTEMATIZACIÓN.

Se creó una base de datos en Excel que quedó en el computador de la oficina de Infectología del Instituto Nacional de Cancerología con los datos de los pacientes que ingresaron al estudio e igualmente quedaron archivados en físico en carpeta AZ tanto los formatos de consentimiento informado como los de seguimiento diligenciados por el investigador y el auxiliar de investigación.

6.4. SEGURIDAD.

La información clínica que se registró de los pacientes que aceptaron participar en el estudio, fue confidencial y sólo se utilizó para interpretar los resultados de las pruebas realizadas; por lo que se asignó un número consecutivo.

6.5. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

El estudio se realizó de acuerdo con las normas de Buenas Prácticas Clínicas (BPC). Se trató de un estudio descriptivo tipo cohorte prospectiva, en el que se tomaron en cuenta las consideraciones éticas universales del código de Nuremberg, el informe Belmont y la declaración de Helsinki para la investigación con seres humanos, y de la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud para la investigación clínica en Colombia. De acuerdo al artículo 11 de esta resolución, vigente en Colombia para investigaciones en seres humanos, este estudio conllevó un riesgo mínimo, por lo cual se solicitó autorización escrita para participar en el estudio y se firmó consentimiento informado que incluyó la justificación y objetivos de la investigación, los procedimientos a realizar, las molestias y posibles riesgos y los beneficios que pudieran obtenerse con los resultados de la investigación. Se aclaró explícitamente que la participación en el estudio no involucraba cambios en el cuidado y tratamiento integral estándar de estos pacientes. Se guardó la debida confidencialidad, y se veló porque los principios de respeto, beneficencia y justicia no se vieran comprometidos. En cualquier momento el sujeto del estudio pudo retirar su consentimiento para participar en el estudio sin que se crearan perjuicios en su cuidado y tratamiento. Además fue un estudio donde no hubo conflicto de intereses y se conservó el buen nombre de la institución.

Antes de que se llevara a cabo cualquier procedimiento relacionado con el estudio, se precisó entregar una descripción del estudio por escrito a cada posible sujeto, explicándole detalladamente el protocolo y si el sujeto concedía su autorización, se le solicitó firmar el consentimiento informado.

El documento que firmó el sujeto para otorgar su consentimiento informado estaba redactado en español y en los términos que el sujeto podía comprender.

El formulario de consentimiento firmado y fechado por el sujeto quedó en poder del investigador principal como parte de los registros del estudio.

El presente proyecto fue revisado y aprobado por los comités de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia y por el del Instituto Nacional de Cancerología, Empresa Social del Estado. Los formatos de consentimiento informado (Anexo 3) fueron aprobados por el CEI del INC. La aprobación del comité de ética e investigaciones se obtuvo por escrito y fue absolutamente indispensable antes de iniciar la ejecución del protocolo.

6.6. CONSIDERACIONES AMBIENTALES.

Los residuos biosanitarios generados de la toma y análisis de las muestras, fueron segregados y tratados de acuerdo a la normatividad vigente y en el sitio correspondiente, es decir, en el Laboratorio Clínico del Instituto Nacional de Cancerología.

6.7. CONFIDENCIALIDAD.

La confidencialidad del protocolo de investigación se hizo de acuerdo a las recomendaciones y normas que el Comité de ética de las instituciones participantes tuvo diseñadas para tal fin.

La información recolectada, el análisis de los datos y los resultados del estudio están bajo la custodia de la investigadora principal en el computador y en físico bajo llave en la Oficina de Infectología del Instituto Nacional de Cancerología. Igualmente el manejo que se le dio a la información fue única y exclusivamente con fines de publicación en una revista de interés científico y en congresos médicos.

6.8. ASEGURAMIENTO Y CONTROL DE CALIDAD.

Teniendo en cuenta que este proyecto de investigación fue realizado por un grupo de investigadores pertenecientes unos al INC, otros a la Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá y otros con vinculación con las dos instituciones, el aseguramiento y control de calidad del proyecto de investigación estuvieron cubiertos por el sistema de monitoria de investigación institucional del INC.

6.9. DESCRIPCIÓN DE ACTIVIDADES DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN.

Tabla 3. Descripción de actividades del proyecto

ACTIVIDAD		TIPO DE ACTIVIDAD
Actividades preparatorias		
1. Preparación del sitio de investigación	1.1 Evaluación de factibilidad financiera.	Indispensable
	1.2 Elaboración del plan de necesidades.	Indispensable
	1.3 Contratación y compra de equipamiento básico.	Indispensable
	1.4 Capacitación en BPC (Buenas prácticas clínicas) y monitoría.	Indispensable
	1.5 Preparación de manuales del proyecto.	Indispensable
	1.6 Preparación del archivo del investigador.	Indispensable
	1.7 Ajuste y aprobación de formatos e instrumentos.	Indispensable
	1.8 Autorización de centros colaboradores.	Indispensable
	1.9 Acta de inicio.	Indispensable
Gestión de contratación y compras	Solicitud de certificados de disponibilidad presupuestal (CDP).	Indispensable
	Contratación de RRHH.	Indispensable
	Compras y contratación de servicios.	Indispensable
	Seguimiento administrativo y financiero.	Indispensable
Desarrollo de procedimientos del proyecto		
Conducción del estudio	Presentación periódica de informes (de avance, seguridad, financieros, a patrocinadores, etc).	Indispensable
	Supervisión del trabajo operativo (reuniones de equipo de investigación u otras actividades).	Indispensable
Entrenamiento y pruebas piloto	Entrenamiento del equipo operativo.	Indispensable
	Ajustes a instrumentos o metodología.	Indispensable
Recolección de información	Aplicación de consentimiento informado.	Indispensable
	Programa clínico.	Indispensable
	Bases de datos.	Indispensable
	Toma e identificación de muestras biológicas.	Indispensable
	Transporte de muestras biológicas.	Indispensable
	Preparación de muestras biológicas.	Indispensable
	Almacenamiento y custodia de muestras biológicas.	Indispensable
	Procesamiento y análisis de muestras biológicas.	Indispensable
	Observación directa.	Indispensable
	Control de calidad de la información.	Indispensable
Reporte de eventos adversos.	Indispensable	

Tabla 3. (Continuación)

Sistematización de la información	Diseño de herramienta de sistematización de los datos.	Indispensable
	Carga de datos (alimentar las bases de datos o el registro de la información).	Indispensable
	Control de calidad del dato.	Indispensable
	Custodia y seguridad del dato.	Indispensable
Análisis de datos	Organización de datos para los análisis.	Indispensable
	Análisis de datos.	Indispensable
	Elaboración de las salidas del análisis (tablas, gráficos, esquemas, etc.).	Indispensable
Productos de la investigación		
Informe final	Informe final técnico.	Indispensable
	Informe final administrativo y financiero.	Indispensable
	Acta de cierre del proyecto.	Indispensable
Publicaciones en el proyecto	Publicación Revista Colombiana de Cancerología.	Indispensable
	Publicaciones en otros medios extra-institucionales.	Opcional

7. RESULTADOS

7.1 CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN GENERAL

Durante el 7 de Junio de 2013 y el 25 Julio de 2014 se analizaron 64 episodios de neutropenia febril inducida por quimioterapia con leucemias agudas del Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. que cumplieron los criterios de inclusión, los cuales fueron correspondieron a 43 pacientes; 38 episodios se presentaron en 26 pacientes mujeres y 26 episodios en 17 pacientes hombres, teniendo en cuenta lo anterior, un paciente pudo aportar más de un evento para el análisis; al generarse por esto una situación de no independencia, los métodos estadísticos se ajustaron a esta condición. El rango de edad de los pacientes estuvo comprendido entre los 18 y 56 años, con una mediana de 35.5 años.

Dentro del estado funcional clasificado por medio de la Escala ECOG, 11 correspondían a la categoría 0, 43 a categoría 1, 8 a la categoría 2 y 1 a la categoría 3.

Tabla 4. Características basales de la población total del estudio n = 64.

CARACTERÍSTICA		No. (%)
Tipo de neoplasia hematológica	Leucemia Linfoblástica aguda	40 (62.5)
	Leucemia Mieloide aguda	24 (37.5)
Fase de tratamiento de Quimioterapia	Consolidación	26 (40.6)
	Rescate	16 (26.6)
	Inducción	15 (23.4)
	Reinducción	7 (10.9)
Quimioterapia	HyperCVAD	28 (43.7)
	HIDAC	11 (17.1)
	7x3	7 (10.9)
	IDA FLAG	6 (9.3)
	5x3	3 (4.6)
	AME/R-HyperCVAD	2 (3.1)
	CALBG/ PETHEMA/POMP	1 (1.5)
ECOG	0-1	55 (85.9)
	2-3	9 (14.0)

Tabla 4. (Continuación)

Uso de G-CSF	Si	55 (85.9)
Comorbilidad	Hipertensión arterial	5 (7.8)
	DM2, obesidad, TVP y trombosis venosa cerebral	1 (1.5)

La neoplasia hematológica más frecuente fue la Leucemia Linfocítica Aguda, la mayoría de pacientes se encontraban recibiendo quimioterapia de consolidación con varios esquemas de quimioterapia, pero en mayor medida con HyperCVAD (Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorubicina y Dexametasona). La quimioterapia de rescate se encontró en un 26.6% de los episodios.

La presencia de comorbilidades estuvo liderada por la hipertensión arterial en 5 pacientes, seguida por diabetes mellitus tipo 2, obesidad mórbida, trombosis venosa profunda y trombosis venosa cerebral, en un paciente cada una.

Los diagnósticos infecciosos por localización anatómica más frecuentes el día del episodio de neutropenia febril fueron: desconocido (n=33), seguidos por tejidos blandos (n=9), hasta ese momento, sólo algunos de los aislamientos microbiológicos que se habían logrado identificar por hemocultivo, estaban registrados en la historia clínica, luego, en su mayoría, los episodios de neutropenia febril estaban categorizados como fiebre de origen desconocido. A continuación se describen de forma detallada.

Tabla 5. Diagnósticos por localización anatómica el día de neutropenia febril.

Variable	No. (%)
Desconocido	33 (51.5)
Tejidos blandos	9 (14)
Otra infección	7 (10.9)
Digestivo	5 (7.8)
Bacteriemia primaria	4 (6.2)
Respiratorio	3 (4.6)
Bacteriemia asociada a catéter	2 (3.1)
Urinario	1 (1.5)

7.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS EPISODIOS DE NEUTROPENIA FEBRIL CON BACTERIEMIA

La clasificación de los episodios a las 72 horas correspondió en su gran mayoría a la fiebre de origen desconocido, seguido por las infecciones microbiológicamente

documentadas, y finalmente, las infecciones clínicamente documentadas. Llama la atención que en 8/26 (30.7%) episodios clasificados en la categoría de FOD, la PCT se elevó por encima del punto de corte >0.5 ng/ml, tanto a las 24 como a las 48 horas de la neutropenia febril.

Tabla 6 Clasificación del episodio a las 72 horas de la NF.

Categoría	No. (%)
Fiebre de origen desconocido	26 (40.6)
Infecciones microbiológicamente documentadas	20 (31.2)
17 bacteriemias	
1 fungemia	
2 infecciones de vía urinaria	
Infecciones clínicamente documentadas	18 (28.1)

Se identificaron un total de 18 (28.1%) aislamientos microbiológicos por hemocultivos, 17 de ellos fueron bacteriemias y una fungemia; 11 (64.7%) fueron por gérmenes Gram negativos y 6 por gérmenes Gram positivos, 3 bacteriemias fueron mixtas, exclusivamente por Gram negativos. Nueve episodios de bacteriemia por Gram negativos presentaron una elevación de la PCT por encima del punto de corte > 0.5 ng/ml.

Tabla 7. Aislamientos microbiológicos a partir de hemocultivos – Bacteriemias monomicrobianas.

Monomicrobianas	No (%)
Gram Negativos	
<i>Escherichia coli</i>	4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	1
Total	8 (47)
Gram positivos	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1
<i>Streptococcus constellatus</i>	1
<i>Micrococcus luteus</i>	1
Total	6 (35,2)

Tabla 8. Aislamientos microbiológicos a partir de hemocultivos – Bacteriemias polimicrobianas

Polimicrobianas	
Microorganismos	No (%)
<i>E. coli/K. pneumoniae</i>	2
<i>E. coli/P. aeruginosa</i>	1
Total	3(17,6)

De los 17 episodios de bacteriemia, 12 (52.9%) ocurrieron en mujeres, con una mediana de edad de 41 años y un rango entre 18 y 56 años, 88.2% y recibían como parte de su tratamiento con G –SFC. El tiempo promedio de aislamiento por hemocultivo fue de 15.1 horas.

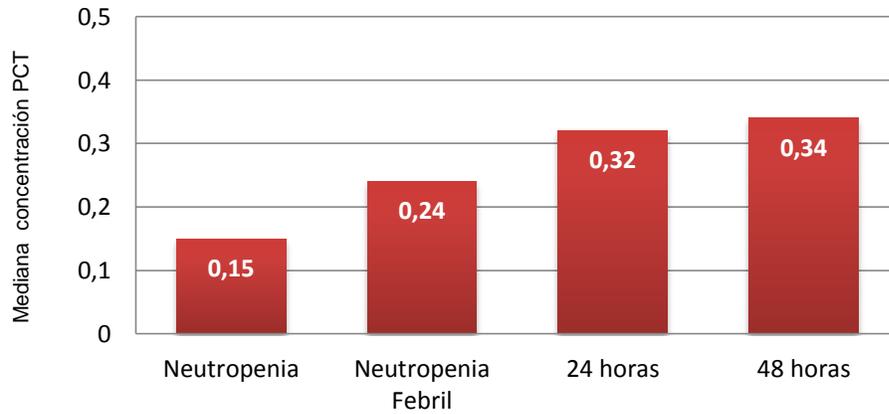
Dentro de este mismo grupo, 12/17 (70.5%) de las neoplasias hematológicas eran LLA, 6 (35.2%) en terapia de inducción, 6 (35.2%) en terapia de rescate y 5 (29.4%) en terapia de consolidación.

La medición de la PCT según el punto de corte ≥ 0.5 ng/ml se halló tanto en los episodios con y sin bacteriemia, para éste segundo grupo se encontró positiva en 16/47 (34%) y 14/47 (29.7%) de los episodios de neutropenia febril las 24 y 48 horas, respectivamente.

7.3 DESCRIPCIÓN DE LOS NIVELES DE PROCALCITONINA

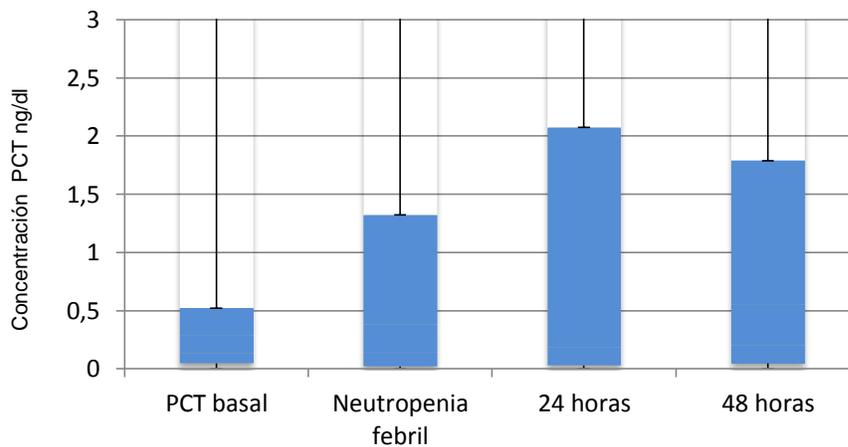
Las medianas de las concentraciones de PCT en pacientes adultos con neoplasias hematológicas y neutropenia inducida por quimioterapia presentaron una elevación significativa a las 24 y 48 horas del episodio de neutropenia febril, con respecto a la basal y del día 0, pero sin sobrepasar el punto de corte de 0.5 ng/ml.

Figura 1. Concentraciones de Procalcitonina durante Episodio de Neutropenia



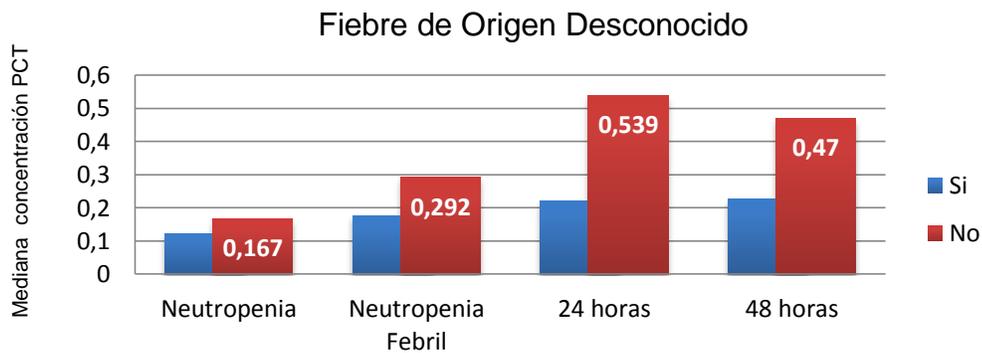
Al momento del diagnóstico de neutropenia tuvieron una mediana de 0.15 ng/ml con un rango de 0.48 -2.67 ng/ml), al presentar fiebre una mediana de 0.24 ng/ml con un rango entre 0.02 hasta 45.6 ng/ml. Y siguiendo la secuencia temporal, las concentraciones de PCT, a las 24 horas de iniciado el episodio febril, tuvieron una mediana de 0.32 ng/ml y un rango entre 0.03 hasta 20.9 ng/ml y a las 48 horas de iniciado el episodio febril presentaron una mediana de 0.34 ng/ml con un rango entre 0.04 hasta 10.9 ng/ml (Ilustración 2).

Figura 2. Diagrama de cajas y bigotes de la distribución de la PCT basal, día 0, 24 y 48hrs del episodio de neutropenia febril.



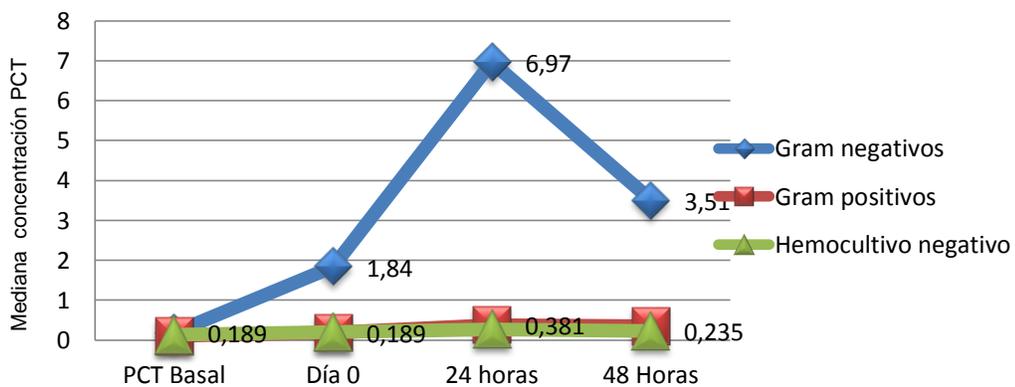
Al comparar las medianas de las concentraciones de la PCT según la clasificación el episodio de neutropenia febril, se encontró una mayor elevación estadísticamente significativa entre los grupos infección clínica-microbiológicamente documentada Vs. FOD, específicamente para las mediciones de PCT del día de neutropenia Febril ($p = 0.0459$), y en 24 horas posterior al episodio de NF ($p = 0.0490$) (prueba de suma de rangos con signo) (Ilustración 3)

Figura 3. Comparación de PCT según categoría del episodio de neutropenia febril



Al analizar esta diferencia de las medianas de concentraciones de PCT por subgrupos según el resultado del hemocultivo se halló un incremento mucho más elevado en las bacteriemias por gérmenes Gram negativos, con una diferencia estadísticamente significativa para los niveles de PCT en el día del episodio de neutropenia febril ($p 0.01$), a las 24 ($p 0.01$) y 48 horas del mismo ($p 0.03$). (Ilustración 4).

Figura 4. Niveles de PCT por hallazgo en hemocultivo n=64



7.4 COMPARACION LOS NIVELES DE PROCALCITONINA EN PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL DE CURSO COMPLICADO

En la población de estudio, durante el período de seguimiento a los episodios de neutropenia, se registraron pocas complicaciones, solo se encontraron dos pacientes con neutropenia febril de curso complicado (definida como el desarrollo de sepsis severa, choque séptico, falla multiorgánica, fiebre por más de 7 días continuos o muerte por cualquier causa), uno con sepsis severa y otro con falla multiorgánica, y no se encontraron muertes durante el período de seguimiento del estudio.

Los valores de procalcitonina en el único paciente que aparece con sepsis severa, se describen a continuación:

PCT basal	PCT día 0	PCT 24 h	PCT 48h
0.207	0.203	0.303	0.714

Se trató de un hombre de 56 años con LLA que recibió quimioterapia con esquema de consolidación con HyperCVAD quien presentó un foco infeccioso en tejidos blandos sin aislamiento microbiológico.

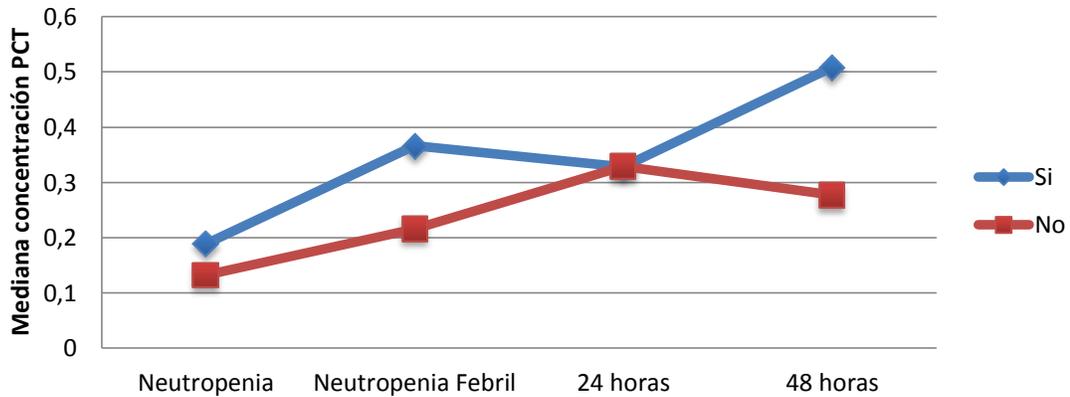
Estos son los valores del paciente que tuvo falla multiorgánica:

PCT basal	PCT día 0	PCT 24 h	PCT 48h
2.67	1.84	0.956	0.498

Al igual que en el caso anterior, también se trató de un hombre pero esta vez de 51 años con LMA de novo que recibió quimioterapia con esquema de inducción con 7x3, presentó un foco infeccioso en tejidos blandos con bacteriemia por *E. cloacae*.

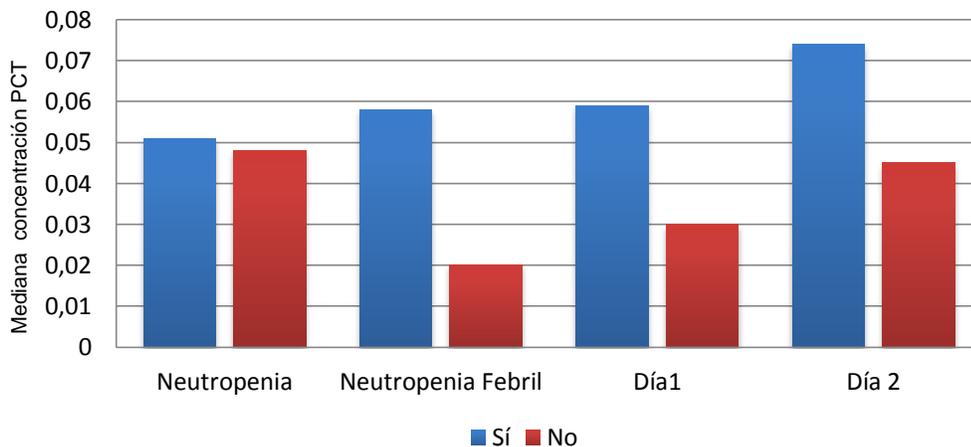
Por otra parte, las diferencias en las medianas de la concentración de PCT según la duración de la fiebre mayor a 7 días, no fueron estadísticamente significativas ($p > 0.05$, Figura 5).

Figura 5. Comparación de la cinética de la PCT entre con la duración de la neutropenia febril – Fiebre mayor a 7 días



Al comparar los niveles de procalcitonina en los pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia febril de alto riesgo en quienes se demuestra un foco infeccioso, ya sea, por manifestaciones clínicas, estudios radiológicos o microbiológicos, se encontraron diferencias significativas en las medianas (Prueba de rangos con signo) de los niveles de PCT al día 0 de la neutropenia febril ($p = 0.0313$), PCT a las 24 horas: ($p = 0.02$) y PCT a las 48 horas del episodio de neutropenia febril ($p = 0.0410$), (Figura 6).

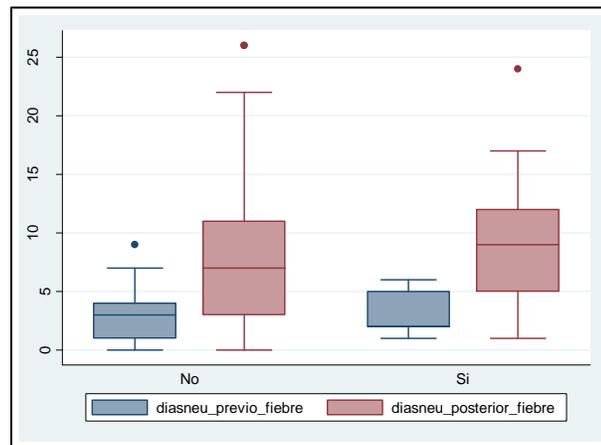
Figura 6. Cinética de la PCT al compararla con presencia de un diagnóstico infeccioso durante el episodio de la NF



En cuanto a la duración de la neutropenia febril de alto riesgo, las diferencias entre las medianas de las concentraciones de PCT de los dos grupos (con bacteriemia y

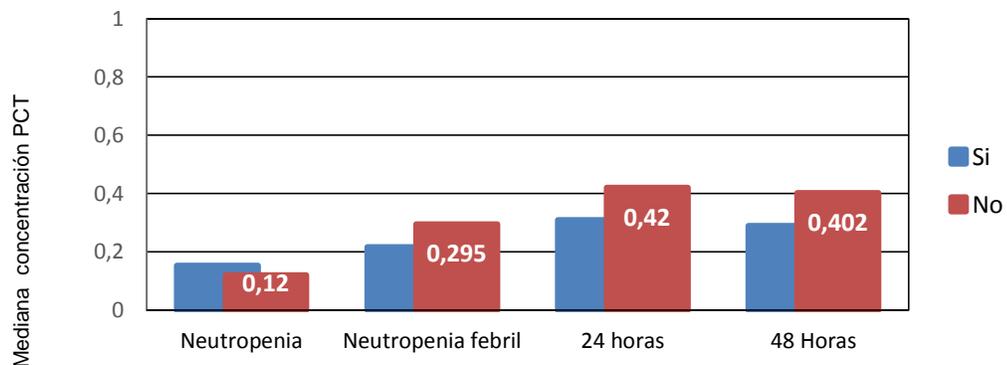
sin bacteriemia), no fueron estadísticamente significativas (Prueba de rangos con signo, ilustración 7).

Figura 7. Diagrama de cajas y bigotes de duración de la neutropenia febril de alto riesgo entre pacientes con la documentación de bacteriemia



Las medianas de las concentraciones de PCT con respecto a la utilización de Pegfilgastrin (G-CSF), no tuvieron diferencias estadísticamente significativas. Prueba de suma de rangos ($p > 0,05$) (Figura 8).

Figura 8. Comparación de PCT según Intervención – Pegfilgastrin



7.5 EXACTITUD DIAGNÓSTICA DE LA PCT PARA BACTERIEMIA EN NF

El rendimiento operativo de la procalcitonina en la identificación de bacteriemia en los pacientes con neutropenia febril pos quimioterapia de leucemias agudas fue muy variable.

Con el punto de corte de 0.5 ng/ml, la sensibilidad y la especificidad 70.5% (IC 64.5- 75.7%) y 65.9% (63.5-68.45), respectivamente, con un LR+ de 2.07 y LR- de 0.45, por lo que se decidió evaluar un mejor punto de corte mediante el análisis del AUC ROC.

Para la procalcitonina basal se estableció un punto de corte ≥ 0.15 ng/ml dando una sensibilidad de 70.59%, especificidad de 61.7%, con un LR (+) de 1.84 y LR (-) de 0.47 con un AUC de 0.641 DS +/- 0.0736 (95% IC 0.49-0.78).

Figura 9. Curva ROC para la PCT basal

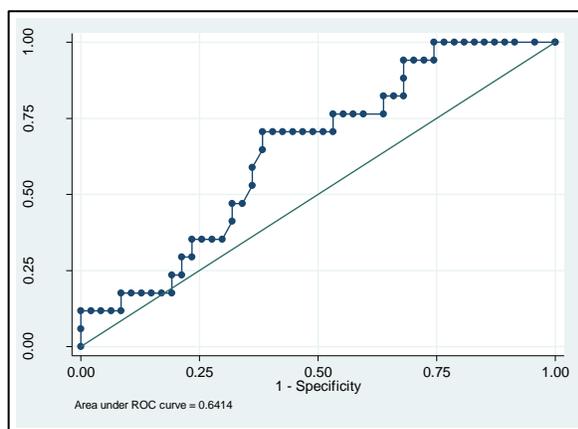
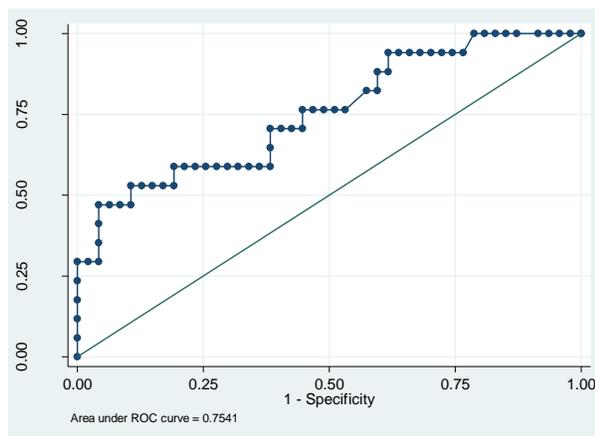


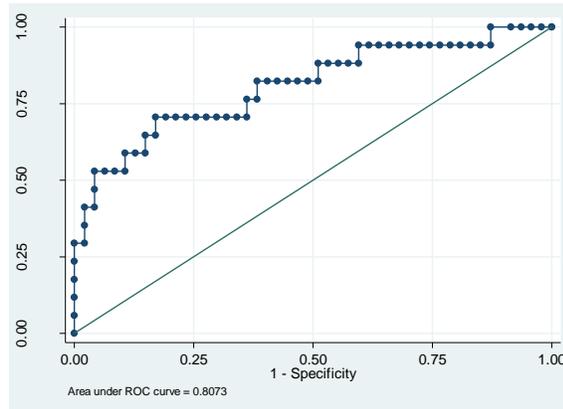
Figura 10. Curva ROC para la PCT del día de la NF



El mejor rendimiento operativo para los niveles de procalcitonina del día 0 se obtuvo con un punto de corte ≥ 0.28 ng/ml con una sensibilidad de 70.59%,

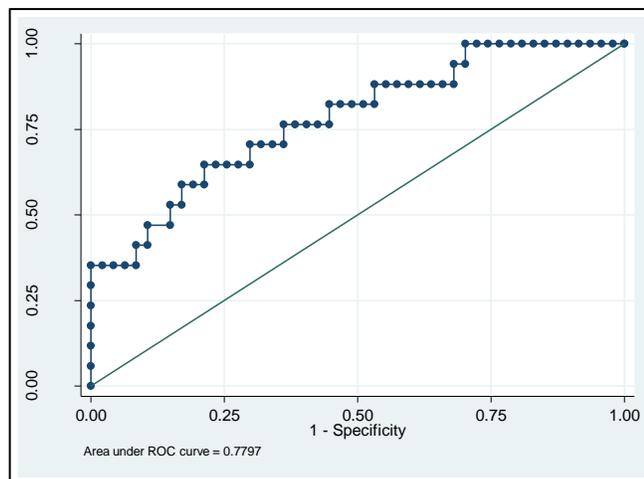
especificidad de 61.7%, LR (+) 1.84 y LR (-) 0.47, similares a los de la PCT basal pero con un AUC 0.7451 DS +/- 0.0736 (95% IC 0.61-0.89).

Figura 11. Curva ROC para la PCT a las 24 horas de la NF



En cambio, el nivel de corte de PCT que mejor rendimiento operativo entregó fue a las 24 horas posterior al episodio de neutropenia febril, correspondiente a un valor ≥ 0.329 ng/ml con una sensibilidad de 82.35% y especificidad de 61.7%, LR (+) 2.15 y LR (-) 0.28, AUC ROC 0.8073 DS +/- 0.068 (95% IC 0.673-0.940).

Figura 12. Curva ROC para la PCT a las 48 horas de la NF



El punto de corte de PCT a las 48 horas con mejor rendimiento fue ≥ 0.424 ng/ml con una sensibilidad de 76.4% y especificidad de 63.83%, LR (+) 2.11 y LR (-) 0.36, AUC ROC 0.779 DS +/- 0.066 (95% IC 0.64-0.91).

Adicionalmente, se realizaron análisis del rendimiento operativo para cada grupo de bacterias, es decir, tanto para Gram positivos como para Gram negativos.

7.5.1 Rendimiento operativo de la PCT en bacteriemia por Gram positivos

Los rendimientos operativos de la procalcitonina para bacteriemia por Gram positivos no mostraron utilidad clínicamente significativa, se obtuvo con un AUC de 0.43 DS 0.09 (95% IC 0.24- 0.62) para la medición de PCT basal, AUC 0.45 DS 0.108 (IC 95% 0.24-0.66) para el día de la neutropenia febril, AUC 0.51 SD 0.12 (95%IC 0.28-0.75) para el día 1 y AUC 0.53 SD 0.09 (95%IC 0.34-0.72) el día 2 posterior a la neutropenia febril. Se podría decir que el azar sería una mejor opción.

Figura 13. Curva ROC para la PCT basal en bacteriemia por Gram positivos

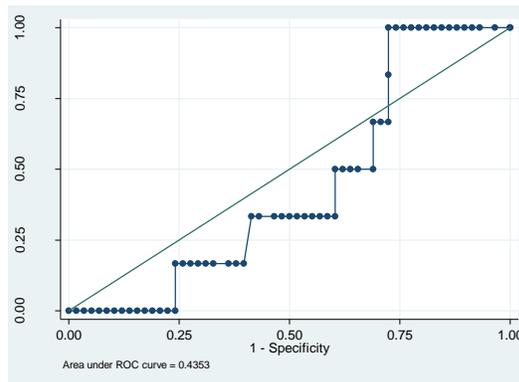


Figura 14. Curva ROC para la PCT el día de NF en bacteriemia por Gram positivos

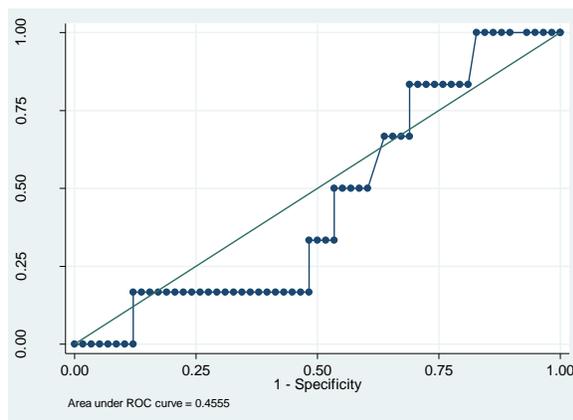


Figura 15. Curva ROC de la PCT al día 1 de NF en bacteriemia por Gram positivos

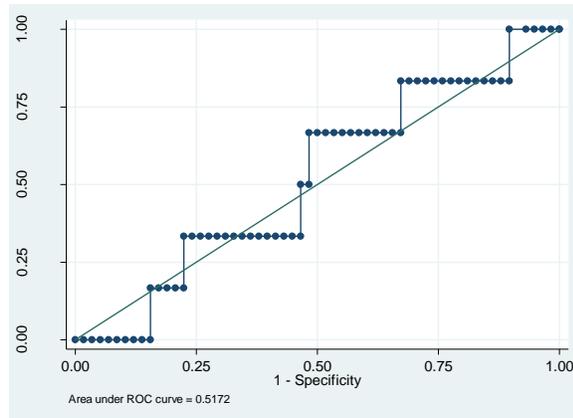
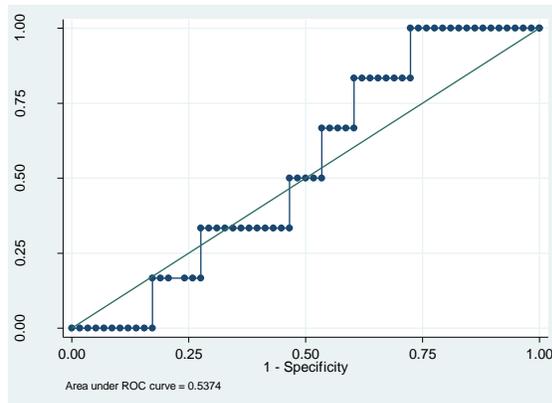


Figura 16. Curva ROC de la PCT al día 2 de NF en bacteriemia por Gram positivos



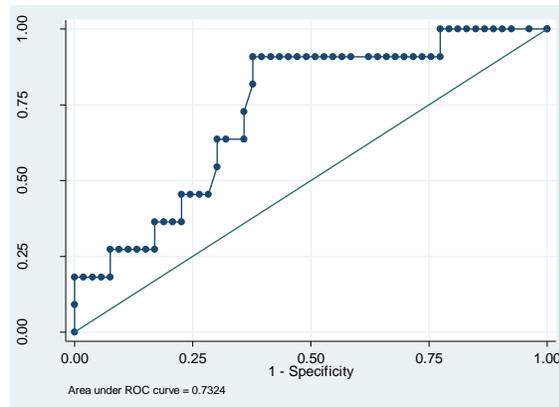
7.5.2 Rendimiento operativo de la PCT en bacteriemia por Gram negativas

A diferencia del rendimiento operativo de la PCT para bacteriemia por Gram positivos, este mejoró con cada momento de la medición de la concentración de PCT en las bacteriemias por Gram negativas.

Con el punto de corte ≥ 0.5 ng/ml, la sensibilidad y la especificidad fue de 90.9% (IC 69.3- 100%) y 66.4% (52.3-79.3%), respectivamente, con un LR+ de 2.68 y LR- 0.14, VPN 97.2% y VPP 35.7%.

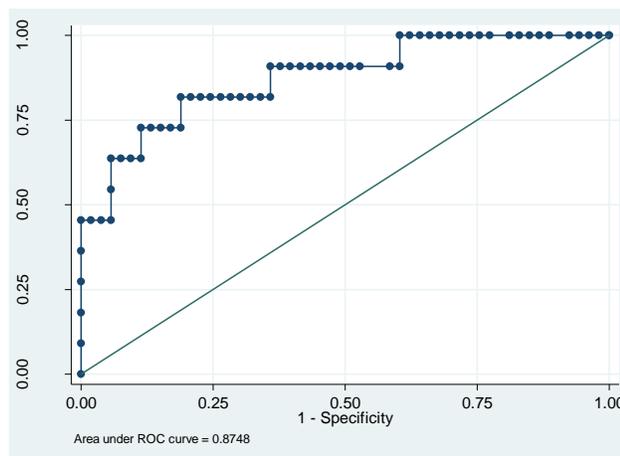
Se obtuvo con un AUC de 0.7324 DS 0.07 (95% IC 0.58- 0.88) para la medición de PCT basal, con un punto de corte ≥ 0.156 ng/ml para una sensibilidad de 90.91% y especificidad de 62.6%, LR 2.04 y LR - 0.14.

Figura 17. Curva ROC de la PCT basal en bacteriemia por Gram negativos



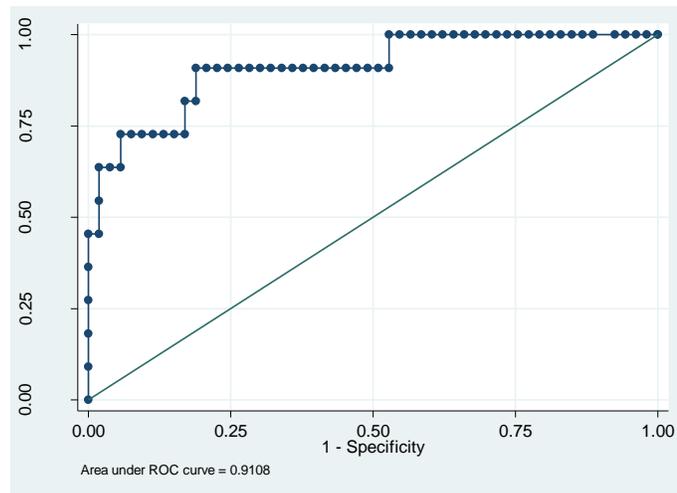
El día de la neutropenia febril, el AUC fue a 0.8748 DS 0.06 (IC 95% 0.75-.0.99) y con un punto de corte ≥ 0.289 ng/ml con una sensibilidad de 90.91% y especificidad de 64.15% LR+ 2.53 y LR- 0.14.

Figura 18. Curva ROC de la PCT el día de la NF en bacteriemia por Gram negativos



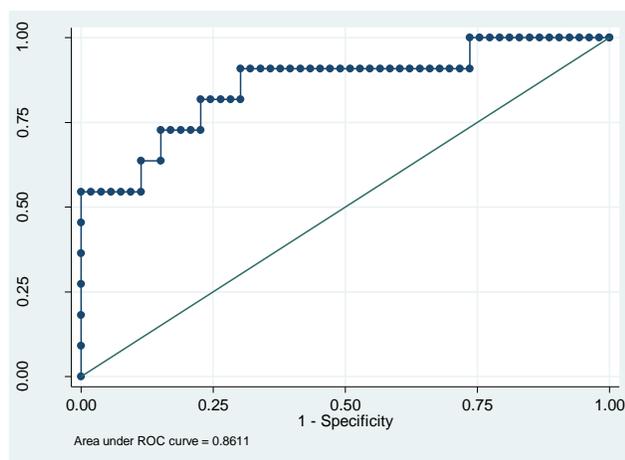
A las 24 horas de la neutropenia febril, el AUC aumentó logrando su punto más alto a 0.9108 DS 0.05 (IC 95% 0.81-1.00) y con un punto de corte ≥ 0.956 ng/ml con una sensibilidad de 90.91% y especificidad de 81.13% con un LR+ 4.18 y LR- 0.11.

Figura 19. Curva ROC de la PCT el día 1 de la NF en bacteriemia por Gram negativos



Posteriormente, decrece levemente a las 48 horas del episodio de neutropenia febril con un AUC 0.8611 DS 0.07 (95% IC 0.72-0.99) en un punto de corte ≥ 0.735 mg/ml con sensibilidad y especificidad de 81.82 y 77.36%. LR + 3.6 y LR - 0.23.

Figura 20. Curva ROC de la PCT el día 2 de la NF en bacteriemia por Gram negativos



8. DISCUSIÓN

La neutropenia febril es considerada una de las emergencias oncológicas más importantes, dado sus posibles desenlaces adversos, y por ende requiere un rápido y pronto diagnóstico para poder modificar el impacto en la morbimortalidad (1). Teniendo en cuenta que hasta en el 30% de los pacientes, la fiebre puede ser un síntoma que manifiesta un proceso infeccioso, es necesario disponer de una prueba diagnóstica temprana que permita predecir bacteriemia en los episodios de neutropenia febril postquimioterapia aplasante de leucemias agudas, la cual podría ser una herramienta de gran utilidad para orientar a los clínicos sobre la etiología infecciosa de la fiebre.

La limitación en el diagnóstico de procesos infecciosos de etiología bacteriana en la neutropenia febril posquimioterapia, ha conllevado al desarrollo de marcadores inflamatorios potencial para mejorar la exactitud de la estratificación del riesgo de infección en los pacientes con neutropenia febril (21, 50), dentro de estos biomarcadores se conoce la utilidad de la PCT (51). Varios estudios previos han demostrado la fuerte asociación entre la elevación de la PCT con infección bacteriana en pacientes con NFP (49, 52). En individuos sanos los niveles de PCT pueden llegar a ser indetectables, pero se incrementan en la medida en que la gravedad de la respuesta inflamatoria a la infección, progresa (42).

La incidencia de bacteriemia en este estudio fue de 26.5%, similar a la reportada en la literatura (49, 53), se logró llegar a la meta de la muestra planeada. Dentro de las fortalezas de este estudio encontramos que, se logró recolectar la muestra propuesta de 17 bacteriemias, y aunque se revisaron 70 episodios de neutropenia febril, sólo 64 cumplían los criterios de inclusión, se obtuvo una medición de la cinética de la PCT en todos los episodios de neutropenia febril de una forma temprana y sistemática. Se mantuvo una muestra homogénea, es decir, sólo se incluyeron pacientes con leucemias agudas, población que presenta mayor grado de inmunosupresión, y por ende, mayor riesgo de sepsis y peor pronóstico en comparación con los tumores sólidos (54). Se realizó un seguimiento secuencial y prospectivo durante la fase de ejecución del estudio.

Los niveles de las medianas de concentración de PCT presentaron una elevación sin sobrepasar el punto de corte ≥ 0.5 ng/ml, dicha elevación no tuvo una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la duración de la fiebre, uso de G-SFC, pero sí con el hallazgo de un diagnóstico infeccioso cuando se comparó con la categoría de fiebre de origen desconocido. La elevación de mediana de concentración de PCT fue mayor en las bacteriemias por Gram negativos de una manera estadísticamente significativa, para el día del episodio

de neutropenia febril y a las 24 y 48 horas posterior a este. Aunque por el contrario, De Bont et al. aislaron concentraciones séricas de PCT similares, tanto en pacientes con bacteriemia como sin ella en un estudio con 66 pacientes que padecían neutropenia febril postquimioterapia, haciendo la salvedad que la medición de la concentración sérica de PCT, sólo se realizó al inicio de la fiebre (55).

La cinética de la procalcitonina en pacientes que recibieron factor estimulante de colonias granulocíticas y la presencia de bacteriemia en pacientes con neutropenia febril postquimioterapia no tuvieron una diferencia estadísticamente significativa con respecto a los que no lo recibieron, este hallazgo está en concordancia con un estudio previo de C Prat. et. al., aunque éste solo hace mención a la diferencia no significativa al inicio de la fiebre (56).

No se presentó ninguna muerte en la población de estudio durante el período de seguimiento a pesar de incluirse pacientes con neutropenia del alto riesgo. Sólo se presentó una falla multiorgánica que requirió ingreso a la unidad de cuidado intensivo y otro episodio con sepsis severa.

La PCT demostró ser un marcador útil para predecir bacteriemia por Gram negativos, la curva ROC evidenció una sensibilidad y especificidad mayor a la reportada en otros estudios (49, 57). Se adoptó los valores de PCT sérica ≥ 0.95 ng/ml como un punto de corte para discriminar la presencia de bacteriemia por Gram negativos a las 24 horas del episodio de neutropenia febril debido al rendimiento operativo observado en este período de tiempo.

Dentro de las limitaciones de este estudio están, que fue desarrollado en un único centro oncológico, la mayoría de las leucemias incluidas fueron leucemias linfoblásticas agudas, hecho que puede corresponder a un sesgo, por la gran cantidad de pacientes referidos al Instituto Nacional de Cancerología con este diagnóstico oncológico, y no se evaluaron otro tipo de biomarcadores.

9. INFORMACIÓN ADICIONAL

Los autores declaran no tener conflicto de intereses, y agradecen la asesoría brindada por los profesionales del Grupo de Epidemiología Clínica y Monitorias de Investigación del INC, especialmente a la Bacterióloga Lina Martínez, pues gracias a su participación se realizó el control de calidad y verificación de la información recolectada y el cumplimiento de las buenas prácticas clínicas.

10. PRESUPUESTO Y FINANCIACIÓN

Tabla 9 Presupuesto total de la propuesta por fuentes de financiación (en miles de \$)

Rubros	Fuentes		Total
	INC	UN	
Personal	38.083.		38.083.
Equipos	0.		0.
Software	0.		0.
Materiales	9.382		9.382
Salidas de campo	0.	376	376
Material bibliográfico	1.500.		1.500.
Publicaciones y patentes	3.000.		3.000.
Servicios técnicos	0.		0.
Viajes	0.		0.
Construcciones	No financiable		0.
Mantenimiento	No financiable		0.
Administración	No financiable		0.
TOTAL	52.330		52.330

Tabla 10 Concepto presupuestal talento humano (en miles de \$)

Investigador/ Experto/ Auxiliar	Formación académica	Función dentro del proyecto	Dedicación (horas por semana)	Recursos			Total
				INC	Contrapartida		
					U. Nacional	Otras fuentes*	
Sonia Isabel Cuervo	MD especialista	Directora	2	5.100	12.510		17.610
Ricardo Sánchez	MD especialista	Coinvestigador	0,5	1.250	3.750		5.000
Julio César Gómez	MD especialista	Coinvestigador	1	2.551			2.551
Carlos Bermúdez	MD especialista	Coinvestigador	0,5	3.750			3.750
Diego Bonilla	Estudiante postgrado Infectología	Coinvestigador	2	0	3.000		3.000
Jaime Valdés Céspedes	Estudiante de postgrado de Medicina Interna	Coinvestigador	2	0	3.000		3.000
Elizabeth Rodríguez	Profesional Universitaria	Coinvestigador	1	3.750			3.750
TOTAL				16.401	22.260		38.661

Tabla 11. Descripción y cuantificación de los equipos de uso propio (en miles de pesos)

Equipo	Valor (contrapartida)
TOTAL	0.

Tabla 12. Valoración de salidas de campo (en miles de pesos) - Universidad Nacional.

Ítem	Costo unitario	Cantidad	Total
Presentación en Congreso Académico Nivel Nacional	376	1	376
TOTAL	376	1	376

Tabla 13. Materiales y suministros (en miles de pesos) – Instituto Nacional de Cancerología.

Materiales	Justificación	Valor
Reactivos de laboratorio	Realización de pruebas diagnósticas	8.400.
TOTAL		8.400.

Tabla 14. Bibliografía (en miles de pesos)

Ítem	Justificación	Valor
Acceso a referencias bibliográficas no disponibles en la base de datos de la Universidad Nacional ni del INC.	Compra de artículos no disponibles de manera gratuita y de interés para la discusión de los resultados	3.000.
Traducción al inglés de los resultados para la publicación internacional.	Publicación de los resultados del estudio en revista internacional	1.500.
TOTAL		4.500.

Tabla 15. Servicios técnicos (en miles de pesos)

Tipo de servicio	Justificación	Valor
-------------------------	----------------------	--------------

Coordinadora Operativa (Bacterióloga)	Reclutamiento de pacientes, toma recolección y transporte de las muestras de suero de los pacientes desde el INC hasta el Laboratorio de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá, diligenciamiento del formulario de recolección de datos y población de la base de datos	11.200.
TOTAL		11.200.

Tabla 16 Concepto presupuestal Materiales y suministros (en miles de \$)

Reactivo	Cantidad	Valor unitario	Valor total
Prueba de procalcitonina (incluye el costo de prueba realizada en el laboratorio y el tubo para su transporte)	Cuatro pruebas por evento, en total 280 pruebas.	30,000	8'400,000
Venojet	280.	2,300.	644,000.
Pañito con alcohol	280.	13.000/Paquetex100.	39,000.
Guantes desechables	280 pares.	11.000/Cajax100.	33,000.
Bata desechable	70.	3,600.	252,000.
Tapabocas	70.	200.	14,000.
TOTAL			9'382,000.

11. CONCLUSIONES

La neutropenia febril es una complicación seria y común de la quimioterapia aplasante, y la infección del torrente sanguíneo, especialmente por bacilos Gram negativos es común en este grupo de pacientes, lo que puede aumentar la morbimortalidad.

Los biomarcadores inflamatorios pueden ayudar a predecir cuáles pacientes con neutropenia febril desarrollarán bacteriemia, entre los cuales la PCT ha sido el objetivo de múltiples estudios en pacientes con cáncer pero muy pocos en pacientes con malignidades hematológicas. La ausencia de definiciones estandarizadas, el pequeño número de pacientes incluidos en algunos estudios y la heterogeneidad de las poblaciones incluidas en los mismos, limitan la utilidad de la prueba diagnóstica en un escenario específico.

En este estudio las concentraciones séricas de la PCT, en pacientes con leucemias agudas en diferentes estados de la enfermedad fueron significativamente más elevadas en las bacteriemias por Gram negativos, en comparación bacteriemias de otras etiología y en el grupo de pacientes con los hemocultivos negativos.

Las características operativas de la procalcitonina como biomarcador en relación con la identificación de bacteriemia en general, fueron muy irregulares, al igual que para la discriminación de bacteriemia por gérmenes Gram positivos, pero el rendimiento de la prueba, para la detección de bacteriemia por Gram negativos en los pacientes con neutropenia febril inducida por quimioterapia, mejoró las características operativas de la prueba, especialmente, a las 24 horas del episodio de neutropenia febril. El nivel de corte de mayor rendimiento diagnóstico que se obtuvo con la medición de los niveles de procalcitonina en los escenarios de bacteriemia por Gram negativos con neutropenia febril inducida por quimioterapia en las leucemias agudas fue ≥ 0.95 ng/ml tomado a las 24 horas del episodio de neutropenia febril, una sensibilidad de 90.91% y especificidad de 81.13% con un LR+ 4.18 y LR- 0.11.

Teniendo en cuenta las características operativas de la PCT, no sería recomendable su utilización como único método de diagnóstico de bacteriemia en pacientes con leucemias agudas y neutropenia febril postquimioterapia, pero un resultado negativo puede ser útil para determinar ausencia de bacteriemia por Gram negativos.

12. ANEXOS

Anexo A. Formulario de recolección de datos

Universidad Nacional de Colombia. Instituto Nacional de Cancerología E.S.E.

Niveles de procalcitonina y su relación con la documentación de bacteriemia en pacientes adultos con neoplasias hematológicas y neutropenia febril de alto riesgo inducida por quimioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología.

I. DATOS DE IDENTIFICACIÓN

Número de Historia Clínica: _____ Edad: ____ años Sexo: M____ F____
Fecha de ingreso: DD____ MM____ AA_____
Fecha de neutropenia: DD____ MM____ AA_____
Fecha de diagnóstico de neutropenia febril: DD____ MM____ AA_____
Fecha de resolución de la fiebre (más de 48 horas con temperatura inferior a 37.5°
C): DD____ MM____ AA_____
Fecha de resolución de neutropenia (conteo absoluto de neutrófilos superior a
500/uL): DD____ MM____ AA_____
Fecha egreso: DD____ MM____ AA_____

II. VARIABLES CLÍNICAS Y PARACLÍNICAS AL MOMENTO DE PRESENTAR FIEBRE.

1. FC: <60 ____ 61-99: ____ >100: ____
2. FR: <20 ____ >20 ____
3. TAM: <65 ____ >65 ____
4. T (°C): 38-39 ____ >39 ____
5. Saturación por oximetría (FiO2 21%): <88% ____ >89% ____
6. Glasgow <8 ____ 9-12 ____ >13 ____
7. Diagnóstico topográfico infeccioso presuntivo (por anamnesis y examen físico):
 - a. Respiratorio ____
 - b. Digestivo ____
 - c. Urinario ____
 - d. Asociado a catéter central o periférico ____
 - e. SNC ____
 - f. Tejidos blandos ____
 - g. Bacteriemia primaria ____
 - h. Otra infección ____ Cuál? _____
 - i. Desconocida ____
8. Mucositis: Sí ____ No ____
9. Catéter central: Sí ____ No ____
10. ECOG: 0-1 ____ 2-3 ____ 4 ____
11. Días de neutropenia previo a la aparición de fiebre ____
12. Días de neutropenia posterior a la aparición de la fiebre ____

13. Días hasta resolución de la fiebre _____
14. Comorbilidades:
- a. Diabetes: Sí ___ No ___
 - b. Enfermedad de injerto contra huésped: Sí ___ No ___
 - c. Cirrosis hepática: Sí ___ No ___
 - d. Falla cardíaca: Sí ___ No ___
 - e. ERC: Sí ___ No ___
15. ¿Vivo a los 30 días de diagnosticado con neutropenia febril?: Sí ___ No ___
(Fecha de fallecimiento): _____
16. Necesidad de ingreso a UCI: Sí ___ No ___
17. ¿Diagnóstico infeccioso confirmado por cuadro clínico, radiológico, serológico o Microbiológico? Sí ___ Cuál? _____ No ___
18. Neutropenia febril de curso complicado?
Sí: _____ Sepsis severa _____ Falla multiorgánica _____ Fiebre por más de 7 días _____ Muerte en los 30 días siguientes al diagnóstico de neutropenia febril _____ No: _____
19. Factores paraclínicos:
- a. Rx de tórax: Normal ___ Anormal ___ Cuál? _____
 - b. Hemocultivos positivos? Sí ___ Fecha DD __ MM AA) No ___
 - c. PCT basal (día 0 de neutropenia) _____ Día 0 de fiebre _____ 24 horas _____ 48 horas _____
20. Clasificación del episodio febril a las 72 horas según información en la historia clínica:
- a. Infección microbiológicamente documentada: _____
 - b. Infección clínicamente documentada: _____
 - c. Fiebre de origen desconocido: _____

Nombre de quien diligencia: _____

Firma de quien diligencia: _____

Fecha en la que se diligencia la información DD ___ MM ___ AA _____

Anexo B. Formulario de registro del paciente

Niveles de procalcitonina y su relación con la documentación de bacteriemia en pacientes adultos con neoplasias hematológicas y neutropenia febril de alto riesgo inducida por quimioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología.

Formulario N°	Iniciales (NNAA)
Nombre completo	
RA	CC
Dirección y ciudad domicilio	Teléfono
Nombre contacto familiar	Teléfono contacto familiar
Fecha de nacimiento (dd-mmm-aaaa)	Lugar de nacimiento

Observaciones:

Firma de quien diligencia: _____

Fecha: _____

Anexo C. Formulario de consentimiento informado para pacientes a incluir en el estudio.

FORMULARIO DE CON SENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTES A INCLUIR EN EL ESTUDIO.

Iniciales ___ ___ ___

Número Secuencial ___ ___ ___

Niveles de procalcitonina y su relación con la documentación de bacteriemia en pacientes adultos con neoplasias hematológicas y neutropenia febril de alto riesgo inducida por quimioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología.

En pacientes con fiebre y neutropenia post quimioterapia no se sabe exactamente cómo es el comportamiento de una proteína denominada procalcitonina que normalmente se encuentra en pequeñas cantidades en la sangre y que se puede aumentar en algunos pacientes cuando presentan procesos infecciosos. Mediante la firma de este formato se desea pedir su colaboración para participar en una investigación con el propósito de evaluar la utilidad de esta proteína en el diagnóstico y pronóstico de las infecciones en este grupo de pacientes.

Para la realización del presente estudio autorizo al personal médico y paramédico de la Universidad Nacional del Colombia y al Instituto Nacional de Cancerología para la toma de 4 muestras de sangre en los momentos sugeridos por los investigadores que serán informados al momento de firmar el consentimiento. Las muestras se tomarán al momento de documentar neutropenia, al momento de presentar fiebre, a las 24 horas y a las 48 horas de iniciado el cuadro febril. Para cada muestra se necesitan 2 mL de sangre. El volumen total de sangre que se extraerá no tendrá repercusiones sobre su actual estado de salud.

Los riesgos esperados con la toma de muestra son los mismos que se pueden presentar con la toma de exámenes de sangre de otra índole, es decir dolor en el sitio de la venopunción, equimosis o hematomas, que se presentan en un porcentaje muy pequeño de los pacientes y que en todo caso resuelven espontáneamente y no acarrearán riesgos o consecuencias futuras para la salud.

Estas muestras serán trasladadas al laboratorio clínico del Instituto Nacional de Cancerología E.S.E donde se realizarán los estudios pertinentes.

Los resultados de este estudio nos ayudarán a conocer el comportamiento de la procalcitonina en pacientes con neutropenia y neutropenia febril, así como la relación entre sus niveles y el diagnóstico de infección del torrente sanguíneo. De esta manera pretendemos mejorar nuestro conocimiento sobre el manejo de pacientes complejos con fiebre y neutropenia post quimioterapia para neoplasias hematológicas.

Se garantiza la absoluta confidencialidad de estos resultados y en ningún momento se revelará la identidad de los pacientes que acepten participar. Los datos del estudio podrán divulgarse en reuniones o publicaciones científicas o académicas respetando la privacidad de los pacientes participantes.

Iniciales ____

Número Secuencial ____

Se me informa que el ingreso a este estudio no implica costo alguno y quedo en plena libertad de retirarme de éste en cualquier momento. También tengo derecho a conocer los resultados parciales o definitivos obtenidos durante el estudio.

En caso de dudas podré consultar a los doctores Jaime Valdés al teléfono 310 204 70 02 que estará disponible las 24 horas del día durante el período del estudio o a los doctores Sonia Isabel Cuervo Maldonado y Julio César Gómez Rincón del Grupo de Infectología del Instituto Nacional de Cancerología; y en caso de dudas relacionadas con los aspectos éticos del estudio puedo comunicarme con el presidente del comité de ética del Instituto Nacional de Cancerología, Dr. Amaranto Suárez Matos, al teléfono directo 3342477.

Autorizo informar los resultados clínicos de este estudio a las instituciones científicas designadas por los investigadores principales y a las entidades que participan en esta investigación.

Después de haber leído y explicado suficientemente lo anterior, acepto voluntariamente participar en este estudio firmando este formulario de consentimiento.

_____ Iniciales del (a) paciente	_____ Firma del (a) paciente (Impresión digital si no sabe escribir)
Fecha: Día _____ Mes _____ Año _____. Hora: _____	

_____ Nombre del (a) testigo 1	_____ Firma del (a) testigo
Fecha: Día _____ Mes _____ Año _____. Hora: _____	
_____ Dirección y teléfono	_____ Relación con paciente
_____ Nombre del (a) testigo 2	_____ Firma del (a) testigo
Fecha: Día _____ Mes _____ Año _____. Hora: _____	
_____ Dirección y teléfono	_____ Relación con paciente

Anexo D. Formato de consolidación de pacientes y/o muestras

Niveles de procalcitonina y su relación con la documentación de bacteriemia en pacientes adultos con neoplasias hematológicas y neutropenia febril de alto riesgo inducida por quimioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología.

	Número de formulario	Iniciales del paciente	Fecha firma consentimiento informado	Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							
17							
18							
19							
20							

Anexo E. Escala Eastern Cooperative Oncology Group - ECOG

La escala ECOG es una forma práctica de medir la calidad de vida de un paciente exclusivamente con cáncer u oncológico, cuyas expectativas de vida cambian en el transcurso de meses, semanas e incluso días.

La principal función de esta escala es la de objetivar la calidad de vida del paciente y su capacidad de desempeñar actividades cotidianas o "estatus performance".

La escala ECOG valora la evolución de las capacidades del paciente en su vida diaria manteniendo al máximo su autonomía. Es ampliamente utilizado por todos los grupos de oncohematología en estudios clínicos en todo el mundo. Este dato es muy importante cuando se plantea un tratamiento, ya de esta escala dependerá el protocolo terapéutico y el pronóstico de la enfermedad. La escala ECOG se puntúa de 0 a 5 y sus valores son:

- **ECOG 0:** El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria
- **ECOG 1:** El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos áridos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
- **ECOG 2:** El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales sólo.
- **ECOG 3:** El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.
- **ECOG 4:** El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.
- **ECOG 5:** El paciente está moribundo o ha fallecido.

Anexo F. Descripción de la Técnica Elecsys® BRAHMS PCT – Cobas Roche.

me_0505688800v9.0

Elecsys BRAHMS PCT

cobas®

Procalcitonin

REF		SYSTEM
05056888 003	100	Elecsys 2010 MODULAR ANALYTICS E170 cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Deutsch

Anwendungszweck

Immunologischer In-vitro-Test zur quantitativen Bestimmung von PCT (Procalcitonin) in Humanserum und -plasma.

Der Elecsys BRAHMS PCT Test kann als Hilfe zur Früherkennung klinisch relevanter bakterieller Infektionen verwendet werden.

Der ElektroChemilumineszenz ImmunoAssay "ECLIA" ist zur Durchführung an Elecsys und cobas e Immunoassay-Systemen vorgesehen.

Zusammenfassung

Procalcitonin (PCT) ist ein aus 116 Aminosäuren bestehendes Prohormon mit einem Molekulargewicht von ca. 12.7 kDa. PCT wird von neuroendokrinen Zellen (C-Zellen im Gewebe der Schilddrüse, der Lunge und der Bauchspeicheldrüse) exprimiert und anschließend enzymatisch in (unreifes) Calcitonin, Katalcalcin und das N-terminale Ende gespalten. Das Blut gesunder Personen enthält nur geringe Mengen an PCT.^{1,2} Es zeigte sich, dass der PCT-Spiegel während einer bakteriellen Infektion ansteigt. Es ist wahrscheinlich, dass verschiedene Gewebearten im gesamten Körper PCT als Antwort auf eine Sepsis exprimieren, wie im Tiernmodell gezeigt wurde.³ Zirkulierendes PCT in Sepsis-Patienten besteht aus lediglich 114 Aminosäuren, da im N-terminalen Ende das Dipeptid Ala-Pro fehlt.⁴

Erhöhte PCT-Werte finden sich häufig bei Patienten, die an bakterieller Sepsis, vor allem schwerer Sepsis und septischem Schock, leiden.^{5,6,7,8,9,10} PCT wird bei Sepsis-Patienten als Marker zur Unterstützung der Vorhersage des Krankheitsverlaufs angewendet.^{9,11,12,13}

Bei akuter Pankreatitis hat sich PCT als verlässlicher Indikator für Schweregrad und hauptsächliche Komplikationen erwiesen.^{14,15}

Bei Patienten mit nicht im Krankenhaus erworbenen Atemwegsinfektionen oder beatmungsinduzierter Pneumonie kann eine PCT-Bestimmung über die Notwendigkeit einer Antibiotikatherapie entscheiden und zur Überwachung des Behandlungserfolges dienen.^{16,17}

Testprinzip

Sandwichprinzip. Gesamtdauer des Tests: 18 Minuten

- 1. Inkubation: Antigen aus 30 µL Probe, ein biotinylierter monoklonaler PCT-spezifischer Antikörper, und ein monoklonaler PCT-spezifischer Antikörper, markiert mit Ruthenium Komplex^{a)} bilden einen Sandwich-Komplex.
- 2. Inkubation: Nach Zugabe von Streptavidin-beschichteten Mikropartikeln wird der Komplex über Biotin-Streptavidin Wechselwirkung an die Festphase gebunden.
- Das Reaktionsgemisch wird in die Messzelle überführt, wo die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf die Oberfläche der Elektrode fixiert werden. Danach werden die ungebundenen Substanzen mit ProCell/ProCell M entfernt. Durch Anlegen einer Spannung wird die Chemilumineszenzemission induziert und mit dem Photomultiplier gemessen.
- Die Ergebnisse werden anhand einer Kalibrationskurve ermittelt. Diese wird durch eine 2-Punkt-Kalibration und eine über den Reagenzbarcode mitgelieferte Masterkurve gerätespezifisch generiert.

a) Tris(2,2'-bipyridyl)ruthenium(II)-Komplex (Ru(bpy)₃²⁺)

Reagenzien – gebrauchsfertige Lösungen

Auf dem Reagenz-Rackpack-Etikett (M, R1, R2) ist PCT angegeben.

- M Streptavidin beschichtete Mikropartikel (Deckel transparent), 1 Flasche, 6.5 mL:
Streptavidin-beschichtete Mikropartikel, 0.72 mg/mL;
Konservierungsmittel.

R1 Anti-PCT-Ak-Biotin (Deckel grau), 1 Flasche, 9 mL:
Biotinylierter monoklonaler anti-PCT Antikörper (Maus) 2.0 µg/mL;
Phosphatpuffer 95 mmol/L, pH 7.5; Konservierungsmittel.

R2 Anti-PCT-Ak-Ru(bpy)₃²⁺ (Deckel schwarz), 1 Flasche, 9 mL:
Monoklonaler anti-PCT Antikörper (Maus) markiert mit Ruthenium-Komplex 5.6 µg/mL; Phosphatpuffer 95 mmol/L, pH 7.5;
Konservierungsmittel.

PCT Cal1 PCT Kalibrator 1 (Deckel weiß), 1 Flasche (Lyophilisat) für 4 mL:
PCT (rekombinant) ca. 0.10 ng/mL in einer Humanserummatrix; Konservierungsmittel.

PCT Cal2 PCT Kalibrator 2 (Deckel schwarz), 1 Flasche (Lyophilisat) für 4 mL:
PCT (rekombinant) ca. 54 ng/mL in einer Humanserummatrix; Konservierungsmittel.

PC PCT1 PreciControl PCT 1 (Deckel beige), 2 Flaschen (Lyophilisat) für je 4 mL:
PCT (rekombinant) ca. 0.50 ng/mL in einer Humanserummatrix; Konservierungsmittel.

PC PCT2 PreciControl PCT 2 (Deckel braun), 2 Flaschen (Lyophilisat) für je 4 mL:
PCT (rekombinant) ca. 10 ng/mL in einer Humanserummatrix; Konservierungsmittel.

Kalibratoren: Die genauen chargenspezifischen Werte sind in den Barcode-Etiketten des testspezifischen Reagenz enthalten.

Kontrollen: Die genauen chargenspezifischen Sollwerte und Bereiche sind in den Barcodes bzw. in dem beiliegenden Wertebblatt enthalten (oder werden elektronisch zur Verfügung gestellt).

Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise

In-vitro-Diagnostikum.

Die beim Umgang mit Laborreagenzien üblichen Vorsichtsmaßnahmen beachten.

Die Entsorgung aller Abfälle ist gemäß den lokalen Richtlinien durchzuführen.

Sicherheitsdatenblatt auf Anfrage für berufsmäßige Benutzer erhältlich.

Humanmaterial gilt als potentiell infektiös. Für alle aus Humanblut hergestellten Produkte wird nur Blut von einzeln getesteten Spendern verwendet, bei denen weder Antikörper gegen HCV und HIV noch HBSAg nachzuweisen sind. Die angewendeten Testmethoden sind von der US-Gesundheitsbehörde (FDA) genehmigt bzw. erfüllen die Anforderungen der Europäischen Direktive 98/79/EG, Anhang II, Liste A.

Da keine Testmethode mit absoluter Sicherheit eine potentielle Infektionsgefahr ausschließen kann, sollte das Material mit der gleichen Sorgfalt behandelt werden wie eine Patientenprobe. Im Falle einer Exposition ist entsprechend den Anweisungen der zuständigen Gesundheitsbehörden vorzugehen.^{18,19}

Schaumbildung bei allen Reagenzien und Probenarten (Proben, Kalibratoren und Kontrollen) vermeiden.

Reagenz-Handhabung

Die in der Packung befindlichen Reagenzien (M, R1 und R2) sind gebrauchsfertig und werden in systemgängigen Flaschen geliefert.

Kalibratoren und Kontrollen

Inhalt einer Flasche vorsichtig in genau 4 mL destilliertem oder deionisiertem Wasser lösen und 15 Minuten zur Rekonstitution verschlossen stehen lassen. Sorgfältig mischen. Schaumbildung

Elecsys BRAHMS PCT

Procalcitonin

vermeiden. Die gelösten Kalibratoren in die mitgelieferten, etikettierten Schnappverschluss-Leerfläschchen überführen.

Falls für die Kalibration und Qualitätskontrolle auf dem Gerät nicht das gesamte Volumen benötigt wird, die frisch rekonstituierten Kalibratoren und Kontrollen in Schnappverschluss-Leerfläschchen (CalSet Vials/ControlSet Vials) portionieren. Diese hierfür zusätzlich benötigten Fläschchen mit den mitgelieferten Etiketten versehen. Die Portionen für späteren Gebrauch bei -20 °C lagern. Eine Portion wird **nur für einen** Kalibrations- oder Kontrollvorgang verwendet.

Hinweis: Flaschen verschiedener Chargen dürfen nicht kombiniert werden. Ausschließlich Kontrollen aus der selben Charge miteinander verwenden.

Alle für die korrekte Anwendung benötigten Informationen werden über die jeweiligen Barcodes eingelesen.

Lagerung und Haltbarkeit

Aufbewahrung bei 2-8 °C.

Nicht einfrieren.

Die Elecsys Reagenzpackung **aufrecht stehend** aufbewahren, um eine komplette Verfügbarkeit der Mikropartikel während des automatischen Mischens vor Gebrauch zu gewährleisten.

Stabilität des Reagenz-Rackpacks	
ungeöffnet bei 2-8 °C	bis zum angegebenen Verfallsdatum
nach dem Öffnen bei 2-8 °C	12 Wochen
auf den Geräten	4 Wochen

Haltbarkeit der Kalibratoren und Kontrollen	
Lyophilisierte Kalibratoren/Kontrollen	bis zum angegebenen Verfallsdatum
rekonstituierte Kalibratoren/Kontrollen auf dem Gerät	2 Stunden (Einmalverwendung)
rekonstituierte Kalibratoren/Kontrollen bei -20 °C	3 Monate (nur einmal einfrieren)

Kalibratoren und Kontrollen **aufrecht stehend** lagern, um das Eintrocknen von Flüssigkeit im Schnappverschlussdeckel zu verhindern.

Probenentnahme und Vorbereitung

Nur die unten aufgeführten Proben wurden in ausreichender Zahl getestet und können verwendet werden.

Serum, entnommen mit Standard-Probenentnahmeröhrchen oder Röhrchen, die Trenngel enthalten.

Li-Heparin- und K₂-EDTA-Plasma.

Bewertung: Steigung 0.9-1.1 + Achsenabschnitt $\pm 2 \times$ analytische Nachweisgrenze (LDL) + Korrelationskoeffizient > 0.95.

Haltbarkeit: 24 Stunden bei 2-8 °C, 3 Monate bei -20 °C. Nur 1 x einfrieren.

Nach der Blutentnahme die Proben innerhalb von 24 Stunden vermessen oder bei -20 °C einfrieren.

Eingefrorene Proben können zu einer bis zu 8 % niedrigeren Wiederfindung führen.

Die aufgeführten Probenarten wurden mit einer Auswahl an handelsüblichen Probenentnahmeröhrchen, die zu diesem Zeitpunkt erhältlich waren, getestet, d.h. nicht alle erhältlichen Röhrchen aller Hersteller wurden getestet. Probenentnahmesysteme von verschiedenen Herstellern können unterschiedliche Materialien enthalten, die die Testergebnisse im Einzelfall beeinflussen können. Bei der Verwendung von Primärröhrchen (Probenentnahmesysteme) sind die Anweisungen des Herstellers zu beachten.

Proben, die Präzipitate enthalten, müssen vor dem Test zentrifugiert werden.

Keine mit Azid stabilisierten Proben und Kontrollen verwenden.

Es muss sichergestellt werden, dass die Temperatur der Proben, Kalibratoren und Kontrollen zur Messung 20-25 °C beträgt.

Auf den Geräten befindliche Proben, Kontrollen und Kalibratoren sollten wegen möglicher Verdunstungseffekte innerhalb von 2 Stunden vermessen werden.

Gelieferte Materialien

Siehe "Reagenzien - gebrauchsfertige Lösungen".

- 2 Barcodekarten
- "Control Barcode"-Blatt
- 2 x 8 Flaschenetiketten (Kalibratoren)
- 2 x 14 Flaschenetiketten (Kontrollen)
- 6 etikettierte Schnappverschluss-Leerfläschchen

Zusätzlich benötigte Materialien

- [REF] 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 Leerfläschchen mit Schnappverschluss
 - [REF] 03142949122, ControlSet Vials, 2 x 56 Leerfläschchen mit Schnappverschluss
 - Allgemein übliche Laborausrüstung
 - Elecsys 2010, MODULAR ANALYTICS E170 oder **cobas e** Gerät
- Zubehör für Elecsys 2010 und **cobas e** 411 Geräte:
- [REF] 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL Systempuffer
 - [REF] 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL Messzellen-Reinigungslösung
 - [REF] 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL Zusatz zum Waschwasser
 - [REF] 11933159001, Adapter für SysClean
 - [REF] 11706802001, Elecsys 2010 AssayCup, 60 x 60 Reaktionsgefäße
 - [REF] 11706799001, Elecsys 2010 AssayTip, 30 x 120 Pipettenspitzen
- Zubehör für MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e** 601 und **cobas e** 602 Geräte:
- [REF] 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L Systempuffer
 - [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L Messzellen-Reinigungslösung
 - [REF] 03023141001, PC/CC-Cups, 12 Gefäße zum Vortemperieren von ProCell M und CleanCell M
 - [REF] 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL Reinigungslösung für den Runabschluss und zum Spülen bei Reagenzwechsel
 - [REF] 12102137001, AssayTip/AssayCup Combimagazin M, 48 Magazine je 84 Reaktionsgefäße bzw. Pipettenspitzen, Abfallbeutel
 - [REF] 03023150001, WasteLiner, Abfallbeutel
 - [REF] 03027651001, SysClean Adapter M
- Zubehör für alle Geräte:
- [REF] 11298500316, Elecsys SysClean, 5 x 100 mL System-Reinigungslösung

Testdurchführung

Um eine einwandfreie Funktion des Tests sicherzustellen, sind die gerätespezifischen Anweisungen zu befolgen. Gerätespezifische Testanweisungen sind im entsprechenden Bedienungshandbuch zu finden.

Das Aufmischen der Mikropartikel vor Gebrauch erfolgt automatisch. Testparameter über die auf den Reagenzien befindlichen Barcodes einlesen. Sollte in seltenen Ausnahmefällen der Barcode nicht gelesen werden können, ist die 15-stellige Zahlenfolge einzugeben.

Gekühlt gelagerte Reagenzien vor Beladung auf ca. 20 °C temperieren und in den Reagenzrotor (20 °C) des Gerätes platzieren. Schaumbildung vermeiden. Temperieren der Reagenzien sowie Öffnen und Schließen der Flaschen erfolgt selbsttätig im Gerät.

Die gelösten Kalibratoren in den systemgängigen Fläschchen mit Barcodeetikett in die Probenpositionen platzieren.

Alle für die Kalibration des Tests benötigten Daten werden automatisch eingelesen.

Nach durchgeführter Kalibration die Kalibratoren verwerfen.

Die Kontrollen PC PCT1 und PC PCT2 zur Analyse einsetzen. Die auf dem Barcodeetikett der Kontrollserumfläschchen enthaltenen Informationen werden automatisch eingelesen. Nach durchgeführtem Kontrollvorgang die Kontrollen verwerfen.

Elecsys BRAHMS PCT



Procalcitonin

Kalibration

Rückführbarkeit: Diese Methode wurde am BRAHMS PCT LIA Test standardisiert.

Jedes Elecsys BRAHMS PCT Reagenz enthält einen Barcode mit spezifischen Informationen zur Kalibration der Reagenzcharge. Die vorgegebene Masterkurve wird durch den Einsatz von PCT Cal1 und PCT Cal2 an das Gerät angepasst.

Kalibrationsablauf auf allen Systemen: PCT Cal2 immer vor PCT Cal1 messen.

Kalibrationsfrequenz: Eine Kalibration muss einmal pro Charge mit frischem Reagenz erfolgen (maximal 24 Stunden nachdem die Reagenzpackung auf dem Gerät registriert wurde). Erneute Kalibration wird empfohlen:

- nach 8 Wochen bei Einsatz der gleichen Reagenzcharge
- nach 7 Tagen (bei Einsatz der gleichen Reagenzpackung auf dem Gerät)
- bei Bedarf: z. B. Qualitätskontrolle außerhalb des definierten Bereichs

Qualitätskontrolle

Zur Qualitätskontrolle sind PC PCT 1 und PC PCT 2 einzusetzen.

Zusätzlich können andere geeignete Kontrollmaterialien verwendet werden.

Die Kontrollen der verschiedenen Konzentrationsbereiche sind in Einfachbestimmung bei Gebrauch des Tests mindestens 1 x pro 24 Stunden, 1 x pro Reagenzpackung und anlässlich einer Kalibration mitzuführen.

Die Kontrollintervalle und Kontrollgrenzen sind den individuellen Anforderungen jedes Labors anzupassen. Die Ergebnisse müssen innerhalb der definierten Bereiche liegen. Jedes Labor sollte Korrekturmaßnahmen für den Fall festlegen, dass Werte außerhalb der festgelegten Grenzen liegen.

Bei der Qualitätskontrolle die entsprechenden Gesetzesvorgaben und Richtlinien beachten.

Hinweis: Wenn zwei Reagenzpackungen aus unterschiedlichen Chargen im selben Lauf verwendet werden, werden die Kontrollen mit beiden Reagenzchargen gemessen. Ausschließlich Kontrollwerte verwenden, die mit den entsprechenden Chargen ermittelt wurden.

Berechnung

Das Gerät berechnet automatisch die Analytkonzentration jeder Probe in ng/mL.

Einschränkungen des Verfahrens - Interferenzen

Der Test wird nicht beeinflusst durch Ikterus (Bilirubin < 428 µmol/L bzw. < 25 mg/dL), Hämolyse (Hb < 0.559 mmol/L bzw. < 0.900 g/dL), Lipämie (Intralipid < 1500 mg/dL) und Biotin (< 123 nmol/L bzw. < 30 ng/mL).

Bewertung: Wiederfindung ± 15 % vom Ausgangswert.

Bei Patienten unter Therapie mit hohen Biotin-Dosen (> 5 mg/Tag) sollte die Probenentnahme mindestens 8 Stunden nach der letzten Applikation erfolgen.

Es wurden keine Einflüsse durch Rheumafaktoren bis zu einer Konzentration von 1500 IU/mL beobachtet.

Kein High-dose Hook-Effekt bei PCT-Konzentrationen bis 1000 ng/mL.

18 häufig verwendete und 10 spezielle Pharmaka wurden in vitro getestet. Es konnten keine Störungen festgestellt werden.

In seltenen Einzelfällen können Störungen durch extrem hohe Titer von Antikörpern gegen Analyt-spezifische Antikörper, Streptavidin sowie Ruthenium auftreten. Diese Einflüsse werden durch eine entsprechende Testanordnung minimiert.

PCT-Konzentrationen können ohne Vorliegen einer infektiösen Ursache unter bestimmten Umständen erhöht sein. Dies kann unter anderem der Fall sein:²⁰

- bei anhaltendem oder schwerem kardiogenem Schock
- bei anhaltenden schweren Störungen der Organdurchblutung
- bei kleinzelligem Bronchialkarzinom oder medullärem C-Zellen Karzinom der Schilddrüse
- kurz nach einem schwerwiegenden Trauma, einem größeren chirurgischen Eingriff oder schweren Verbrennungen
- bei Behandlungen, die die Freisetzung von entzündungsfördernden Zytokinen stimulieren

- bei Neugeborenen (< 48 Stunden nach der Geburt)²¹

Für diagnostische Zwecke sind die Ergebnisse stets im Zusammenhang mit der Patientenvorgeschichte, der klinischen Untersuchung und anderen Untersuchungsergebnissen zu werten.

Grenzen und Bereiche

Messbereich

0,02-100 ng/mL (definiert durch die untere Nachweisgrenze und das Maximum der Masterkurve). Werte unterhalb der unteren Nachweisgrenze werden als < 0,02 ng/mL angegeben. Werte oberhalb des Messbereichs werden als > 100 ng/mL angegeben.

Untere Messgrenzen

Untere Nachweisgrenze des Tests

Untere Nachweisgrenze: ≤ 0,02 ng/mL

Die Nachweisgrenze entspricht der niedrigsten messbaren

Analytkonzentration, die von Null unterschieden werden kann. Sie ist berechnet als die Konzentration, die zwei Standardabweichungen oberhalb des niedrigsten Standards liegt (Masterkalibrator, Standard 1 + 2 SD, Studie Wiederholpräzision, n = 21).

Verdünnung

Proben mit PCT Konzentrationen oberhalb des Messbereichs können manuell mit PCT negativem Humanserum oder -plasma verdünnt werden. Die empfohlene Verdünnung ist 1:4. Die Konzentration der verdünnten Probe muss > 1,0 ng/mL betragen. Ergebnisse nach manueller Verdünnung mit dem Verdünnungsfaktor multiplizieren.

Referenzwerte

Referenzbereich

In einer Studie mit dem Elecsys BRAHMS PCT Test mit 492 Proben von vermeintlich gesunden Männern (245) und Frauen (247) wurden folgende Normalwerte ermittelt: 0,046 ng/mL (95. Perzentil)

Klinischer Cutoff

Die mit dem Elecsys BRAHMS PCT Test erzielten Ergebnisse stimmen mit der Literatur überein.²⁰ Eine Studie mit Proben von Intensivpatienten zeigte, dass PCT Werte

< 0,5 ng/mL ein geringes Risiko für schwere Sepsis und/oder septischen Schock darstellen, und Werte

> 2,0 ng/mL ein hohes Risiko für schwere Sepsis und/oder septischen Schock darstellen.

Jedes Labor sollte die Übertragbarkeit der Referenzbereiche für die eigenen Patientengruppen überprüfen und gegebenenfalls selbst ermitteln.

Klinische Performance

Klinische Studien wurden mit Proben von 283 Intensivpatienten durchgeführt. Die Patienten wurden am ersten Tag ihrer Einlieferung auf die Intensivstation entsprechend den ACCP/SCCM (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine)-Konsensuskriterien in Kategorien eingeteilt: SIRS (Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom), Sepsis, schwere Sepsis, septischer Schock.²²

Ein Vergleich der PCT Werte von Patienten mit SIRS (n = 95) oder Sepsis (n = 71) mit denen von Patienten mit schwerer Sepsis (n = 60) oder septischem Schock (n = 57) ergab folgende Ergebnisse:

Ergebnisse mit einem Cutoff von 0,5 ng/mL

Elecsys BRAHMS PCT	Klinische Klassifizierung		
	SIRS	Schwere Sepsis / septischer Schock	Gesamt
< 0,5 ng/mL	63	5	68
≥ 0,5 ng/mL	32	112	144
Gesamt	95	117	212

Basierend auf obenstehenden Angaben lag die Sensitivität bei 96 %, die Spezifität bei 66 %, der positive prädiktive Wert bei 78 % und der negative prädiktive Wert bei 93 %.

Elecsys BRAHMS PCT	Klinische Klassifizierung		
	SIRS	Sepsis	Gesamt
< 0,5 ng/mL	63	25	88

Elecsys BRAHMS PCT



Procalcitonin

Elecsys BRAHMS PCT	Klinische Klassifizierung		
	SIRS	Sepsis	Gesamt
≥ 0.5 ng/mL	32	46	78
Gesamt	95	71	166

Basierend auf obenstehenden Angaben lag die Sensitivität bei 65 %, die Spezifität bei 66 %, der positive prädiktive Wert bei 59 % und der negative prädiktive Wert bei 72 %.

Ergebnisse mit einem Cutoff von 2 ng/mL

Elecsys BRAHMS PCT	Klinische Klassifizierung		
	SIRS	Schwere Sepsis / septischer Schock	Gesamt
< 2 ng/mL	88	18	106
≥ 2 ng/mL	7	99	106
Gesamt	95	117	212

Basierend auf obenstehenden Angaben lag die Sensitivität bei 85 %, die Spezifität bei 93 %, der positive prädiktive Wert bei 93 % und der negative prädiktive Wert bei 82 %.

Elecsys BRAHMS PCT	Klinische Klassifizierung		
	SIRS	Sepsis	Gesamt
< 2 ng/mL	88	55	143
≥ 2 ng/mL	7	16	23
Gesamt	95	71	166

Basierend auf obenstehenden Angaben lag die Sensitivität bei 23 %, die Spezifität bei 93 %, der positive prädiktive Wert bei 70 % und der negative prädiktive Wert bei 62 %.

Spezifische Leistungsdaten

Nachstehend werden repräsentative Leistungsdaten der Geräte aufgezeigt. Die Ergebnisse der einzelnen Laboratorien können davon abweichen.

Präzision

Die Präzision wurde mit Elecsys Reagenzien, gepooltem Humanerumplasma und Kontrollen gemäß einem Protokoll (EP5-A2) des CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) bestimmt: 2 Läufe täglich (je Lauf 2-fach), jeweils über 21 Tage (n = 84). Es wurden folgende Ergebnisse erzielt:

Elecsys 2010 und cobas e 411 Geräte					
Probe	MW ng/mL	Wiederholpräzision		Zwischenpräzision	
		SD ng/mL	VK %	SD ng/mL	VK %
Humanplasma 1	0.060	0.005	8.8	0.010	16.3
Humanplasma 2	0.622	0.013	2.1	0.026	4.2
Humanplasma 3	41.2	0.879	2.1	2.02	4.9
PreciControl PCT1	0.520	0.007	1.3	0.019	3.7
PreciControl PCT2	10.2	0.096	0.9	0.404	4.0

MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 und cobas e 602 Geräte					
Probe	MW ng/mL	Wiederholpräzision		Zwischenpräzision	
		SD ng/mL	VK %	SD ng/mL	VK %
Humanserum 1	0.080	0.006	7.1	0.007	8.7
Humanserum 2	0.431	0.008	1.8	0.011	2.6
Humanserum 3	54.4	0.618	1.1	0.895	1.6
PreciControl PCT1	0.491	0.013	2.6	0.016	3.2

MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 und cobas e 602 Geräte					
Probe	MW ng/mL	Wiederholpräzision		Zwischenpräzision	
		SD ng/mL	VK %	SD ng/mL	VK %
PreciControl PCT2	9.59	0.181	1.9	0.222	2.3

Methodenvergleich

Ein Vergleich des Elecsys BRAHMS PCT Tests (y) mit dem BRAHMS PCT LIA (x) unter Verwendung von humanem Heparinplasma ergab folgende Korrelationen (ng/mL):

Anzahl gemessener Proben: 152

Passing/Bablok²³ Lineare Regression

$$y = 1.065x - 0.090 \quad y = 1.143x - 0.194$$

$$r = 0.856 \quad r = 0.981$$

Die Probenkonzentrationen lagen zwischen ca. 0.3 und ca. 82 ng/mL.

Ein Vergleich des Elecsys BRAHMS PCT Tests (y) mit dem BRAHMS PCT sensitive KRYPTOR (x) unter Verwendung von humanem Heparinplasma ergab folgende Korrelationen (ng/mL):

Anzahl gemessener Proben: 185

Passing/Bablok²³ Lineare Regression

$$y = 0.850x - 0.035 \quad y = 1.090x - 0.709$$

$$r = 0.953 \quad r = 0.988$$

Die Probenkonzentrationen lagen zwischen ca. 0.04 und ca. 85 ng/mL.

Spezifität (analytisch)

Der Elecsys BRAHMS PCT Test weist keine signifikante Kreuzreaktion zu folgenden Substanzen auf (geprüft bei PCT-Konzentrationen (Maximalkonzentration) von ca. 0.4 ng/mL und 1.5 ng/mL):

Substanzen	Nicht-störende Konzentration (ng/mL)
Humanes Katalcalcin	30
Humanes Calcitonin	10
Humanes alpha-CGRP ^{b)}	10000
Humanes beta-CGRP	10000

b) Calcitonin Gene-Related Peptide

Funktionale Sensitivität

≤ 0.06 ng/mL

Die funktionale Sensitivität ist die niedrigste Analytkonzentration, die mit einem VK (Zwischenpräzision) von 20 % reproduzierbar gemessen wird.

Übereinstimmung mit BRAHMS PCT LIA/BRAHMS PCT sensitive KRYPTOR

Eine vergleichende Studie wurde mit dem Elecsys BRAHMS PCT Test und dem BRAHMS PCT LIA durchgeführt. Cutoff-Werte von 0.5 ng/mL und 2 ng/mL wurden berechnet.

Elecsys BRAHMS PCT	BRAHMS PCT LIA		Gesamt
	< 0.5 ng/mL	≥ 0.5 ng/mL	
< 0.5 ng/mL	104	49	153
≥ 0.5 ng/mL	6	370	376
Gesamt	110	419	529

Elecsys BRAHMS PCT	BRAHMS PCT LIA		Gesamt
	< 2 ng/mL	≥ 2 ng/mL	
< 2 ng/mL	266	10	276
≥ 2 ng/mL	11	242	253
Gesamt	277	252	529

Die Übereinstimmung der beiden Tests lag bei einem Cutoff-Wert von 0.5 ng/mL bei 90 % und bei einem Cutoff-Wert von 2 ng/mL bei 96 %.

Elecsys BRAHMS PCT



Procalcitonin

Der Elecsys BRAHMS PCT Test wurde auch mit dem BRAHMS PCT sensitive KRYPTOR verglichen. Cutoff-Werte von 0.5 ng/mL und 2 ng/mL wurden berechnet.

Elecsys BRAHMS PCT	BRAHMS PCT sensitive KRYPTOR		Gesamt
	< 0.5 ng/mL	≥ 0.5 ng/mL	
< 0.5 ng/mL	183	20	203
≥ 0.5 ng/mL	2	392	394
Gesamt	185	412	597

Elecsys BRAHMS PCT	BRAHMS PCT sensitive KRYPTOR		Gesamt
	< 2 ng/mL	≥ 2 ng/mL	
< 2 ng/mL	312	24	336
≥ 2 ng/mL	1	260	261
Gesamt	313	284	597

Die Übereinstimmung der beiden Tests lag bei einem Cutoff-Wert von 0.5 ng/mL bei 96 % und bei einem Cutoff-Wert von 2 ng/mL bei 96 %.

Literatur

- Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:679-688.
- Becker KL, Nylén ES, White JC, et al. Procalcitonin and the Calcitonin Gene Family of Peptides in Inflammation, Infection, and Sepsis: A Journey from Calcitonin Back to Its Precursors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(4):1512-1525.
- Müller B, White JC, Nylén ES, et al. Ubiquitous Expression of the Calcitonin-I Gene in Multiple Tissues in Response to Sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(1):396-404.
- Weglohner W, Struck J, Fischer-Schulz C, et al. Isolation and characterization of serum procalcitonin from patients with sepsis. *Peptides* 2001;22:2099-2103.
- Gaini S, Koldkjær OG, Möller HJ, et al. A comparison of high-mobility group-box 1 protein, lipopolysaccharide-binding protein and procalcitonin in severe community-acquired infections and bacteraemia: a prospective study. *Crit Care* 2007;11(4):77-87.
- Castelli GP, Pognani C, Cita M, et al. Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis. *Minerva Anestesiol* 2006;72:69-80.
- Gaini S, Koldkjær OG, Pedersen C, et al. Procalcitonin, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6, and C-reactive protein in community-acquired infections and sepsis: a prospective study. *Crit Care* 2006;10(2):53-63.
- Cle'ch C, Ferriere F, Karoubi P, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004;32(5):1166-1169.
- Rey C, Los Arcos M, Concha A, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome in critically ill children. *Intensive Care Med* 2007;33:477-484.
- Andreola B, Bressan S, Callegaro S, et al. Procalcitonin and C-Reactive Protein as Diagnostic Markers of Severe Bacterial Infections in Febrile Infants and Children in the Emergency Department. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(8):672-677.
- Novotny A, Emmanuel K, Matevosian E, et al. Use of procalcitonin for early prediction of lethal outcome of postoperative sepsis. *The American Journal of Surgery* 2007;194:35-39.
- Haustater P, Juillien G, Madonna-Py B, et al. Serum procalcitonin measurement as diagnostic and prognostic marker in febrile adult patients presenting to the emergency department. *Crit Care* 2007;11(3):60-69.
- Dahaba AA, Hagara B, Fall A, et al. Procalcitonin for early prediction of survival outcome in postoperative critically ill patients with severe sepsis. *Br J Anaesth* 2006;97:503-508.

- Rau B, Schilling MK, Beger HG. Laboratory Markers of Severe Acute Pancreatitis. *Dig Dis* 2004;22:247-257.
- Sato N, Endo S, Kasai T, et al. Relationship of the serum procalcitonin level with the severity of acute pancreatitis. *Research Communications in Molecular Pathology and Pharmacology* 2004;115,116:243-249.
- Stolz D, Christ-Crain M, Gencay MM, et al. Diagnostic value of signs, symptoms and laboratory values in lower respiratory tract infection. *Swiss Med Wkly* 2006;136:434-440.
- Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J* 2007;30:556-573.
- Occupational Safety and Health Standards: bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.
- Meisner M. Procalcitonin (PCT) – A new innovative infection parameter. *Biochemical and clinical aspects*. Thieme Stuttgart, New York 2000, ISBN: 3-13-105503-0.
- Chiesa C, Panero A, Rossi N, et al. Reliability of Procalcitonin Concentrations for the Diagnosis of Sepsis in Critically ill neonates. *Clin Infect Dis* 1998;26:664-672.
- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-874.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry. Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

Dieses Produkt darf vom Käufer nicht für Point-of-Care Tests verwendet werden. Dies gilt auch, aber nicht nur für Near Patient Testing in Krankenstationen und/oder Notaufnahmen und/oder Arztpraxen und/oder außerhalb privater oder öffentlicher klinischer Labors. Durch den Erwerb dieses Produktes wird weder ein allgemeingültiges Patent noch eine über die beschriebene Verwendung hinaus gehende Lizenz erteilt.

Weitergehende Informationen siehe Bedienungshandbuch des jeweiligen Gerätes, gerätespezifische Applikationsblätter, Produktinformationen und Methodenblätter aller erforderlichen klinischen Labors (falls im Land verfügbar).

Um die Grenze zwischen dem ganzzahligen Teil und dem gebrochenen Teil einer Zahl anzugeben, wird in diesem Methodenblatt immer ein Punkt als Dezimaltrennzeichen verwendet. Tausendertrennzeichen werden nicht verwendet.

Reagenz entwickelt in Zusammenarbeit mit B-R-A-H-M-S.

B-R-A-H-M-S PCT ist eine eingetragene Marke der Firma BRAHMS Aktiengesellschaft.

B · R · A · H · M · S



Symbole

In Erweiterung zur ISO 15223-1 werden von Roche Diagnostics folgende Symbole und Zeichen verwendet.

CONTENT	Inhalt der Packung
SYSTEM	Geräte, auf denen die Reagenzien verwendet werden können
REAGENT	Reagenz
CALBRATOR	Kalibrator
	Volumen nach Rekonstitution oder Mischen

Signifikante Ergänzungen oder Änderungen sind durch eine Markierung am Rand gekennzeichnet.

© 2013, Roche Diagnostics

ma_0505688002V9.0

Elecsys BRAHMS PCT

Procalcitonin



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com



cobas[®]

13. BIBLIOGRAFIA

1. 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. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;52(4):e56-e93.
2. Vázquez L, Elías García J. Valoración inicial del paciente neutropénico con fiebre: cuantificación del riesgo. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2005;23:19-23.
3. Klastersky J. Management of Fever in Neutropenic Patients with Different Risks of Complications. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;39(Supplement 1):S32-S7.
4. Bayonas AC, Martínez JH, García JM, Vera MM, De las Heras González M, Montoya AN. Neutropenia febril: análisis de los factores pronósticos y el tratamiento adaptado al riesgo. *Revisión crítica. Oncología*. 2006;29(5):206-18.
5. Kern WV. Risk assessment and treatment of low-risk patients with febrile neutropenia. *Clinical infectious diseases*. 2006;42(4):533-40.
6. Giamarellou H, Bourboulis EJ, Grecka P, Poulakou G, Anargyrou K, Katsilambros N, Giamarellou H. Assessment of procalcitonin as a diagnostic marker of underlying infection in patients with febrile neutropenia. *Clinical infectious diseases*. 2001;32(12):1718-25.
7. Engel A, Steinbach G, Kern P, Kern WV. Diagnostic value of procalcitonin serum levels in neutropenic patients with fever: comparison with interleukin-8. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 1999;31(2):185-9.
8. Ruokonen E, Nousiainen T, Pulkki K, Takala J. Procalcitonin concentrations in patients with neutropenic fever. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 1999;18(4):283-5.
9. Persson L, Söderquist B, Engervall P, Vikerfors T, Hansson LO, Tiddefelt U. Assessment of systemic inflammation markers to differentiate a stable from a deteriorating clinical course in patients with febrile neutropenia. *European journal of haematology*. 2005;74(4):297-303.
10. Bermúdez Silva CD. Caracterización de la neutropenia febril en pacientes con leucemia linfocítica aguda, tratados con quimioterapia de alto riesgo, atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología desde 1 de enero al 31 de diciembre de 2008/Characterization of the febrile neutropenia in patients with acute lymphoblastic leukemia, treated with high risk chemotherapy in the National Cancer Institute from 1 january to 31 december 2008, Bogotá, Colombia: Universidad Nacional de Colombia; 2009.
11. Brenner H. Long-term survival rates of cancer patients achieved by the end of the 20th century: a period analysis. *The Lancet*. 2002;360(9340):1131-5.

12. Social MdSyP. Anuario Estadístico 2010. In: E.S.E INdC, editor. 1a ed. Bogotá D. C., Colombia: E.S.E, Instituto Nacional de Cancerología; 2012. p. 12-3.
13. Piñeros Petersen M, Pardo Ramos C, Gamboa Garay Ó, Hernández Suárez G. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia 2010. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia 2010: Instituto Nacional de Cancerología; Instituto Geográfico Agustín Codazzi; 2010.
14. Rolston KV, Rubenstein EB. Textbook of febrile neutropenia: Taylor & Francis; 2001.
15. Bodey GP, Buckley M, Sathe Y, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Annals of internal medicine*. 1966;64(2):328-40.
16. Wingard J, Bowden R, editors. Management of Infection in Oncology Patients. Cancer Forum; 2004.
17. Bodey GP, Rodriguez V, Chang HY, Narboni G. Fever and infection in leukemic patients. A study of 494 consecutive patients. *Cancer*. 1978;41(4):1610-22.
18. Cullen M, Bajjal S. Prevention of febrile neutropenia: use of prophylactic antibiotics. *British journal of cancer*. 2009;101:S11-S4.
19. Krell D, Jones A. Impact of effective prevention and management of febrile neutropenia. *British journal of cancer*. 2009;101:S23-S6.
20. 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):543-8.
21. Marshall JC, Reinhart K. Biomarkers of sepsis. *Critical care medicine*. 2009;37:2290-8.
22. Reinhart K, Meisner M. Biomarkers in the critically ill patient: procalcitonin. *Critical care clinics*. 2011;27:253-63.
23. Juutilainen A, Hämäläinen S, Pulkki K, Kuittinen T, Nousiainen T, Jantunen E, et al. Biomarkers for bacteremia and severe sepsis in hematological patients with neutropenic fever: multivariate logistic regression analysis and factor analysis. *Leukemia & lymphoma*. 2011;52:2349-55.
24. Klastersky J, Paesmans M. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index score: 10 years of use for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Supportive Care in Cancer*. 2013;21(5):1487-95.
25. Phillips RS, Wade R, Lehrnbecher T, Stewart LA, Sutton AJ. 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(1):6.
26. Juutilainen A, Hämäläinen S, Pulkki K, Kuittinen T, Nousiainen T, Jantunen E, et al. Biomarkers for bacteremia and severe sepsis in hematological patients with neutropenic fever: multivariate logistic regression analysis and factor analysis. *Leukemia & lymphoma*. 2011;52(12):2349-55.
27. Limper M, De Kruif M, Duits A, Brandjes D, van Gorp E. The diagnostic role of procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever. *Journal of Infection*. 2010;60(6):409-16.

28. Linscheid P SD, Nylén ES, Langer I, Schlatter M,, Becker KL KU, And Müller B. In Vitro and in Vivo Calcitonin I Gene Expression in Parenchymal Cells: A Novel Product of Human Adipose Tissue. *Endocrinology*. 2003;144(12):5578-84.
29. MOYA F, NIETO A. Calcitonin biosynthesis: evidence for a precursor. *European journal of biochemistry*. 1975;55(2):407-13.
30. Muller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous Expression of the Calcitonin-I Gene in Multiple Tissues in Response to Sepsis 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(1):396-404.
31. Becker K, Nylén E, White J, Muller B, Snider Jr R. Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: A journey from calcitonin back to its precursors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(4):1512-25.
32. Le Moullec JM, Jullienne A, Chenais J, Lasmoles F, Guliana JM, Milhaud G, et al. The complete sequence of human preprocalcitonin. *FEBS Letters*. 1984;167(1):93-7.
33. Maruna P, Nedelnikova K, Gurlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiological Research*. 2000;49:S57-S62.
34. Assicot M, Bohuon C, Gendrel D, Raymond J, Carsin H, Guilbaud J. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *The Lancet*. 1993;341(8844):515-8.
35. Dandona P, Paresch ND, Wilson Michael F., Aljda Ahmad, Love John, Assicot Marcel, And Bohuon. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1994;79(6):1605-8.
36. Picariello C, Lazzeri C, Valente S, Chiostrì M, Attanà P, Gensini GF. Kinetics of procalcitonin in cardiogenic shock and in septic shock. Preliminary data. *Acute cardiac care*. 2010;12(3):96-101.
37. Endo S, Aikawa N, Fujishima S, Sekine I, Kogawa K, Yamamoto Y, et al. Usefulness of procalcitonin serum level for the discrimination of severe sepsis from sepsis: a multicenter prospective study. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2008;14(3):244-9.
38. Aikawa N, Fujishima S, Endo S, Sekine I, Kogawa K, Yamamoto Y, et al. Multicenter prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2005;11(3):152-9.
39. Linscheid P, Seboek D, Schaer DJ, Zulewski H, Keller U, Müller B. Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes*. *Critical care medicine*. 2004;32(8):1715-21.
40. Steinbach G, Bölke E, Grünert A, Orth K, Störck M. Procalcitonin in patients with acute and chronic renal insufficiency. *Wien Klin Wochenschr*. 2004;116(24):849-53.
41. Visvardis G, Griveas I, Fleva A, Giannakou A, Papadopoulou D, Mitsopoulos E, et al. Relevance of procalcitonin levels in comparison to other markers of inflammation in hemodialysis patients. *Renal failure*. 2005;27(4):429-34.
42. Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuardi A, Bellomi D, Sgarbi L. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Critical Care*. 2004;8(4):R234.

43. Assicot M, Bohuon C, Gendrel D, Raymond J, Carsin H, Guilbaud J. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *The Lancet*. 1993;341:515-8.
44. Kim DY, Lee Y-S, Ahn S, Chun YH, Lim KS. The usefulness of procalcitonin and C-reactive protein as early diagnostic markers of bacteremia in cancer patients with febrile neutropenia. *Cancer Research and Treatment*. 2011;43:176-80.
45. Lin S-G, Hou T-Y, Huang D-H, He S-YR, Lin YD, Zhang L-Y, et al. Role of Procalcitonin in the Diagnosis of Severe Infection in Pediatric Patients With Fever and Neutropenia-A Systemic Review and Meta-analysis. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2012;31(10):E182-E8.
46. Sakr Y, Sponholz C, Tuche F, Brunkhorst F, Reinhart K. The role of procalcitonin in febrile neutropenic patients: review of the literature. *Infection*. 2008;36(5):396-407.
47. Bow EJ. Infection in neutropenic patients with cancer. *Critical care clinics*. 2013;29:411-41.
48. Jones AE, Fiechtl JF, Brown MD, Ballew JJ, Kline JA. Procalcitonin Test in the Diagnosis of Bacteremia: A Meta-analysis. *Annals of Emergency Medicine*. 2007;50(1):34-41.
49. Koivula I, Hämäläinen S, Jantunen E, Pulkki K, Kuittinen T, Nousiainen T, et al. Elevated procalcitonin predicts Gram-negative sepsis in haematological patients with febrile neutropenia. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2011;43(6-7):471-8.
50. Klastersky J, Awada A, Paesmans M, Aoun M. Febrile neutropenia: A critical review of the initial management. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2011;78:185-94.
51. Andrés Bonilla D, Isabel Cuervo S, César Gómez J. Utilidad de la procalcitonina en pacientes adultos con neoplasias hematológicas y neutropenia febril posquimioterapia. *Estado del arte. Infectio*. 2012;16(4):223-9.
52. Schüttrumpf S, Binder L, Hagemann T, Berkovic D, Trümper L, Binder C. Utility of procalcitonin concentration in the evaluation of patients with malignant diseases and elevated C-reactive protein plasma concentrations. *Clinical infectious diseases*. 2006;43(4):468-73.
53. Keng M, Sekeres M. Febrile Neutropenia in Hematologic Malignancies. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2013;8(4):370-8.
54. Williams MD, Braun LA, Cooper LM, Johnston J, Weiss RV, Qualy RL, et al. Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Crit Care*. 2004;8(5):R291-8.
55. De Bont ESJM, Vellenga, E., Swaanenburg, J., & Kamps, W. (2000). Procalcitonin: A Diagnostic Marker of Bacterial Infection in Neutropenic Cancer Patients with Fever? *Infection*. 2000;28(6):398-400.
56. Prat C, Sancho JM, Domínguez J, Xicoy B, Gimenez M, Ferrà C, et al. Evaluation of procalcitonin, neopterin, C-reactive protein, IL-6 and IL-8 as a diagnostic marker of infection in patients with febrile neutropenia. *Leukemia & lymphoma*. 2008;49(9):1752-61.

57. Gac A-C, Parienti J-J, Chantepie S, Fradin S, Le Coutour X, Leclercq R, et al. Dynamics of procalcitonin and bacteremia in neutropenic adults with acute myeloid leukemia. *Leukemia research*. 2011;35(10):1294-6.