



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

**PROCALCITONINA COMO MARCADOR DE INFECCIÓN BACTERIANA EN PACIENTES
ONCOLÓGICOS CON NEUTROPENIA Y FIEBRE EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL
NIÑO Y LA MUJER DE ENERO DEL 2007 A DICIEMBRE DEL 2007.**

TESIS

Que como parte de los requisitos para obtener el diploma de la
Especialidad en Pediatría.

Presenta:

Med. Gral. Pedraza Colín María Luisa

Dirigido por:

Med. Esp. Ramírez Rivera Roselia.

SINODALES


Med. Esp. Roselia Ramírez Rivera
Presidente

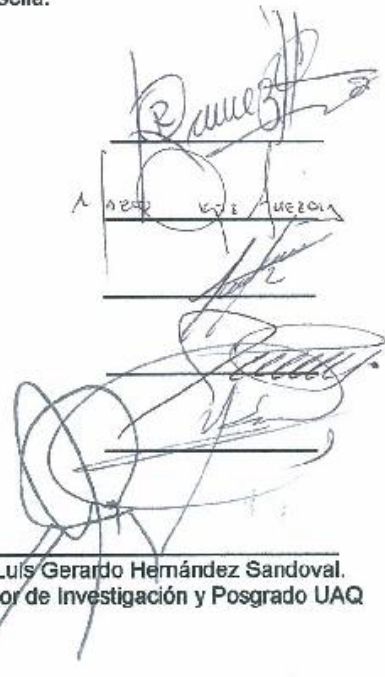
Med. Esp. Mario Ortiz Amezola
Secretario

Med. Esp. José Luis Rivera Coronel
Vocal

Med. Esp. José M.L. Mandujano Camacho
Suplente

M. en C. Minerva Escartín Chávez
Suplente


Med. Esp. Enrique López Arvizu
Director de la Facultad de Medicina


Dr. Luis Gerardo Hernández Sandoval.
Director de Investigación y Posgrado UAQ

Centro Universitario
Querétaro, Qro.
Febrero 2009.
México

RESUMEN.

Antecedentes. La neutropenia y fiebre es la complicación más común en pacientes con enfermedad oncológica sometidos a quimioterapias intensivas lo que obliga a hospitalización prolongada ante sospecha de proceso infeccioso severo incrementando los costos de atención y la probabilidad de evolución hacia sepsis severa, choque séptico ó disfunción orgánica múltiple. Por esta razón es vital realizar el diagnóstico diferencial de neutropenia y fiebre en aquellos pacientes con estado séptico severo, infección localizada, actividad tumoral ó por efecto de quimioterapia. **Material y Métodos.** Se estudiaron pacientes menores de 16 años con diagnóstico de Neutropenia y Fiebre ingresados al HENM; se determinó procalcitonina (PCT), edad, tipo de neoplasia, foco infeccioso identificado, manejo hospitalario, necesidad de terapia intensiva y en su caso causa de mortalidad así como aislamiento de microorganismos por medio de hemocultivos. Se comparó con un grupo control de pacientes con enfermedad neoplásica sin Neutropenia ni Fiebre. **Resultados.** 50 sujetos, divididos en 25 casos y 25 controles. El tipo de neoplasia que predominó fue la LLA predominando en el sexo femenino; los pacientes con neutropenia y fiebre presentaron recuento de neutrófilos $<200\text{cel}/\text{mm}^3$ en el 56% y cifras de temperatura $>38.4^\circ\text{C}$. El 52% de los casos se presentaron sin presencia de foco infeccioso demostrable. El nivel de procalcitonina fue $<0.5\text{ng}/\text{ml}$ en el 52%, de $> 0.5\text{ng}/\text{ml}$ en 24% y $>2\text{ng}/\text{ml}$ en el 12% y $>10\text{ng}/\text{ml}$ en el 12%. La determinación de más de $10\text{ng}/\text{ml}$ resultó en aquellos 3 pacientes que fallecieron por complicaciones de tipo séptico a diferencia del grupo control donde los niveles de procalcitonina se mantuvieron en rango de $<0.5\text{ng}/\text{ml}$ en el 96% de los casos.

Palabras clave: neutropenia y fiebre, sepsis, procalcitonina

SUMMARY

Antecedents: Neutropenia and fever are the most common complications in patients with an oncological disease who are submitted to intensive chemotherapy that makes prolonged hospitalization necessary when there is suspicion that there is a severe infectious process. This increases the cost of medical attention and the probability of the evolution of severe sepsis, septic shock or multiple organic dysfunction. For this reason it is vital to make a differential diagnosis of neutropenia and fever in those patients suffering from a severe septic state, localized infection, tumor activity or the effects of chemotherapy. **Material and methods.** Patients under the age of 16 with a diagnosis of neutropenia and fever in the HENM (from its initials in Spanish) were studied. We determined procalcitonina (PCT), their age, type of neoplasia, the identified infection site, hospital care, need for intensive therapy and, when necessary, the cause of death, as well as the isolation of microorganisms by means of blood cultures. This data was compared with a control group of patients with neoplastic diseases without neutropenia and fever. **Results.** 50 patients, divided into 25 cases and 25 control patients. LLA was the predominant type of neoplasia and was more common in females. Patients with neutropenia and fever had a neutrophilous count of $<200\text{cel}/\text{mm}^3$ in 56% of the cases and a temperature of $>38.4^\circ\text{C}$. 52% of the cases no demonstrable infection sites. The level of procalcitonina was $<0.5\text{ng}/\text{ml}$ en 52%, $>0.5\text{ng}/\text{ml}$ in 24%, $>2\text{ng}/\text{ml}$ in 12% and $>10\text{ng}/\text{ml}$ en 12%. More than $10\text{ng}/\text{ml}$ appeared in the 3 patients who died due to septic type complications, as opposed to the control group in which the levels of procalcitonina were within a range of $<0.5\text{ng}/\text{ml}$ in 96% of the cases.

Key words: Procalcitonin, neutropenia and fever, sepsis.

DEDICATORIAS

A mi familia, en especial a mis padres y hermana, a mi esposo Sergio por el apoyo incondicional para la realización de este proyecto y porque siempre han estado a mi lado apoyando cada una de mis decisiones.

AGRADECIMIENTOS

A cada una de las personas que contribuyeron en mi formación en especial a mis dos grandes maestras y tutoras del curso de pediatría...

ÍNDICE

	Página
Resumen	i
Summary	ii
Dedicatorias	iii
Agradecimientos	IV
Índice	V
Índice de Gráficos	VI
Índice de Figuras	VII
I.INTRODUCCIÓN	1
II.REVISIÓN DE LA LITERATURA	3
III.METODOLOGIA	9
IV.RESULTADOS Y DISCUSIÓN	12
VI.LITERATURA CITADA	23

INDICE DE GRÁFICOS

Gráfico	Página
4.1 Incidencia de Neutropenia y Fiebre por sexo.	14
4.2 Rangos de edad población total	14
4.3 Mortalidad de pacientes con neutropenia y fiebre. Grupo Casos.	15
4.4 Niveles de PCT y mortalidad. Población total.	16
4.5 Recuento de neutrófilos al ingreso del paciente con Neutropenia y Fiebre. Grupo Casos.	17
4.6 Antibióticos usados al ingreso del paciente. Grupo Casos	18
4.7 Toma de Hemocultivos en pacientes con Neutropenia y Fiebre.	19
4.8 Niveles de PCT en pacientes con enfermedad neopásica Grupo Control.	20

INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
3.1 Test semicuantitativo para determinación de PCT	10
4.1 Tipo de neoplasias en población total.	15
4.2 Presencia de foco infeccioso por edad en pacientes con Neutropenia y Fiebre. Grupo Casos.	17
4.3 Estancia hospitalaria. Grupo Casos	18

I. INTRODUCCIÓN

Los padecimientos oncológicos en la infancia se incrementan de forma significativa a nivel mundial; sin existir una etiología precisa en la mayoría; lo anterior ha provocado cada día mayores avances en el uso de quimioterapéuticos combinados cuyo efecto provoca mielosupresión; resultando en neutropenia que deja a los pacientes extremadamente vulnerables ante numerosos microorganismos los cuáles pueden causar infecciones graves, sepsis severa, choque séptico ó disfunción orgánica múltiple que siguen siendo una causa importante de mortalidad en las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UTIP) (Clec'h C, 2004).

Cuando en los pacientes se identifica neutropenia, definida en la biometría hemática como los neutrófilos absolutos menor de 500 células por mm³; acompañada de fiebre con temperatura cuantificada en 38.3°C o más; sin ningún otro signo ó síntoma obliga a descartar la presencia de infección, ante el riesgo que este proceso conlleva de morbilidad y mortalidad.

Para ayudar a resolver estos problemas varios marcadores han sido aplicados especialmente la Proteína C Reactiva sin embargo la principal desventaja de la determinación de ésta es su elevación ante procesos inflamatorios de causa no infecciosa, (Giamarellos- Bourboulis, 2001).

La procalcitonina (PCT) es una prohormona de origen proteico conformada por una cadena de 116 aminoácidos. Con la misma secuencia de la prohormona calcitonina sintetizada en la células C de la glándula tiroides. Los niveles séricos en humanos sanos son menores de 0.1ng/ml. En procesos infecciosos es posible encontrar procalcitonina en sangre y su producción se atribuye a un origen extratiroideo (macrófagos, monocitos, células neuroendocrinas del hígado, pulmones, intestino y otros tejidos), (Gómez, 2006).

Los procesos infecciosos elevan los niveles séricos y plasmáticos de PCT; sin embargo en la infección sistémica por bacterias la elevación es mayor a 0.5 ng/ml que si se tratase de un proceso viral ó de infecciones locales.

La mayoría de los estudios sobre PCT se han realizado en pacientes inmunocompetentes con datos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis ó sepsis severa; y muy pocos hablan del uso de la PCT en los pacientes con cáncer. El

presente estudio tuvo como objetivo identificar las variaciones en la producción de PCT en pacientes con fiebre y neutropenia en búsqueda de su elevación ante un cuadro de infección sistémica. Buscando encontrar la utilidad del marcador PCT en pacientes con infecciones bacterianas en fase temprana, además como marcador pronóstico y de mortalidad. Se estudiaron 25 pacientes con diagnóstico de enfermedad neoplásica ingresados al HENM por Neutropenia y Fiebre en el período de enero del 2007 a diciembre del 2007. Se determinó edad, sexo, tipo de neoplasia, recuento de neutrófilos al ingreso, antecedente de quimioterapia administrada, tiempo de hospitalización, evolución, manejo hospitalario y antimicrobiano, mortalidad, aislamiento de microorganismos en los hemocultivos y determinación de procalcitonina a su ingreso; se tomó un grupo control de 25 pacientes con enfermedad oncológica sin presencia de neutropenia ni fiebre para determinar si la enfermedad neoplásica tenía influencia sobre los valores de procalcitonina. Dentro de los casos el grupo de edad más afectado fue el de 12 a 16 años (10 pacientes) seguido de 6-12 años (9 pacientes), con predominio del sexo femenino (54%). Todos tuvieron menos de 1000 neutrófilos totales; la neutropenia fue profunda por menos de 200 células por mm³ en el 56%. El tiempo promedio de estancia hospitalaria fue de 10 días. En el 12% los hemocultivos fueron positivos, se identificó *E. Coli*, *P aeruginosa* y *S. paucimobilis*. La determinación de procalcitonina resultó positiva en el 24% de los casos con los niveles más altos en aquellos pacientes que evolucionaron a sepsis severa, y choque séptico. El 16% murió con causa asociada a infección. Así mismo la PCT resultó negativa en infecciones localizadas, ó con complicaciones metabólicas.

En el grupo control la determinación de procalcitonina resultó negativa en el 96% de los casos y sólo en un 4% (1 paciente) se encontró con valor de 0.5ng/ml.

II. REVISIÓN DE LITERATURA

Los avances en medicina y el uso de quimioterapia han permitido mejorar la supervivencia de los niños con cáncer. Sin embargo, por otro lado han favorecido complicaciones como los procesos infecciosos cuando el uso de medicamentos ocasiona mielosupresión, favoreciendo la vulnerabilidad a los microorganismos de baja virulencia, aunado a la presencia de fiebre y no evidencia del sitio de infección, hace necesario el uso de antimicrobianos y vigilancia en hospitalización, (Claeys, 2002).

Descartar un proceso infeccioso en estos pacientes es entonces necesario y es difícil llegar a un diagnóstico definitivo. Existen diferentes marcadores reactantes de fase aguda: VSG, Proteína C reactiva (PCR), Interleucina 6 (IL-6), entre otros se ha propuesto como marcadores de la respuesta al organismo a un proceso séptico, habiéndose relacionado claramente su elevación persistente con mal pronóstico para la vida que si bien, permiten orientar hacia un proceso infeccioso no existe un estándar de oro para llegar al diagnóstico (Casado- Flores 2003, Blanco, 2003). La procalcitonina (PCT) es una proteína de 116 aminoácidos se produce en las células C de la glándula tiroides. Es la precursora de la calcitonina y en situaciones normales en el humano los niveles sistémicos son indetectables o menores de 0.1ng/ml, (Leroy, 2006). La ketalcina es la proteasa encargada de fragmentar la procalcitonina en procalcitonina y un residuo n-terminal, (Remolina, 2005).

La vida media de la procalcitonina es de 25 a 30 hrs en suero, la ruta de eliminación de la procalcitonina aún no se ha aclarado aunque probablemente se degrade por proteólisis y en donde la excreción renal tiene un papel menor, (Morales, 2006). La procalcitonina no es un marcador de infección, es un marcador de infección grave, usualmente generalizada (Lum 2005).

En procesos infecciosos bacterianos hay elevación de procalcitonina en sangre y su producción se atribuye a un origen extratiroideo (macrófagos, monocitos, células neuroendocrinas del hígado, pulmones, intestino y otros tejidos) además la endotoxinas bacterianas principalmente los polisacáridos bacterianos estimulan la producción endógena de procalcitonina (De Bont 2000, Gómez, 2006).

Existen otros procesos no infecciosos que elevan la procalcitonina en menor cuantía como las enfermedades autoinmunes, en recién nacido, politraumatismo cirugía mayor, o después de circulación extracorpórea reportándose valores <5ng/ml

ocurriendo descenso a niveles normales entre las 24 y 48hrs si no se agrega proceso infeccioso bacteriano. Por su mecanismo de producción los pacientes con carcinomas tiroideos de células C pueden tener niveles altos en ausencia de infección (Clec'h 2006, Fosse 2006). Son múltiples las indicaciones para el uso de PCT, las siguientes son algunas:

- a) Diagnóstico de infección bacteriana en síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.
- b) Monitorización en la terapia con antibióticos y evolución de la infección bacteriana.
- c) Diagnóstico diferencial de enfermedades inflamatorias y fiebre de origen desconocido. (Morales, 2006)

Los aumentos de procalcitonina ocurren en infecciones bacterianas, parasitarias y micóticas con manifestaciones sistémicas los niveles suelen ser mayores usualmente de 2 a 53ng/ml en infecciones graves. Aquellos con infecciones localizadas o con mínimas manifestaciones sistémicas tienen niveles en sangre de 0.3 a 1.5ng/ml. Por lo que niveles mayores de 2ng/ml indican infección sistémica en todos los pacientes a excepción de aquellos con carcinoma de tiroides de células C y siendo ideal su monitorización cada 24hrs en pacientes sépticos y en aquellos con riesgo de desarrollo de infección. (Jensen J, Heslet Lars.2006). La indicación más importante de la medición de la PCT es como marcador diagnóstico de infección bacteriana cuando está presente un Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica, ya que hace la diferenciación entre el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) de origen infeccioso y no infeccioso; además su elevación es marcador pronóstico correlacionando bien el curso de la sepsis grave hasta la disfunción orgánica múltiple (Yong, 2003). En los enfermos de cáncer, suele afectarse la producción de los neutrófilos, ya sea por el mismo proceso neoplásico o por el uso de medicamentos como quimioterápicos, generando una cuenta total de neutrófilos menor, entonces esta neutropenia es el principal factor de riesgo para desarrollar infección.

La neutropenia puede clasificarse en leve moderada y severa. El riesgo de sepsis que es la presencia del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica más la presencia ó sospecha de foco infeccioso. (Goldstein, 2005) incrementa cuando los

neutrófilos absolutos (la suma de los polimorfonucleares y bandas totales en sangre periférica) son menor a 500 células/mm³; y la gravedad es mayor cuando la cuenta total desciende a 100 o menos células /mm³ considerada entonces como neutropenia profunda. (Santolaya, 2005).

Debido a los pocos PMN circulantes, su única manifestación del proceso inflamatorio secundario a una infección suele ser la fiebre. Se considera fiebre en pacientes neutropénicos como una temperatura oral o axilar mayor de 38.3 °C en una sola medición ó por lo menos 38°C por más de una hora (Manterola, 2004).

Ante un paciente con cáncer, neutropenia y fiebre la exploración del laboratorio está orientada a tres propósitos: evaluar su estado general, detectar el (los) foco (s) infeccioso (s) y medir parámetros útiles en la predicción de riesgo; se solicitan al momento de hospitalizar a todos los pacientes hemograma con recuento de plaquetas, pruebas de función renal y hepática, proteína C reactiva (PCR) cuantitativa, radiografía de tórax, examen general de orina, cultivos de sangre y orina (Santolaya 2005, Manterola 2004).

Determinar la a gravedad del proceso infeccioso en pacientes neutropénicos es de difícil diagnóstico y de gran importancia puesto que un paciente quién supera a un cuadro de sepsis severa tendrá una mayor probabilidad de supervivencia (Tamburro, 2005); así la determinación de la procalcitonina se ha estudiado como marcador de utilidad en los procesos infecciosos, mostrado en estudios tanto en pacientes con cáncer como aquellos que no han tenido problema inmunológico así mismo se ha comparado con la proteína C reactiva, IL-6 y IL-8 (Sakr, 2008).

Se ha demostrado la superioridad de la procalcitonina como marcador de infección grave, así como su utilidad como valor pronóstico y de seguimiento en procesos sépticos donde se encuentra particularmente elevada en pacientes inmunocompetentes con sepsis y meningitis bacteriana; encontrándose también elevada en voluntarios sanos después de recibir inyección con endotoxina bacteriana. En Madrid España en un estudio realizado por la Universidad de Valladolid en el año 2003, analizaron el comportamiento de los niveles de PCT y Proteína C reactiva como marcadores de infección en 80 niños graves en una unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de sepsis. Se hicieron mediciones a su ingreso así como seguimiento seriado a las 6, 12, 24 y 48hrs. Los niveles de PCT a su ingreso fueron mayores de

1ng/ml en todos los pacientes, con elevación pico a las 6 hrs con valores de 20 a 33ng/ml para aquellos niños que cursaron con choque séptico o falla orgánica múltiple: Los niveles de PCR fueron variables de acuerdo a la edad de los pacientes. Se concluyó que el marcador de utilidad fue para la PCT (Casado-Flores 2003).

Harbarth en Suiza en el año 2005 mostró la utilidad de los niveles de PCT, IL6, IL8 en 78 pacientes, los cuales cursaban con SRIS, sepsis severa y choque séptico. Los resultados mostraron que los niveles de PCT tuvieron el mayor valor discriminativo, seguido de IL6 e IL8. Las concentraciones de PCT fueron diferentes para cada grado de sepsis. En SRIS fue de 0.6ug/L, para sepsis severa de 3.5ug/L y Para choque séptico el nivel promedio de PCT fue 21.3 ug/L (Glen, 2005).

En años más recientes, 2006, el centro médico ABC de la Ciudad de México realizó un estudio en 30 adultos de la unidad de cuidados intensivos con sepsis en quienes se determinó el nivel sérico de PCT además de métodos clínicos, de laboratorio y gabinete. Obtuvieron un valor superior a 0.5 ng/ml de PCT en pacientes con sepsis, mostrando una sensibilidad del 93% con valor predictivo negativo del 91% concluyendo que una prueba negativa descarta sepsis. El estándar de diagnóstico fue proporcionado por dos médicos que de manera ajena al estudio con apoyo bibliográfico, clínico, laboratorial y gabinete determinaron SRIS/Sepsis, (Morales, 2006).

Los estudios en pacientes con alteración del sistema inmune son pocos aún menores en población infantil con cáncer y, han sido realizados tratando de mostrar la utilidad de la PCT como marcador discriminativo entre procesos infecciosos sistémico y etiologías no infecciosas de la misma forma se ha comparado con la proteína C reactiva, IL-6 y IL-8. (Giamarellos-Bourboulis, 2001).

En Alemania en el año 2000, en el Hospital de Gottingen se realizó un estudio en 95 pacientes del departamento de Hematología y Oncología que desarrollaron fiebre, en quienes se tomaron cultivos y estudios de gabinete para encontrar la causa de la fiebre. Se documentó infección bacteriana en 40 enfermos; 38 pacientes tuvieron fiebre de origen desconocido; la fiebre asociada al uso de medicamentos quimioterápicos fue en 9 pacientes y 8 casos tuvieron fiebre por actividad tumoral. Observaron, además en todos el comportamiento de dos marcadores reactantes de fase aguda como posibles indicadores de sepsis. La PCR se mostró elevada en todos los casos; mientras que la

PCT se elevó solamente en los enfermos que tenían infección bacteriana encontrando el nivel de corte mayor a 0.5ug/ml. (Schüttrumpf 2003, Lum 2005).

Otro estudio en Grecia, en el año 2001 en 115 pacientes con neutropenia y fiebre se analizó el comportamiento de los niveles séricos de la PCT cada 24 horas hasta la resolución de la fiebre. Los enfermos podían cursar con infección micótica, infección bacteriana sistémica, infección local o diferentes grados de sepsis. Los resultados mostraron que en las primeras 24 horas los niveles de PCT fueron mayores en pacientes con bacteriemia, comparado con aquellos que tenían una infección local, y que podía haber una elevación menos importante cuando la infección era de origen micótico. Sus conclusiones finales hacen referencia a un valor de PCT de 0.5 a 1 ng/ml cuando la infección es local; niveles de más de 1.0 ng/ml sugieren la existencia de infección sistémica y niveles > de 2.0 ng/ml sugieren sepsis severa. Sin embargo hacen mención de que no es suficiente una medición para determinar la conducta terapéutica a seguir, (Giamarellos-Bourboulis 2001).

Es frecuente encontrar concentraciones elevadas de proteína C reactiva en pacientes con enfermedades malignas y realizar el diagnóstico diferencial entre causas de origen infeccioso y no infeccioso es esencial para la toma de decisiones terapéuticas; en el Hospital Oberhausen de Gottingen Alemania, se realizó un estudio en 111 pacientes del departamento de Hematología y Oncología que presentaban niveles de proteína C reactiva mayores a 8mg/L (normal <8mg/L). Se tomaron policultivos bacterianos, virales y estudios de gabinete de las regiones corporales que sugirieran infección oculta, de forma paralela se realizó determinación de PCT a todos los pacientes considerando niveles <0.5ug/L dentro del rango normal; con lo anterior se documentó infección en 42 pacientes, 30 no tuvieron signos de infección, 39 pacientes presentaron fiebre de origen desconocido asociándose finalmente a actividad tumoral y administración de quimioterapéuticos. La PCT se elevó en pacientes con infección sistémica y se mantuvo dentro de rangos normales en el grupo de pacientes en los que no se documentó infección y en aquellos con actividad tumoral y fiebre asociada a quimioterapéuticos; concluyendo que la concentración elevada de PCT comparada con la PCR tiene mayor valor discriminativo para realizar el diagnóstico diferencial en procesos infecciosos en pacientes con cáncer y así facilitar la toma de decisiones terapéuticas (Schüttrumpf, 2006, Leroy 2006).

Se ha demostrado mayor valor diagnóstico en la determinación seriada de la procalcitonina comparada con la proteína C reactiva en pacientes con cáncer neutropenia y fiebre así se comprobó en Turquía en 49 pacientes hospitalizados quienes presentaron 60 episodios de neutropenia y fiebre después de haber sido sometidos a quimioterapias intensivas tomando un grupo control de 20 pacientes con cáncer sin neutropenia ni fiebre después de haber recibido quimioterapia. En este estudio se cuantificó PCT y PCR al ingreso del paciente en ambos se demostró elevación tanto de la PCR como de las PCT pero la PCT se elevó con mayor rapidez comparada con la PCR dentro de 3 a 4 horas después del ataque de infección sistémica alcanzando una meseta dentro de 8 a 24 horas y disminuyendo en 8 hrs en aquellos casos en los que no se documentó infección a diferencia de la PCR que no demostró cambios en el curso de ambos grupos de pacientes. Los niveles de corte para procalcitonina por inmunofluorencia fueron de 1 a 4ug/L con una especificidad de 74% a 96% y para PCR nivel de corte >50g/L con especificidad del 45% comparada con la PCT (Secmeer, 2007).

Existen causas de tipo no infeccioso que elevan la procalcitonina en especial en pacientes con enfermedad hemato-oncológica; así se demostró en Austria donde se estudiaron a 56 pacientes con cáncer sin presencia de neutropenia y fiebre pero sometidos a terapia inmunológica se comparó con un grupo de pacientes con cáncer infectados con bacterias Gram negativas demostrado por medio de hemocultivos; encontrando que tanto en los episodios no infeccioso la PCT y la PCR presentaron niveles séricos elevados sin demostrar diferencia estadísticamente significativa comparado con los pacientes infectados por microorganismos Gram negativos. Concluyendo que los pacientes que cursan con cáncer y son sometidos terapia inmunológica no son candidatos para ser evaluados mediante PCT ó PCR en búsqueda de proceso infeccioso, (Jürgen, 2008).

Un meta análisis publicado Agosto del 2008 de los 30 principales estudios que han sido realizados para evaluar el papel de la PCT comparado con la PCR y la IL-6 como herramienta diagnostica en pacientes de alto riesgo para morbilidad por cáncer neutropenia y fiebre asociados a infección no ha demostrado diferencia significativa entre los valores de PCR, PCT e IL-6.

Sin embargo la limitante se encuentra en algunos estudios que incluyen un pequeño número de pacientes concluyendo que la PCT se recomienda como herramienta diagnóstica de validez para pacientes con cáncer, neutropenia y fiebre con valores de 0.5-1 ng/ml en infección local y > de 2ng/ml en infecciones sistémicas (Sakr, 2008).

III. METODOLOGIA

El presente estudio se realizó en el Hospital de Especialidades del Niño y La Mujer “Dr. Felipe Nuñez Lara” de la Secretaría de Salud del Estado de Querétaro, durante un año (1 enero de 2007 al 1 de diciembre 2007).

Se incluyeron los niños menores de 15 años de edad. Se formaron dos grupos de estudio. El grupo A (CASOS) pacientes de 6 meses a 15 años con enfermedad neoplásica, excepto aquellos con cáncer de tiroides ó cáncer de pulmón de células pequeñas; quienes ingresaron al servicio de Urgencias de Pediatría por cursar con neutropenia y fiebre, pero se eliminaron los que tenían quemaduras o eran politraumatizados. Se registró PCT, sexo, edad, tiempo transcurrido desde el último día de aplicación de quimioterapia, sitio de infección, resultados de cultivos, tiempo de estancia hospitalaria, manejo (incluyendo área pediátrica de atención), morbilidad asociada y causas de mortalidad cuando hubo un deceso. El seguimiento de cada caso fue diario por parte de los investigadores desde su ingreso hasta su egreso, sea por indicación médica, por muerte o porque los enfermos fueran trasladados a otro hospital o tuvieran un egreso voluntario.

En el grupo B (CONTROL), elegido de forma aleatoria formado por pacientes con enfermedad neoplásica, sin Neutropenia y Fiebre, que no estuvieran hospitalizados, se registró temperatura axilar, recuento de neutrófilos absolutos y PCT.

Mediciones y análisis.

Al grupo de CASOS al momento de su ingreso al hospital se registró en la hoja de recolección de datos y se determinó en su biometría hemática la cuenta total de neutrófilos absolutos con los que ingresó. Se tomó temperatura axilar con termómetro de mercurio marca DILING B. que logra determinaciones desde 35 a 42 grados

centígrados. Enseguida se tomaron cultivos y se inició el esquema antimicrobiano específico ó empírico según había o no evidencia de infección.

Al grupo CONTROL se identificó cuando acudían al laboratorio a toma de estudios como biometría hemática de control para continuar con su esquema de quimioterapia si sus condiciones lo permitían.

En ambos grupos se tomaron 2ml de sangre en un tubo estéril con EDTA para determinación de procalcitonina, a su ingreso al servicio de urgencias en el grupo A y cuando acudían a laboratorio al grupo B.

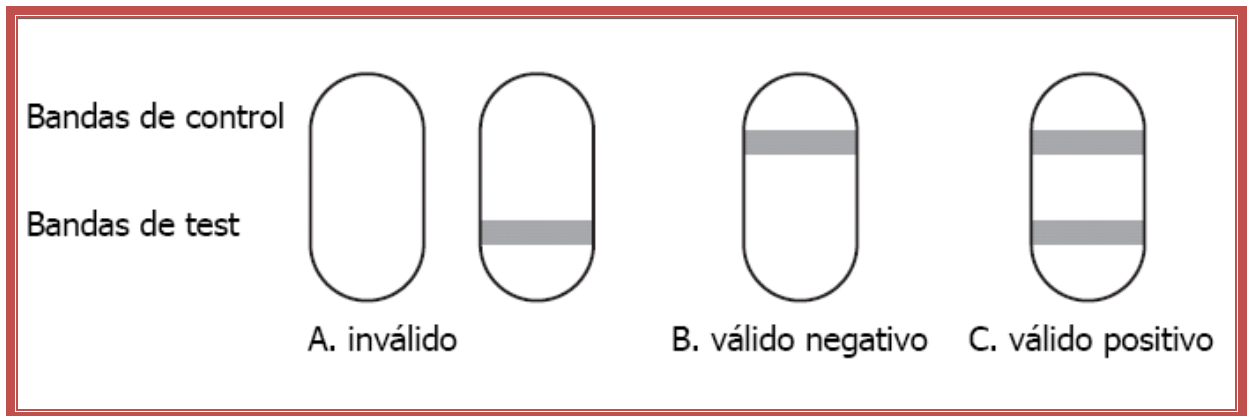
Una vez obtenida la sangre se centrifugó a 5000 revoluciones por minuto por 5 minutos y el plasma se congeló a $< 20^{\circ}\text{C}$. De éste forma permaneció la muestra hasta el día de la experimentación que fue realizada un mismo día, cuando se obtuvieron el total de las muestras. La cuantificación de procalcitonina se realizó por método semicuantitativo de acuerdo a lo establecido por B.R.A.H.M.S PCT-Q. Este test utiliza anticuerpos monoclonales de anticatacalcina de ratón conjugada con oro coloidal y anticuerpos policlonales de anti-calcitonina de oveja; formando un complejo de anticuerpos de antígenos marcados: Este complejo se mueve por el sistema de test empujado por la capilaridad pasando así en el proceso por la zona que contiene la banda del test. Aquí el complejo marcado de antígenos se enlaza al anticuerpo de anti-calcitonina fija. La determinación de la gama de concentración de PCT tiene lugar a través de la comparación de la intensidad del color de la banda de test con los bloques de color de la tarjeta de referencia.

El día de la experimentación se procedió a descongelar las muestras hasta obtener una temperatura ambiente e iniciar el test. En cada muestra se pipetearon 6 gotas del plasma evitando burbujas y se colocaron en la cavidad redonda de B.R.A.H.M.S PCT-Q. Se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Pasado ese tiempo se determinó la gama de concentración de la PCT de cada prueba.

Primeramente se comprobó la validez del test a base de la banda de control claramente visible.

FIGURA III.1

Test semicuantitativo para determinación de PCT.



El análisis estadístico de las variables de estudio se realizó por medio electrónico con el programa SPSS versión 12 a través de estadística descriptiva con medidas de tendencia central, pruebas no paramétricas y paramétricas. La representación de los resultados fue a través de figuras y gráficos.

IV. RESULTADOS Y DISCUSION

El TOTAL de la muestra fue de 50 sujetos divididos en 25 para cada grupo, CASOS y CONTROLES respectivamente. El género femenino fue el más frecuente (54%) con respecto al masculino (46%) (Gráfico 4.1).

En cuanto a la edad, el rango predominante fue de 6 a 12 años con una media de 3.06 ± 0.79 años (Gráfico 4.2).

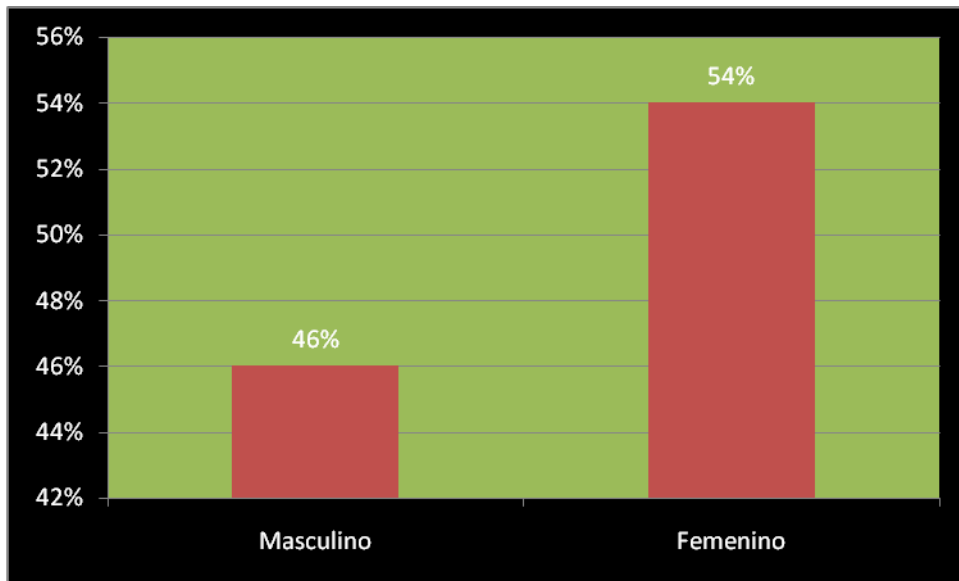
La neoplasia más frecuente en población fue la Leucemia Linfoblástica Aguda, en el 68% (17 casos) seguida de la Leucemia Mieloblástica Aguda en el 20% (5 casos), Linfoma 8% (2 casos), Blastoma pulmonar 4% (1 caso) (Figura 4.1).

En el grupo CASOS a todos los pacientes a su ingreso, se les tomó determinación de procalcitonina resultando en un 52% con valor $<0.5\text{ng/dl}$; 24% con valor de $>0.5\text{ng/dl}$; 12% con valor de >2 y 12% con determinación de $>10\text{ng/dl}$. La determinación de más de 10ng/dl resultó en aquellos 3 pacientes que fallecieron por complicaciones de tipo séptico a diferencia del grupo control donde los niveles de procalcitonina se mantuvieron en rango negativo en el 96% (24 pacientes). La mortalidad registrada fue del 16% (4 pacientes) de los cuáles el 75% (3 pacientes) fallecieron por sepsis y un 25% (1 paciente) por alteraciones de tipo metabólico. (Gráfico 4.3). Mediante el análisis estadístico se determinó la relación entre los niveles de PCT $>0.5\text{ng/ml}$ y la presencia de la mortalidad resultando de forma estadísticamente significativa a través de la prueba exacta de Fisher con una $p=0.007$ (Gráfico 4.4). A través de la razón de momios se determinó que los niveles de PCT $>0.5\text{ng/ml}$ elevan 11 veces más el riesgo de presentar complicaciones de tipo infeccioso y por ende de mortalidad relacionada con sepsis que aquellos que cursan con niveles menores de 0.5ng/ml .

La cuenta de neutrófilos absolutos fue menor de 500 células/mm en el 96%; de los cuales el 56% tuvo neutropenia profunda con menos de 200células/mm^3 . Al analizar la correlación existente entre el recuento de neutrófilos y la elevación de procalcitonina no se encontró una diferencia estadísticamente significativa $r=1$ por lo que la presencia de neutropenia ($<500\text{células/mm}^3$) vs neutropenia profunda no incrementa el riesgo de mortalidad por sepsis, (Gráfico 4.5). El 100% de los pacientes habían recibido quimioterapia previamente. La mitad aproximadamente la recibió antes de 10 días de su internamiento.

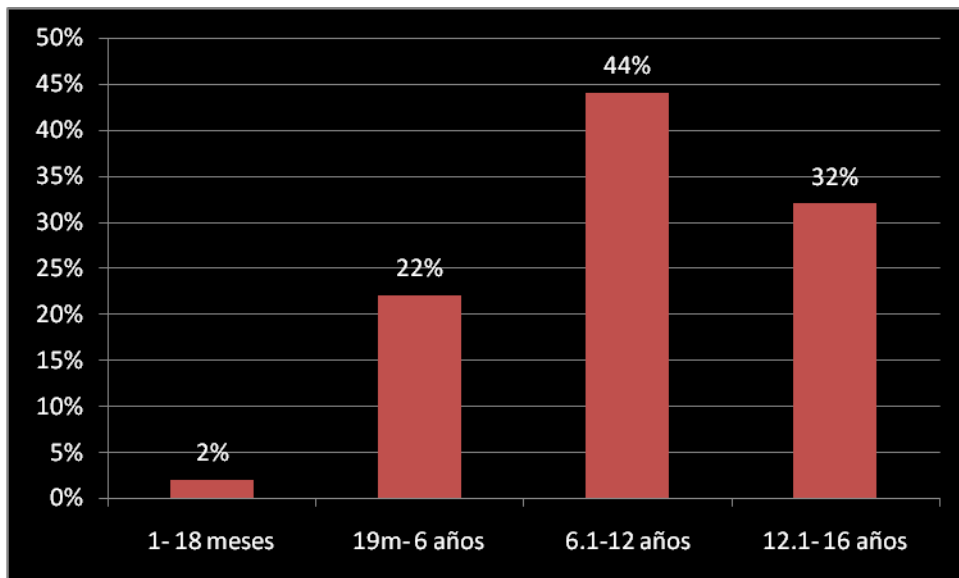
El 52% (13 casos) de los pacientes, no mostraron foco evidente de infección a su ingreso; en el 20%(5 casos) se identificó foco pulmonar, 12% (3 casos) a nivel gastrointestinal, 8% (2 casos) a nivel faríngeo y sólo un 4% (1 caso) en tejidos blandos, (Figura 4.2). El análisis estadístico no mostró diferencia significativa entre los niveles de PCT y el foco infeccioso identificado. El 100% de los pacientes fueron hospitalizados y de éstos el 80% fueron tratados con esquema antibiótico empírico inicial cefalosporina de tercera generación más aminoglucósido; en el 8% se inició con cefalosporina de 1era generación más aminoglucósido y en el 4% se usó Penicilina Procaínica de forma inicial (Gráfico 4.6). El 24% de los casos requirieron manejo en terapia intensiva pediátrica contra el 76% que requirieron internamiento convencional en piso de medicina interna. La estancia hospitalaria para pacientes con diagnóstico de neutropenia y fiebre fue mayor a 10 días en el 40% de los casos, de 4-7 días en el 28% de los casos con una media de 2.9 ± 1.01 . (Figura 4.3). Se realizaron hemocultivos en el 68% de los casos de éstos el 56% resultó negativo y el 3% (3 casos) positivo con aislamiento en cada uno de los casos de *E. Coli*, *Pseudomonas aureginosa*, *Sphingomonas paucimobili*. En el 32% no se realizó hemocultivo (Gráfico 4.7). En el 12% se realizó otro tipo de cultivos aislando *Pseudomonas aureginosa* en cultivo de líquido ótico y en secreción bronquial. Cabe mencionar que en el paciente que cursó con otitis media crónica y neumonía por *Pseudomonas* presentó nivel de PCT $>10\text{ng/ml}$. Sin embargo en el análisis estadístico no hubo evidencia significativa con los niveles de procalcitonina y hemocultivos positivos en estos 3 pacientes. Del grupo CONTROL de los 25 pacientes con diagnóstico de enfermedad neoplásica que no estuvieron hospitalizados y no presentaron neutropenia y fiebre, los niveles de procalcitonina fueron en un 96% con valor $<$ de 0.5 ng/dl y sólo 4% fue 0.5ng/dl (Gráfico 4.8).

Gráfico 4.1 INCIDENCIA DE NEUTROPENIA Y FIEBRE POR SEXO POBLACIÓN TOTAL.



Fuente: expedientes clínicos del HENM Enero de 2007 a Diciembre de 2007.

Gráfico 4.2 RANGOS DE EDAD EN POBLACION TOTAL.



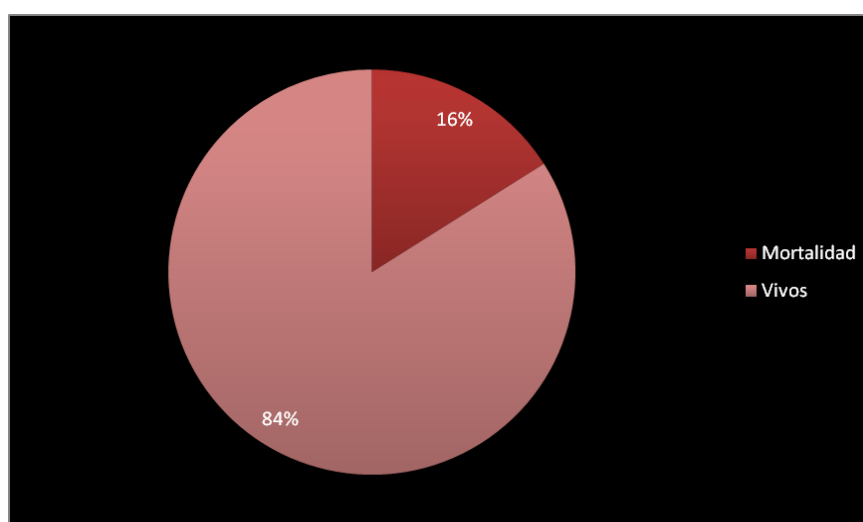
Fuente: expedientes clínicos del HENM Enero de 2007 a Diciembre de 2007

Figura 4.1 TIPO DE NEOPLASIAS EN POBLACION TOTAL.

ENFERMEDAD NEOPLÁSICA	CASOS		CONTROLES		TOTAL
	No.	%	No.	%	
LLA	17	34.0	18	36.0	35
LAM	5	10.0	5	10.0	10
Linfoma	2	4.0	2	4.0	4
Otro	1	2.0	0	0	1
Total	25	50.0	25	50.0	50

Fuente: expedientes clínicos del HENM Enero de 2007 a Diciembre de 2007

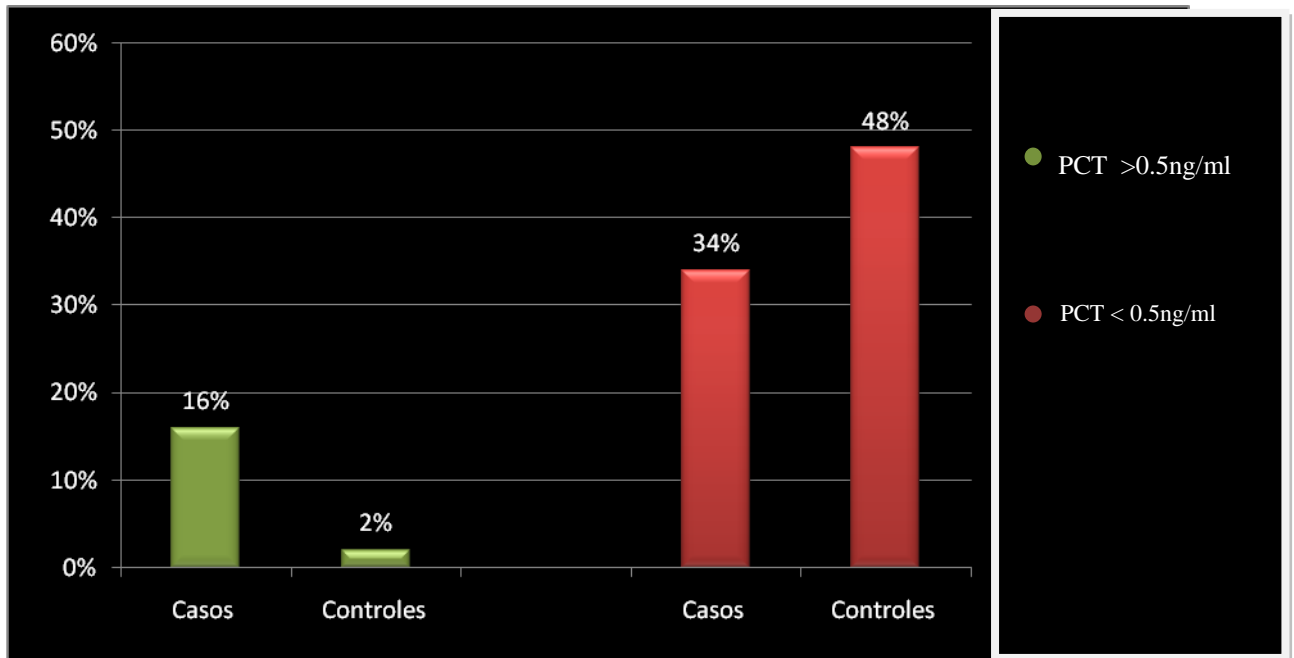
Gráfico 4.3 MORTALIDAD DE PACIENTES CON NEUTROPENIA Y FIEBRE GRUPO CASOS.



n=25

Fuente: expedientes clínicos de pacientes con neutropenia y fiebre de Enero de 2007 a Diciembre de 2007 HENM.

Gráfico 4.4 NIVELES DE PCT Y MORTALIDAD. POBLACION TOTAL.



N=50

Fuente: expedientes clínicos de pacientes con neutropenia y fiebre de Enero de 2007 a Diciembre de 2007 HENM.

Gráfico 4.5 RECUENTO DE NEUTRÓFILOS AL INGRESO DEL PACIENTE CON NEUTROPENIA Y FIEBRE GRUPO CASOS.

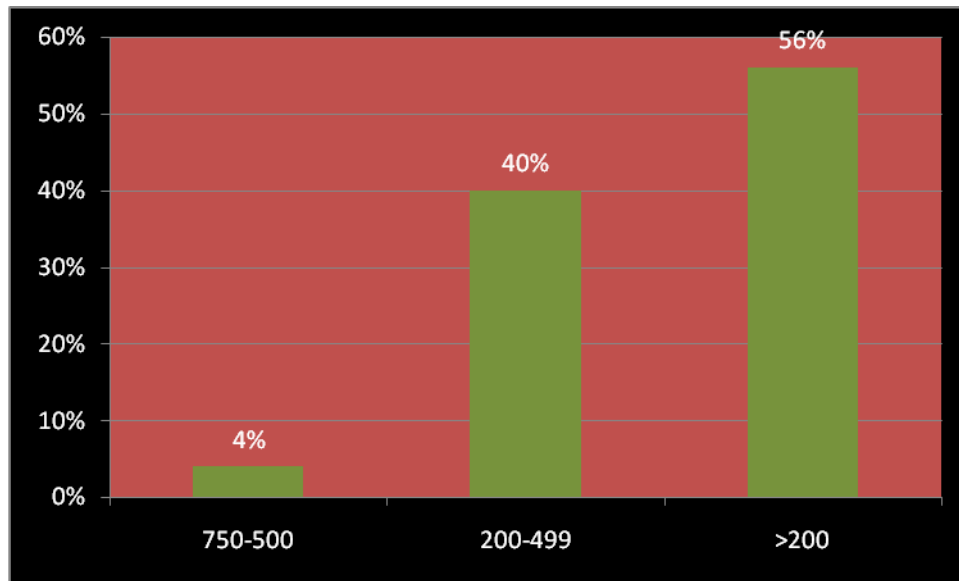


Figura 4.2 PRESENCIA DE FOCO INFECCIOSO POR EDAD EN PACIENTES CON NEUTROPENIA Y FIEBRE GRUPO CASOS.

FOCO INFECCIOSO	1-18 MESES	19 MESES A 6 AÑOS	6.1 A 12 AÑOS	12.1 A 16 AÑOS.	TOTAL
FARINGE	0	0	1	1	2
PULMÓN	0	2	1	1	4
TEJIDOS BLANDOS	0	0	0	1	1
GI	1	0	3	1	5
NINGUNO	0	3	2	5	10
OTROS	0	0	2	1	3
TOTAL	1	5	9	10	25

Gráfico 4.6 ANTIBIÓTICOS USADOS AL INGRESO DEL PACIENTE GRUPO CASOS.

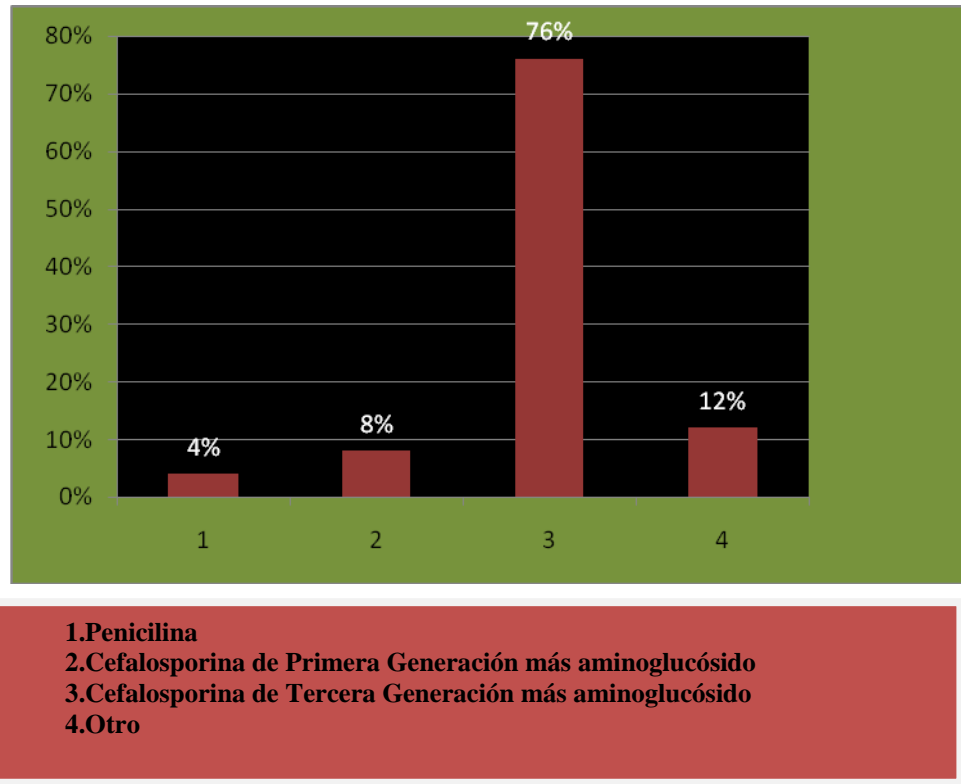
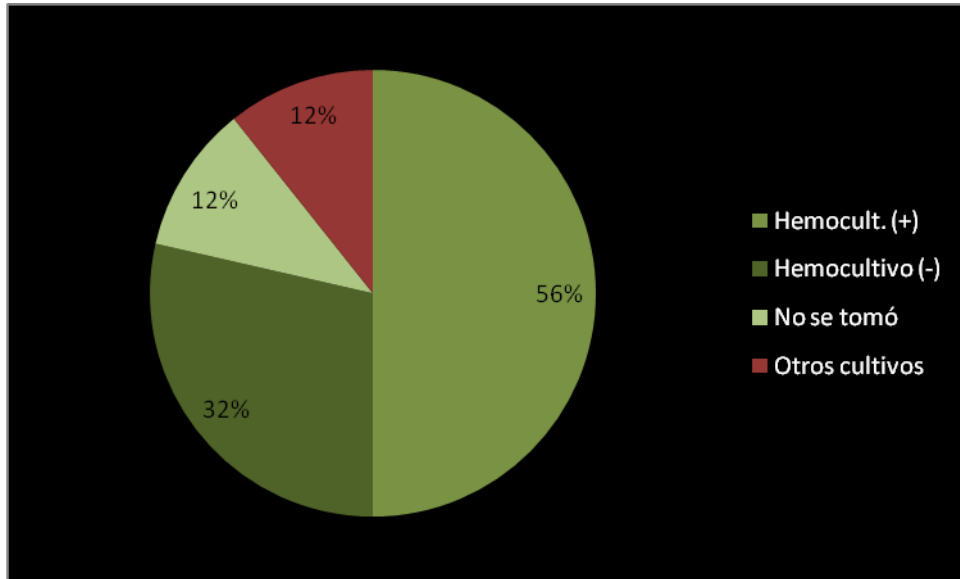


Figura 4.3 ESTANCIA HOSPITALARIA GRUPO CASOS.

DÍAS DE ESTANCIA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
MENOS DE 3 DÍAS	2	8.0
4-7 DIAS	7	28.0
8-10 DIAS	6	24.0
MÁS DE 10 DIAS	10	40.0
TOTAL	25	100.0

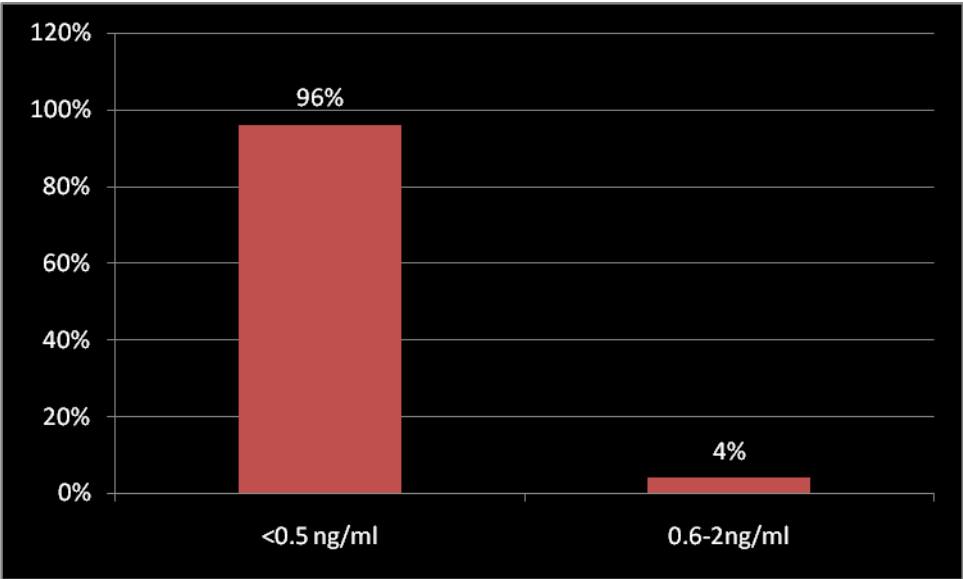
Gráfico 4.7 TOMA DE HEMOCULTIVOS EN PACIENTES CON NEUTROPENIA Y FIEBRE



n=25

Fuente: expedientes clínicos de pacientes con neutropenia y fiebre de Enero de 2007 a Diciembre de 2007.

Gráfico 4.8 NIVELES DE PCT EN PACIENTES CON ENFERMEDAD NEOPLÁSICA GRUPO CONTROL.



DISCUSIÓN

El presente estudio mostró que los pacientes que evolucionaron con sepsis severa y/o choque séptico tuvieron niveles de PCT altos (>10ng/dl); lo que apoya las publicaciones Glen(2005) y Sakr (2008) quienes demostraron niveles >2ng/ml en infecciones sistémicas llegando a determinar valores de 21ng/ml como nivel promedio en pacientes con choque séptico, demostrando la utilidad de medir PCT en pacientes con sospecha de proceso infeccioso ya que tendrá a elevarse cuando un enfermo cursa con sepsis y/o choque séptico y a pesar de que nuestra población en estudio está limitada en número de participantes estamos de acuerdo, se mostró la elevación de PCT que tienen los enfermos con infección bacteriana aún en los pacientes con cáncer, sin embargo también hemos considerado que el tamaño de la muestra deberá ampliarse para definir el riesgo de infección cuando llegue un enfermo con cáncer y tenga en ese momento neutropenia y fiebre, ya que el 25% de la población estudiada evolucionó a sepsis grave ingresando en la UCI.

El estudio de Morales (2006) mostró que todos los pacientes en la UCI con sepsis a quienes se les determinó la PCT, tuvieron elevación > a 0.5 ng/ml, considerando esta prueba entonces con una sensibilidad del 93% y especificidad del 63% para diagnosticar sepsis bacteriana, cuyo valor predictivo negativo fue del 91% por lo que cuando el valor de PCT es menor a 0.5ng/ml se descarta la sepsis. Así mismo nuestro estudio mostró que cuando los niños cursaban con infección tenían un valor de PCT ≥ 0.5 ng/ml; y que además, aquellos pacientes que ingresaron a la UCI por sepsis severa presentaron los valores más altos registrados en todos los pacientes que analizamos, pero aún fue mayor en aquellos que murieron por sepsis y no por actividad tumoral dadas sus condiciones diagnósticas. Por tanto consideramos que si bien, el 16% de la población estudiada murió por sepsis y falla orgánica múltiple en la UCI y mostró elevación de la PCT desde su ingreso al hospital, habría otros pacientes que durante su evolución hacia sepsis y probablemente de los que no fallecieron tuvieran elevación progresiva de la PCT, pero de acuerdo al diseño del estudio no se realizó esta medición, como es recomendada por otros autores.

Giamarellos-Bourboulis en el 2001 Demostró en 115 pacientes con neutropenia y fiebre que valores de PCT $<0.5\text{ng/ml}$ descartaban infección; contrario a los que tuvieron $\geq 0.5\text{ng/ml}$; y logró relacionar los niveles de PCT con el tipo de infección; los cuales fueron definidos como una infección local si la PCT se cuantificó en $\geq 0.5\text{ng/ml}$; niveles de $>1.0\text{ng/ml}$ sugieren infección sistémica; sepsis severa para niveles $>2\text{ng/ml}$. Casado Flores en Madrid España en el año 2003 determinó el comportamiento de los niveles de PCT para los enfermos que tenían diferentes estadios de la infección. Hizo mediciones de PCT a las 6, 12, 24 y 48hrs a partir del ingreso del paciente al hospital y encontró que el valor pico de elevación de la PCT se encontraba a las 6 hrs y desaparecía después de 12hrs si la evolución del enfermo era hacia la mejoría y la infección se iba resolviendo. En nuestro estudio observamos que cuando los pacientes tenían un nivel de PCT mayor de 0.5 ng/ml habían acudido en busca de atención médica por tener fiebre y a quienes se documentó neutropenia y por tanto iniciaron el protocolo para el manejo de estos pacientes obligando su vigilancia y manejo correspondiente por el riesgo de infección; y que aquel grupo control a quienes se les hizo determinación de PCT los valores fueron $< 0.5\text{ng/ml}$; y en quienes podrían tener neutropenia pero ninguno con fiebre como signo sospechoso de infección, lo que corresponde a lo Descrito por Schüttrumpf (2006) quién mostró niveles normales en pacientes que no tenían infección y que la fiebre era por quimioterapia y/o actividad tumoral. El diseño de este estudio no permitió hacer determinaciones seriadas por cuestiones económicas en el momento del desarrollo del mismo, por tanto no pudimos observar el comportamiento de la PCT de acuerdo a la evolución de la infección, pero si nos permitió observar que al igual que Giamarellos-Bourboulis los niveles más altos de la PCT aún en la primera y única medición fueron $\geq 10\text{ng/ml}$ en los pacientes con una infección no local, los que nos permite considerar la necesidad de hacer un estudio con determinaciones seriadas para obtener un nivel de PCT que nos alerte la gravedad de la infección, aun en aquellos pacientes que han ingresado con un proceso infeccioso local. Se descartó la neoplasia misma como causa de elevación de la PCT, es este estudio, Ya que cuando se midió el nivel de PCT en el grupo control, los valores fueron $<0.5\text{ng/ml}$, ya que como ha sido descrito en procesos infecciosos bacterianos la PCT se produce por las endotoxinas bacterianas en los macrófagos, monocitos, células neuroendocrinas del hígado, pulmones, intestino y otros tejidos.

Del grupo de casos se tomaron hemocultivos al momento de su ingreso al hospital en el 68% , resultando positivos el 20%, con identificación de microorganismos habituales en Este tipo de pacientes como fueron *E. coli*; *P. aeruginosa* y *Sphingomonas paucimobilis*. Sin embargo el porcentaje de aislamiento microbiológico no ha sido del 30-60% de lo esperado con la literatura mundial, a lo que consideramos que en ocasiones solo se toma un frasco de hemocultivo por paciente.

La estancia hospitalaria y manejo de los pacientes con cáncer que acuden por neutropenia y fiebre no difiere en este estudio a las publicaciones internacionales en general, pues ya se ha hecho mención de la necesidad de vigilancia y descartar proceso infeccioso por la vulnerabilidad de acuerdo a sus condiciones generales y su cuanta de neutrófilos como defensa ante agentes bacterianos aún propios de la biota endógena de cada individuo, de ahí la necesidad que ha surgido en este hospital y en otros del mundo de tener una prueba mas específica y sensible para hacer un diagnóstico oportuno y evitar en caso contrario gastos mayores hospitalarios y prolongar la morbilidad en estos enfermos.

Con respecto a la estancia intrahospitalaria existen reportes en la literatura nacional y mundial que hacen incapié en las estancias prolongadas relacionadas con el incremento en la morbilidad y en los costos de atención por realizar diagnósticos tardíos y tratamientos inoportunos en especial en este tipo de pacientes que por su estado de inmunosupresión durante la mayor parte de su tratamiento presentan mayor vulnerabilidad ante cualquier tipo de microorganismo.

CONCLUSIONES.

La Procalcitonina es una herramienta válida y confiable para determinar la presencia de infección en un paciente con cáncer que se presenta en un servicio de urgencias con Neutropenia y Fiebre que la determinación $\leq 0.5\text{ng/ml}$ nos descarta un proceso infeccioso y valores $\geq 0.5\text{ng/ml}$ nos traduce infección y posibilidad de evolución hacia sepsis severa. Nuestra limitante se presenta en que la población de nuestro estudio es pequeña como ha sido en la mayoría de los estudios internacionales por lo que habría que continuar con las investigaciones en beneficio de éste grupo de pacientes inmunocomprometidos.

LITERATURA CITADA

Casado-Flores J, Blanco M. 2001. Procalcitonina: un nuevo marcador de infección bacteriana. *An Esp Pediatric*. 54:69-73.

Casado- Flores J, Blanco M. 2003. Serum procalcitonin in children with suspected sepsis: A comparison with C-reactive protein and neutrophil count. *Pediatr Crit Care Med*. 4 (2):190-195.

Claeys R, Vinken S. 2002. Plasma Procalcitonin and C-reactive protein in acute sepsis shock: Clinical and biological correlates. *Crit Care Med*. 30 (4): 757- 762.

Clec'h C, Fosse JP. 2004. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med*.32 (5):1166-1169.

Clec'h C, Fosse JP. 2006. Differential diagnostic value of procalcitonin in surgical and medical patients with septic shock. *Crit Care Med*. 34 (1):102-107

De Bont E, 2000. Procalcitonin: A diagnostic marker of bacterial infection in Neutropenic cancer patients with fever?. *Infection* (6):398-400.

Giamarellos- Bourboulis G. 2001. Assessment of procalcitonin as a diagnostic marker of underlying infection in patients with febrile neutropenia. *CID*.32:1718-1724.

Glenn R, Stryjewski M. 2005. Interleukin-6, interleukin-8, and a rapid and sensitive assay for calcitonin precursors for the determination of bacterial sepsis in febrile neutropenic children. *Pediatric Crit Care Med*. 6 (2):129-135.

- Gómez N, Molina F, 2006. Procalcitonina semicuantitativa (PCT-Q) como prueba diagnóstica y marcador pronóstico en niños con sepsis bacteriana. Bol. Med Hosp Infant Mex. 63: 8-17.
- Goldstein B, Giroir B. 2005. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 6 (1):2-8.
- Guzmán B, Correa D. 2004. Citocinas y otras moléculas involucradas en sepsis y en pacientes con sepsis y complicaciones de neutropenia. *Alergia, asma e inmunología pediátrica*. 13(1):15-23.
- Jensen J, Heslet Lars. 2006. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med* 34 (10): 2596-2602.
- Jürgen H, Strenger V. 2008. Non-infectious causes of elevated procalcitonin and C-reactive protein serum levels in pediatric patients with hematologic and oncologic disorders. *Support Care Cancer*. 16:1035-1040.
- Leroy S, Romanello C. 2007. Procalcitonin to reduce the number of unnecessary cystographies in children with a urinary tract infection: a European validation study. *The journal of pediatrics*. 89-95.
- Lum L. 2005. Bloodstream infection in children. *Pediatric Crit Care Med* 6 (3):42-44.
- Luzzani A, Polati E. 2003. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med*. 31 (6).1737-1741.
- Manterola A, Romero P. 2004. Neutropenia y fiebre en el paciente con cáncer. *An Sist Navar*. 27(3): 33-43.
- Morales G, Ruíz M. 2006. Procalcitonina en el diagnóstico temprano de sepsis de origen bacteriano. *Rev Asoc Mex Crit y Ter Int*. 20 (2) 57-64.

- Prat C, Sancho J, Domínguez J. 2008. Evaluation of procalcitonin, C-reactive protein, IL-6 and IL-8 as a diagnostic marker of infection in patients with febrile neutropenia. *Leukemia and Lymphoma*; 49 (9): 1752-1761.
- Remolina M. 2005. Procalcitonina, marcador de inflamación sistémica. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 188-190.
- Santoloya M, Robagliati R. 2005. Consenso Manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre. *Rev. Chil Infect* (2):79-113.
- Sakr Y, Sponholz C. 2008. The Role of Procalcitonin in Febrile Neutropenic Patients: Review of the Literature. *Infection*.(2): 88-96.
- Schüttrumpf S, Binder L. 2006. Utility of procalcitonin concentration in the evaluation of patients with malignant diseases and elevated C-reactive protein plasma concentrations. *CID* 43:468-473.
- Schüttrumpf S, Binder L. 2003. Procalcitonin: a useful discriminator febrile conditions of different origin in hemato-oncological patients?. *Ann Hematol* 82: 98-103.
- Secmeer G. 2007. Role of Procalcitonin and CRP in Differentiating a Stable From a Deteriorating Clinical Course in Pediatric Febrile Neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 29 (2) 107-111.
- Stein PD. 2003. Procalcitonin measurement for differential diagnosis between pulmonary embolism and pneumonia. *Crit Care Med*. 31(2).661.
- Simon L. 2008. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of bacterial infection in critically ill children at onset of systemic inflammatory response syndrome. *Pediatr Crit Care*. 9 (4) 407-413.

Tamburro R .2005. Pediatric cancer patients in clinical trials of sepsis: factors that predispose to sepsis and stratify outcome. *Pediatr Crit Care.* 6 (3): 87-91.

Van-Rossum A, Wulkan W, 2004. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children.*Infectious Diseases*(4) 620-630.

Winfried V. 2006. Risk assessment and treatment of low-risk patients with febrile neutropenia. *CID.* 42:533-540.

Yong Y. 2003. Procalcitonin is persistently increased among children with poor outcome from bacterial sepsis. *Pediatr Crit Care.* 4 (1):21-25.