



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

1 de 2

Neiva, 21 de Enero del 2022

Señores

CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

Ciudad

El (Los) suscrito(s):

Ana María Bautista Cruz, con C.C. No. 1075318213,

Paula Andrea Cabrera Laiseca, con C.C. No. 1075299653,

Juan José Laguado Cerón, con C.C. No. 1082781009,

Nicolás Palacios Calderón, con C.C. No. 1075316824,

Autor(es) de la tesis y/o trabajo de grado

Titulado: Niveles de procalcitonina para la detección de sepsis y severidad en pacientes con neutropenia febril presentado y aprobado en el año 2021 como requisito para optar al título de Médico;

Autorizo (amos) al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que, con fines académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios puedan consultar el contenido de este trabajo de grado en los sitios web que administra la Universidad, en bases de datos, repositorio digital, catálogos y en otros sitios web, redes y sistemas de información nacionales e internacionales “open access” y en las redes de información con las cuales tenga convenio la Institución.
- Permita la consulta, la reproducción y préstamo a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato Cd-Rom o digital desde internet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer, dentro de los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia.
- Continúo conservando los correspondientes derechos sin modificación o restricción alguna; puesto que, de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es un acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación del derecho de autor y sus conexos.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, “Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores” , los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional [www.usco.edu.co](http://www.usco.edu.co), link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

2 de 2

EL AUTOR/ESTUDIANTE: Nicolás Palacios Calderón EL AUTOR/ESTUDIANTE: Juan José Laguado Cerón

Firma: Nicolás P. C.

Firma: Juan José Laguado Cerón

EL AUTOR/ESTUDIANTE: Ana María Bautista Cruz EL AUTOR/ESTUDIANTE: Paula Andrea Cabrera Laiseca

Firma: Ana Bautista C

Firma: Paula A. Cabrera L



**TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO:** Niveles de procalcitonina para la detección de sepsis y severidad en pacientes con neutropenia febril.

**AUTOR O AUTORES:**

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Bautista Cruz	Ana María
Cabrera Laiseca	Paula Andrea
Laguado Cerón	Juan José
Palacios Calderón	Nicolás

**DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:**

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Alarcón Gil	Clara Eugenia

**ASESOR (ES):**

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Castro Betancourt	Dolly

**PARA OPTAR AL TÍTULO DE:** Médico

**FACULTAD:** Salud

**PROGRAMA O POSGRADO:** Medicina

**CIUDAD:** Neiva **AÑO DE PRESENTACIÓN:** 2021 **NÚMERO DE PÁGINAS:** 65

**TIPO DE ILUSTRACIONES (Marcar con una X):**

Diagramas\_\_\_ Fotografías\_\_\_ Grabaciones en discos\_\_\_ Ilustraciones en general\_\_\_ Grabados\_\_\_ Láminas\_\_\_  
Litografías\_\_\_ Mapas\_\_\_ Música impresa\_\_\_ Planos\_\_\_ Retratos\_\_\_ Sin ilustraciones\_\_\_ Tablas o Cuadros\_X\_

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional [www.usco.edu.co](http://www.usco.edu.co), link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.



**SOFTWARE** requerido y/o especializado para la lectura del documento:

**MATERIAL ANEXO:** 6 anexos

**PREMIO O DISTINCIÓN** (*En caso de ser LAUREADAS o Meritoria*): Ninguna

**PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:**

**Español**

**Inglés**

- |                            |                                   |
|----------------------------|-----------------------------------|
| 1. Neutropenia Febril      | Febrile Neutropenia Procalcitonin |
| 2. Procalcitonina          | SIRS                              |
| 3. SIRS.                   | Hematologic neoplasm              |
| 4. Neoplasia hematológica. | Sepsis                            |
| 5. Sepsis                  |                                   |

**RESUMEN DEL CONTENIDO:**

(Máximo 250 palabras)

La neutropenia febril es una de las complicaciones más importantes y de peor pronóstico, considerándose por sus particularidades una urgencia oncológica; las manifestaciones clínicas de procesos infecciosos en estos pacientes no suelen ser floridos, siendo en muchas ocasiones la fiebre el único hallazgo. Nuestro objetivo era determinar los niveles pronósticos de la procalcitonina para la detección de sepsis y severidad en pacientes con neutropenia febril. Realizamos un estudio observacional prospectivo; seleccionamos pacientes con diagnóstico de neutropenia febril y neoplasia hematológica que desearan participar del estudio y estuvieran en el servicio de hospitalización séptimo piso. Se les realizó una prueba de procalcitonina a las 0, 48 y 72 horas posterior al inicio de la neutropenia febril con seguimiento intrahospitalario y 30 días posterior egreso vía telefónica con el fin de valorar la sobrevida. A las 0 horas posterior a la fiebre, el 66,6% de los pacientes sépticos (n=8) tenían valores positivos de procalcitonina y el 25% presentaron valores de procalcitonina exclusivo de sepsis grave y shock séptico; los cuales ascendieron a 50% (n=6) en la toma de las 48 horas. Un 5.12% de pacientes requirió manejo en Unidad de Cuidados Intensivos presentando niveles de PCT exclusivos de sepsis grave y shock séptico en las tomas de 48 y 72 horas. La mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con shock séptico fue del 25%.



La muerte a 30 días posterior al egreso hospitalario fue de 8,3% para los pacientes con diagnóstico de sepsis. La procalcitonina se perfila como un biomarcador pronóstico de gran utilidad para la detección de sepsis y severidad en pacientes con neutropenia febril

### ABSTRACT: (Máximo 250 palabras)

Febrile neutropenia is one of the most important complications and the worst prognosis, being considered an oncological emergency due to its peculiarities; the clinical manifestations of infectious processes in these patients are not usually florid, with fever being the only finding on many occasions. Our objective was to determine the prognostic levels of procalcitonin for the detection of sepsis and severity in patients with febrile neutropenia. We conducted a prospective observational study; We selected patients with a diagnosis of febrile neutropenia and hematological neoplasia who wished to participate in the study and were in the seventh floor hospitalization service. A procalcitonin test was performed at 0, 48 and 72 hours after the onset of febrile neutropenia with in-hospital follow-up and 30 days after discharge by telephone in order to assess survival. At 0 hours after fever, 66.6% of septic patients (n = 8) had positive procalcitonin values and 25% had procalcitonin values exclusive of severe sepsis and septic shock; which amounted to 50% (n = 6) in the 48 hour shot. 5.12% of patients required management in the Intensive Care Unit presenting PCT levels exclusive of severe sepsis and septic shock in the 48 and 72 hour masses. The in-hospital mortality of patients with septic shock was 25%. Death 30 days after hospital discharge was 8.3% for patients diagnosed with sepsis. Procalcitonin is emerging as a very useful prognostic biomarker for the detection of sepsis and severity in patients with febrile neutropenia.

### APROBACION DE LA TESIS

Nombre Presidente Jurado: Dolly Castro B.

Firma:

NIVELES DE PROCALCITONINA PARA LA DETECCIÓN DE SEPSIS Y  
SEVERIDAD EN PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL

ANA MARÍA BAUTISTA CRUZ  
PAULA ANDREA CABRERA LAISECA  
JUAN JOSÉ LAGUADO CERÓN  
NICOLÁS PALACIOS CALDERÓN

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
PROGRAMA DE MEDICINA  
NEIVA - HUILA  
2022

NIVELES DE PROCALCITONINA PARA LA DETECCIÓN DE SEPSIS Y  
SEVERIDAD EN PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL

NICOLÁS PALACIOS CALDERÓN  
JUAN JOSÉ LAGUADO CERÓN  
ANA MARÍA BAUTISTA CRUZ  
PAULA ANDREA CABRERA LAISECA

Trabajo de grado presentado como requisito para optar el título de Médico(a)

ASESORES

CLARA EUGENIA ALARCÓN GIL  
Médico especialista en hematología y hemoterapia

DOLLY CASTRO BETANCOURT  
Enfermera especialista y magister en epidemiología

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
PROGRAMA DE MEDICINA  
NEIVA - HUILA  
2022

Nota de Aceptación

Aceptado

---

---

---



---

Presidente del Jurado

---

Jurado

---

Jurado

Neiva, 07 – Diciembre – 2021

## DEDICATORIA

“Nuestros logros más soñados  
Se dirigen a nuestras personas  
    más cercanas  
Que con su labor promovieron  
    siempre  
    Nuestro quéhacer diario,  
    Su empeño y labor de guías  
Promueven siempre nuestros  
    sueños.”

Ana María,  
Paula Andrea,  
Juan José,  
Nicolás.

## AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Clara Alarcón, por sus valiosos aportes para el inicio de esta investigación, el gusto por un trabajo bien realizado y el amor a sus pacientes.

A la profesora Dolly Castro, por su paciencia, y corrección oportuna en la realización de este proyecto.

A la Universidad Surcolombiana, por permitirnos emprender la aventura de ser médicos.

Al personal del Laboratorio Clínico del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, quienes estuvieron presentes con su actividad y mantuvieron a nuestro alcance todos los equipos e instalaciones que utilizamos en la realización del proyecto.

A nuestras familias y amigos, por su apoyo incondicional, porque con cada palabra y cada gesto nos impulsaban a continuar día a día en este camino.

## CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	13
1. JUSTIFICACIÓN	15
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
3. ANTECEDENTES	18
4. OBJETIVOS	21
4.1 OBJETIVO GENERAL	21
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
5. MARCO TEÓRICO	22
6. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	27
7. DISEÑO METODOLOGICO	31
7.1 TIPO DE ESTUDIO	31
7.2 AREA DE ESTUDIO	31
7.3 POBLACION	31
7.4 MUESTRA	31
7.4.1 Criterios de inclusión	31
7.4.2 Criterios de exclusión	32
7.5 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS	32
7.6 INSTRUMENTO PARA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	33
7.7 PRUEBA PILOTO	33
7.8 CODIFICACIÓN Y TABULACIÓN	34
7.9 FUENTES DE INFORMACIÓN	34
7.11 PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	34
7.12 CONSIDERACIONES ÉTICAS	35
8. ANÁLISIS DE RESULTADOS	39
9. DISCUSIÓN	42

	Pág.
10. CONCLUSIONES	45
11. RECOMENDACIONES	46
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
ANEXOS	50

## LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Características clínicas según sepsis en pacientes con neutropenia febril. HUHMP. 2018-2020	39
Tabla 2. Cultivos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril. HUHMP. 2018-2020	39
Tabla 3. Niveles de procalcitonina en relación con sepsis y estancia en UCI. HUHMP. 2018-2020	40
Tabla 4. Muerte intrahospitalaria y muerte 30 días posterior al egreso hospitalario. HUHMP. 2018-2020	41

## LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A: Consentimiento Informado	51
Anexo B: Instrumento	54
Anexo C: Declaración de Apoyo en Donación de Reactivo de Procalcitonina	56
Anexo D: Acuerdo de Confidencialidad	57
Anexo E: Aprobación Comité de Ética-Bioética del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo	59
Anexo F: Modelo Administrativo	61

## RESUMEN

**Introducción:** La neutropenia febril es una de las complicaciones más importantes y de peor pronóstico clínico considerándose por sus particularidades en una urgencia oncológica; las manifestaciones clínicas de procesos infecciosos en estos pacientes no suelen ser floridos, siendo en muchas ocasiones la fiebre el único hallazgo. Debido a esto, los clínicos han necesitado de un paraclínico que genere una ayuda para identificar o excluir procesos infecciosos, sobre todo en esta población; en dónde han encontrado un aliado con la procalcitonina, un péptido que ha permitido discriminar la infección bacteriana en el paciente con neutropenia febril por su amplio rango biológico, corto tiempo de inducción después del estímulo bacteriano y larga vida media, comparado con otros reactantes de fase aguda, facilitando el diagnóstico y manejo temprano que impacte positivamente en la morbimortalidad de los pacientes.

**Objetivo:** Determinar cuáles son los niveles pronósticos de la procalcitonina para la detección de sepsis y severidad en pacientes con neutropenia febril.

**Materiales y métodos:** Estudio observacional descriptivo transversal prospectivo; se seleccionaron pacientes con diagnóstico de neutropenia febril y neoplasia hematológica que desearan participar del estudio y estuvieran en el servicio de hospitalización séptimo piso. Se les realizó una prueba de procalcitonina a las 0, 48 y 72 horas posterior al inicio de la neutropenia febril haciendo seguimiento durante la hospitalización y 30 días posterior egreso hospitalario por vía telefónica con el fin de valorar la sobrevida. Se incluyeron otras variables como SRIS, días de quimioterapia. Los datos se analizaron usando el paquete estadístico SPSS 25.0

**Resultados:** El estudio incluyó un total de 39 pacientes, 53.8% hombres (n=21). Los gérmenes cultivados con mayor frecuencia fueron *K. Pneumoniae*, *E. Coli*, *P. Aeruginosa* y *Aeromonas sobria*. A las 0 horas posterior a la neutropenia, el 66,6% de los pacientes sépticos (n=8) tenían valores positivos de procalcitonina y el 25% presentaron valores de procalcitonina exclusivo de sepsis grave y shock séptico; los cuales ascendieron a 50% (n=6) en la toma de las 48 horas. Un 5.12% de pacientes requirió manejo en Unidad de Cuidados Intensivos presentando niveles de PCT exclusivos de sepsis grave y shock séptico en las tomas de 48 y 72 horas. La mortalidad intrahospitalaria de los pacientes que presentaron shock séptico fue del 25%. La muerte a 30 días posterior al egreso hospitalario fue de 8,3% para los pacientes con diagnóstico de sepsis.

**Conclusiones:** La procalcitonina se perfila como un biomarcador pronóstico de gran utilidad para la detección de sepsis y severidad en pacientes con neutropenia febril.

PALABRAS CLAVE: Neutropenia febril, procalcitonina, SIRS, neoplasia hematológica, sepsis.

## ABSTRACT

**Introduction:** Febrile neutropenia is one of the most important complications and with the worst clinical prognosis, considering its peculiarities in an oncological emergency; the clinical manifestations of infectious processes in these patients are not usually florid, with fever being the only finding on many occasions. Due to this, clinicians have needed a paraclinic to help identify or exclude infectious processes, especially in this population; where they have found an ally with procalcitonin, a peptide that has made it possible to discriminate bacterial infection in patients with febrile neutropenia due to its wide biological range, short induction time after bacterial stimulation and long half-life, compared to other phase reactants acute, facilitating early diagnosis and management that positively impacts the morbidity and mortality of patients.

**Objective:** To determine results are procalcitonin prognostic levels for the detection of sepsis and severity in patients with febrile neutropenia.

**Materials and methods:** prospective cross-sectional descriptive observational study; Patients with a diagnosis of febrile neutropenia and hematological neoplasia who wished to participate in the study and were in the seventh floor hospitalization service were selected. A procalcitonin test was performed at 0, 48, and 72 hours after the onset of febrile neutropenia, with follow-up during hospitalization and subsequent discharge from hospital by telephone in order to assess survival. Other variables such as SIRS, days of chemotherapy were included. The data were analyzed using the statistical package SPSS 25.0

**Results:** The study included a total of 39 patients, 53.8% men (n = 21). The most frequently cultured germs were *K. pneumoniae*, *E. Coli*, *P. Aeruginosa* and *Aeromonas sobria*. At 0 hours after neutropenia, 66.6% of the septic patients (n = 8) had positive procalcitonin values and 25% had procalcitonin values exclusive of severe sepsis and septic shock; which increased by 50% (n = 6) in the 48-hour taking. 5.12% of patients required management in the Intensive Care Unit presenting levels of PCT exclusive of severe sepsis and septic shock in the 48 and 72 hour masses. The in-hospital mortality of the patients who presented septic shock was 25%. Death 30 days after hospital discharge was 8.3% for patients diagnosed with sepsis.

**Conclusions:** Procalcitonin is emerging as a very useful prognostic biomarker for the detection of sepsis and severity in patients with febrile neutropenia.

**KEY WORDS:** Febrile neutropenia, procalcitonin, SIRS, hematologic neoplasia, sepsis.

## INTRODUCCIÓN

La neutropenia febril representa actualmente una complicación importante que afecta los resultados y el pronóstico clínico de pacientes en condición de inmunosupresión llegando al punto de considerarse una urgencia oncológica. Aproximadamente el 80% de los episodios de neutropenia febril podrían estar asociados a causas infecciosas, sin embargo, entre el 50-70% de los episodios permanecen sin explicación etiológica a pesar de una investigación exhaustiva, las cuales involucran numerosas etiologías que incluyen patógenos bacterianos, fúngicos o virales, identificándose un foco clínico infeccioso únicamente en el 20%-30% de los casos por esta razón.(1)

Como los pacientes con neutropenia febril no presentan los síntomas usuales de infección local o sistémica, se convierte la fiebre en un indicador importante, el cual suele ser el único signo o síntoma de infección y generalmente requiere hospitalización inmediata para evaluación y administración de tratamiento antimicrobiano empírico. Las complicaciones de la neutropenia febril son diversas y se presentan en aproximadamente 25% a 30% de los casos y la tasa de mortalidad varía hasta el 11%.(2)

Las pruebas diagnósticas disponibles actualmente no son lo suficientemente rápidas, sensibles ni específicas para identificar o excluir una causa infecciosa del episodio febril, sumado al hecho de no existir una prueba gold estándar que permita el diagnóstico de una infección. Por esta razón, se han realizado múltiples estudios, que han permitido establecer la capacidad de la PCT para discriminar la infección bacteriana en el paciente con neutropenia febril por su amplio rango biológico, corto tiempo de inducción después del estímulo bacteriano y larga vida media, comparado con otros reactantes de fase aguda (3), permitiendo así un diagnóstico y manejo temprano que impacte positivamente en la morbimortalidad de los pacientes.

El presente es un estudio observacional descriptivo, que incluyo pacientes con neoplasias hematológicas hospitalizados en el 7 piso del HUHMP, durante el periodo comprendido entre noviembre 2018 y enero de 2020, que presentaron neutropenia febril (NF) dentro de su evolución clínica. Los criterios de inclusión fueron: edad mayor de 18 años, diagnóstico de neoplasia hematológica, temperatura axilar  $>38,3^{\circ}$  o  $>38^{\circ}$  durante al menos 1 hora y recuento absoluto de neutrófilos  $< 500$  neutrófilos/ $\mu$ l. Los criterios de exclusión fueron mujeres embarazadas, pacientes VIH positivo y pacientes con participación previa en el estudio. Una vez el paciente presentaba el episodio de NF, se le realizaron 3 tomas de PCT a las 0h, 48h y 72h. El resto de las variables clínicas y sociodemográficas

fueron tomadas retrospectivamente de la historia clínica y posteriormente registradas en un instrumento par recolección de la información.

## 1. JUSTIFICACIÓN

La neutropenia febril se establece como una complicación común en niños, jóvenes y adultos que se encuentran recibiendo tratamiento anticancerígeno, principalmente quimioterapia. Como los pacientes con neutropenia febril no presentan los síntomas usuales de infección local o sistémica, se convierte a la fiebre en un indicador importante y suele ser el único signo o síntoma de infección. La neutropenia febril es considerada como una emergencia médica y generalmente requiere hospitalización inmediata para evaluación y administración de tratamiento antimicrobiano empírico.

Las hospitalizaciones por causa de la neutropenia febril en pacientes oncológicos se encuentran asociadas con una moderada morbilidad, mortalidad y costo para los sistemas de salud, es por ello que la prevención y el manejo adecuado de la neutropenia febril adquiere una importancia bastante elevada; según la guía ASCO- IDSA publicada el 10 de mayo del 2018 las complicaciones se pueden desarrollar a nivel cardiovascular, hematológico, gastrointestinal, hepático, infeccioso, neurológico, pulmonar y renal(2). Es de destacar que la tasa de complicaciones en este contexto es de aproximadamente 25% a 30% y la tasa de mortalidad varía hasta el 11%. En un estudio británico se concluyó que los pacientes con neutropenia febril tenían una media de estadía intrahospitalaria de 11,5 días y un costo medio de \$19,110 dólares por episodio de neutropenia febril presentado(4).

Es importante resaltar que no existe una prueba gold estándar que permita el diagnóstico de una infección y que las pruebas de más frecuencia en la actualidad presentan una dificultad variada por el tiempo de desarrollo requieren y/o la sensibilidad y especificidad que manejan. Según la Guía de práctica clínica de la ESMO, los hemocultivos sólo se encuentran positivos en el 7-31% de los episodios de neutropenia febril. En la literatura existen reportes donde la prueba de procalcitonina por su amplio rango biológico, corto tiempo de inducción después del estímulo bacteriano y larga vida media tiene la mejor capacidad para discriminar la infección bacteriana en el paciente con neutropenia febril en comparación con otros reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva o la Interleucina-6, siendo la procalcitonina una prueba altamente específica pero menos sensible lo cual ayuda a confirmar infecciones bacterianas en lugar de descartarlas.

Adicionalmente al realizar una revisión de la guía ASCO- IDSA(2) se pudo denotar que no se tienen en cuenta los parámetros biológicos como la procalcitonina, la proteína C reactiva y la IL-6 para el diagnóstico oportuno de sepsis, por lo cual cobra más importancia el planteamiento problema del presente proyecto.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La neutropenia febril representa actualmente una complicación importante que afecta los resultados y el pronóstico clínico de pacientes en condición de inmunosupresión que reciben quimioterapia y/o trasplante de células madre hematopoyéticas para el tratamiento de enfermedades hematológicas, llegando al punto de considerarse una urgencia oncológica. Este cuadro clínico se caracteriza por una temperatura de 38°C que persiste durante una hora, o una toma mayor o igual a 38,3°C, asociado a un recuento absoluto de neutrófilos menor a 500 células/ $\mu$ l. Aproximadamente el 80% de los episodios de neutropenia febril podrían estar asociados a causas infecciosas, sin embargo, entre el 50-70% de los episodios permanecen sin explicación etiológica a pesar de una investigación exhaustiva. Las cuales involucran numerosas etiologías que incluyen patógenos bacterianos, fúngicos o virales, identificándose un foco clínico infeccioso únicamente en el 20%-30% de los casos por esta razón (1).

Como los pacientes con neutropenia febril no presentan los síntomas usuales de infección local o sistémica, se convierte la fiebre en un indicador importante, el cual suele ser el único signo o síntoma de infección y generalmente requiere hospitalización inmediata para evaluación y administración de tratamiento antimicrobiano empírico. Las hospitalizaciones por causa de la neutropenia febril en pacientes oncológicos se encuentran asociadas con una moderada morbilidad, mortalidad y costo para los sistemas de salud, es por ello que la prevención y el manejo adecuado de la neutropenia febril adquiere relevancia. Las complicaciones de la neutropenia febril son diversas y se presentan en aproximadamente 25% a 30% de los casos y la tasa de mortalidad varía hasta el 11% (2).

Es de destacar que las pruebas diagnósticas disponibles actualmente no son lo suficientemente rápidas, sensibles ni específicas para identificar o excluir una causa infecciosa del episodio febril, sumado al hecho de no existir una prueba gold estándar que permita el diagnóstico de una infección. Además, los hemocultivos solo se encuentran positivos en el 7-31% de los episodios de neutropenia febril (4). Existen reportes donde la prueba de PCT, por su amplio rango biológico, corto tiempo de inducción después del estímulo bacteriano y larga vida media tiene la mejor capacidad para discriminar la infección bacteriana en el paciente con neutropenia febril en comparación con otros reactantes de fase aguda como la PCR o la IL-6 (3).

Un metaanálisis de 28 publicaciones evidenció que la PCT tenía la mejor habilidad para discriminar una infección bacteriana de otras causas de neutropenia febril con

un LR+ 5.5 comparada con marcadores como la IL-6 y la proteína C reactiva con LR+3.96 LR+1.92 respectivamente, reportando una sensibilidad de 77% y una especificidad de 58%. Además, reflejó que la PCT tenía una sensibilidad de 77% y especificidad de 79% para detectar sepsis (5). Otro estudio, realizado en el Hospital San Rafael de Tunja (Boyacá, Colombia) concluyó que la medición de los niveles séricos de PCT podrían ser una herramienta tecnológica de buen desempeño para el diagnóstico temprano de sepsis e incluso, que sus mediciones secuenciales permitirían establecer el pronóstico de los pacientes (6). Adicionalmente, se realizó una revisión de la guía ASCO-IDSA (2) en la cual se pudo denotar que no se tienen en cuenta los biomarcadores como la procalcitonina, la proteína C reactiva y la Interleucina-6 para el diagnóstico oportuno de sepsis, por lo que cobra más importancia el problema planteado en el presente proyecto de investigación.

Este proyecto se llevó a cabo en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo (HUHMP), situado en la ciudad de Neiva (Huila - Colombia), que presta servicios de complejidad 3 según el decreto de ordenanza 064 de 1995. Siendo una Empresa Social del Estado, es una entidad pública de categoría especial, descentralizada del orden departamental que ofrece el mejor servicio en salud del sur del país (7). No existe estadística actual sobre las características clínicas, niveles de procalcitonina, manejo y pronóstico de pacientes oncológicos con neutropenia febril atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Es por esto, que se considera de vital importancia tener la certeza de si un paciente con neutropenia febril se encuentra cursando por un proceso infeccioso.

Teniendo en cuenta lo anterior nos planteamos la siguiente pregunta:  
¿Cuáles son los niveles de procalcitonina para detección de sepsis y severidad en pacientes con neutropenia febril en el servicio de hospitalización séptimo piso del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo (HUHMP) de Neiva?

### 3. ANTECEDENTES

La neutropenia febril es una complicación común de pacientes oncológicos que se encuentran recibiendo quimioterapia. Es considerada una emergencia médica donde la fiebre se convierte en el único indicador de infección local o sistémica, llegando incluso a ser el único signo o síntoma de infección. Es por ello que estos pacientes suelen requerir hospitalización para evaluación y administración de tratamiento antibiótico empírico. Los pacientes presentan una tasa de complicaciones que varía del 25-30% y una tasa de mortalidad de hasta 11% (4). El diagnóstico de infección bacteriana en neutropenia febril es un reto médico. En mayor frecuencia se encontraron artículos de población pediátrica que estudian el valor diagnóstico de la procalcitonina para infección bacteriana, adicionalmente otros estudios que corresponden al grupo etario de mayores de 18 años. Revisando la literatura local no se encontraron estudios similares que se hayan realizado de este biomarcador en una población similar. De artículos nacionales e internacionales se resaltan los siguientes:

Velandia et al.(5) En 2014 publicaron un estudio observacional, longitudinal prospectivo de cohorte única, realizado en el hospital San Rafael de Tunja-Boyacá entre abril de 2011 y diciembre de 2012. Los investigadores buscaban evaluar el comportamiento de los niveles séricos de la procalcitonina (PCT) en pacientes diagnosticados al ingreso como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y que posteriormente presentaron hemocultivos positivos. Realizaron el seguimiento de 98 pacientes con al menos 2 criterios de SIRS, definieron como día 1 al del ingreso y toma de muestra para registrar valores de PCT; a los pacientes se les extrajo diariamente una muestra de sangre para titular valores de PCT, y de igual manera se realizaron cultivos bacterianos dependiendo del foco de sospecha. Consideraron una PCT positiva con valores  $>0,5\text{ng/ml}$ , siendo positiva en el 85,1% de pacientes al día uno y 96% de los pacientes al tercer día. El estudio encontró diferencias estadísticamente significativas en la concentración sérica de PCT, medida día a día, dependiendo del germen causal. Evidenciaron también que los valores medios de PCT en casos de infección por *Staphylococcus aureus* se elevan de manera significativamente mayor que en los casos de los otros 4 microorganismos más frecuentemente aislados de los cultivos microbiológicos, a la vez que el pico máximo se alcanza a las 72 h; en el otro extremo, en las infecciones por *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella spp.*, el pico máximo de PCT se observa al segundo día. Diez pacientes fallecieron de manera que la tasa de mortalidad fue del 10,2%. Finalmente concluyen que la medición de los niveles séricos de PCT se perfila como una herramienta tecnológica de buen desempeño para el diagnóstico temprano de sepsis y shock séptico en las UCI.

Por otro lado, Pantoja-Chamorro et al. (6) publicaron en 2017 un estudio de corte transversal de pacientes menores de 18 años que ingresaron a la UCI del Hospital Infantil Los Ángeles de Pasto-Nariño con diagnóstico de sepsis y registro de PCT en las primeras 24 horas de ingreso a la unidad. Analizaron 325 pacientes con un porcentaje de muerte del 27,3% (77 personas), en los cuales la media de PCT fue de 33 ng/ml y la de los sobrevivientes de 6.5 ng/ml. Observaron que los valores de PCT entre 10-49 ng/ml incrementan la probabilidad de morir 3,58 veces respecto a valores <4 ng/ml; valores >50 ng/ml incrementan el riesgo 5,87 veces respecto a valores <4 ng/ml. En este estudio concluyen que la PCT puede llegar a ser un buen marcador de mortalidad siempre y cuando sea usada con otros marcadores clínicos y de laboratorio en pacientes con sepsis, para lo cual recomiendan realizar estudios multicéntricos.

Por otra parte, Wu et al. (7) Publican en 2015 un metaanálisis en el cual se realizó una revisión de las bases de datos Medline, EMBASE, y Cochrane buscando artículos entre 1966 y 2012. Utilizaron las palabras “procalcitonina” combinada con “neutropenia” o “fiebre” o “enfermedades hematológicas” o “neutropenia febril” o “trasplante de médula ósea” o “trasplante de célula madre” o “fiebre neutropénica” o “neutropénico” entre otras, y seleccionaron estudios que evaluaran la PCT sola o comparada con otros biomarcadores como proteína c reactiva (PCR) o IL-6. Este metaanálisis evaluó las características de la PCT, PCR e IL-6 en el diagnóstico de la infección bacteriana en pacientes con neutropenia febril. Finalmente utilizando 28 estudios, encontraron que la PCT tenía la mejor habilidad para discriminar infección bacteriana de otras causas en neutropenia febril, seguida por la IL-6 y PCR. PCT tenía un LR+ de 5.5 con una sensibilidad de 67% y especificidad de 86%, IL-6 un LR+ de 3,96 y PCR un LR+ de 1,92 con sensibilidad de 77% y especificidad de 58%. Se concluyó que la PCT tiene mayor valor diagnóstico en comparación con PCR e IL-6, además se sigue que es una prueba más específica que sensible en la confirmación de infección bacteriana.

Un estudio observacional prospectivo publicado en 2009 por Martinez-Albarran et al. (8) realizado en el departamento de Hematología y Oncología Pediátrica del Hospital Civil de Guadalajara desde febrero de 2006 hasta agosto de 2007. Incluyeron 54 pacientes menores de 18 años que al ingreso presentaron enfermedad oncológica los cuales fueron distribuidos en 2 grupos de acuerdo con la clínica y criterios microbiológicos. Un grupo de alto riesgo que incluía pacientes con neutropenia severa, fiebre y uno de los siguientes criterios: sepsis, cultivos bacterianos positivos, inicio de la fiebre y neutropenia en los últimos 7 días después del fin de la quimioterapia. Un grupo de bajo riesgo que incluía pacientes con neutropenia severa, fiebre, sin evidencia de uno de los criterios descritos para el grupo anterior. Una vez ingresados, tomaban una muestra de sangre para titular PCT y PCR adicionalmente realizaban un cuadro hemático y la toma de dos hemocultivos. El grupo de bajo riesgo fue de 36 (66,6%) pacientes y el de alto riesgo

de 18 (33,3%) pacientes. La quimioterapia fue administrada  $8,1 \pm 2,8$  días antes de la neutropenia febril en el grupo de bajo riesgo y  $7,4 \pm 2,8$  días en el de alto riesgo. 11 (20%) hemocultivos fueron positivos y se identificó con mayor frecuencia bacilos gram negativos seguidos por bacilos gram positivos. PCT tiene una sensibilidad de 72,2% y una especificidad de 80,5% con un valor predictivo positivo de 68,7% y un valor predictivo negativo de 89,4%. La mayoría de los pacientes recibió un doble esquema de cefalotina más amikacina como primera línea de tratamiento antibiótico. Se encontró una diferencia significativa en la duración de la terapia antibiótica entre ambos grupos. (Bajo riesgo:  $6,7 \pm 2$  días. Alto riesgo:  $14,5 \pm 5$  días). Concluyen que la PCT puede tener mayor precisión al inicio de la neutropenia febril, mientras que la PCR pudiera ser una prueba mucho más sensible.

## 4. OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar cuáles son los niveles pronósticos de la procalcitonina para la detección de sepsis y severidad en pacientes con neutropenia febril del servicio de hospitalización séptimo piso del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes con neutropenia febril que se encuentran en el servicio de hospitalización séptimo piso del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

Determinar los niveles séricos de procalcitonina de los pacientes con neutropenia febril.

Relacionar los valores de la procalcitonina según el desenlace clínico.

Determinar la mortalidad en los pacientes con sepsis o choque séptico.

## 5. MARCO TEÓRICO

La neutropenia febril representa una complicación relevante en la práctica médica que afecta la evolución clínica de los pacientes que reciben quimioterapia y / o trasplante de células madre como tratamiento de enfermedades hematológicas(3). Esta puede definirse como una temperatura oral de 38°C que persista durante una hora o más, o una sola toma de  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ , asociado a un recuento absoluto de neutrófilos  $< 500$  neutrófilos/ $\mu\text{l}$ . cerca del 80% de los casos se asocian a causas infecciosas, dentro de las cuales se incluyen patógenos bacterianos, fúngicos o virales las cuales son una causa frecuente de morbilidad y de mortalidad en pacientes con enfermedades neoplásicas. Este incremento en el riesgo de infección se produce como consecuencia tanto de la enfermedad de base del paciente, como del manejo terapéutico, lo cuales predisponen al desarrollo de neutropenia, siendo esta, es el principal factor de riesgo debido a su papel predominante en la respuesta inicial frente a la infección y su gravedad está asociada principalmente a la intensidad y duración de la misma.

Por otro lado, es importante reconocer que las pruebas diagnósticas disponibles actualmente no son lo suficientemente rápidas, sensibles ni específicas para confirmar o excluir una causa infecciosa del episodio febril, por lo cual cerca del 50% al 70% de los episodios febriles en pacientes neutrónicos, se quedan sin explicación etiológica, a pesar de una investigación exhaustiva(1).

En diferentes estudios se ha podido evidenciar que el sitio más usual de infección en estos pacientes varía dependiendo de las series consultadas; sin embargo, la tendencia es: orofaringe (25%), tracto respiratorio inferior (25%), catéteres intravasculares y piel (15%), región perianal (10%), tracto urinario (5%- 10%), nariz y senos paranasales (5%) y tracto gastrointestinal (5%)(1).

A lo largo de los años, las condiciones infecciosas asociadas a la neutropenia febril se han ido modificando, por tal razón, se hacen necesarias aproximaciones dinámicas según la aparición de nuevos hechos, por ejemplo, la neutropenia febril tenía una alta tasa de mortalidad durante los años 60 del siglo XX, asociado a una elevada incidencia de septicemias causadas por Gram negativos, por lo cual desde esa época, se la ha considerado como una urgencia oncológica que debe ser manejada con antibióticos por vía intravenosa de manera intrahospitalaria. Sin embargo, hoy se sabe que no todos los episodios de neutropenia febril tienen las mismas características, que en la mayoría de los casos no se logra una identificación de la causa de la fiebre hasta el punto en que cerca del 50% de los casos esta se clasifica como de origen desconocido. De allí, la importancia de

establecer y validar modelos predictivos sobre la presentación y el pronóstico de las neutropenias febriles (1).

Es importante destacar que más del 80% de los pacientes con neoplasias hematológicas presentan neutropenia febril durante su primer ciclo de quimioterapia, pueden presentar más de un episodio de neutropenia febril durante los siguientes ciclos y solo en el 20% -30% de los casos, se puede documentar un foco infeccioso después de un análisis clínica y paraclínico, de los cuales aproximadamente entre el 20% y el 25% pueden presentar infección del torrente sanguíneo (1).

La distribución epidemiológica de las infecciones del torrente sanguíneo ha sufrido cambios importantes durante los últimos 60 años. En los años 50 del siglo XX el *Staphylococcus aureus* era el responsable de la mayoría de las infecciones en pacientes con neutropenia. Para los años 70 del mismo siglo, predominaron los bacilos Gram negativos, más frecuentemente: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, los cuales se asociaban a elevada mortalidad (>50%) si no recibían tratamiento en las primeras 48 horas. Estos hallazgos permitieron recomendar el uso de la terapia antibiótica empírica, lo cual ha generado un impacto considerable en la disminución en la tasa de mortalidad de los pacientes neutropénicos con cáncer. En los años 80 se presentó un nuevo cambio en el tipo de bacterias que causaban infección a los pacientes neutropénicos, lo cual se atribuyó al uso de dispositivo intravascular, lo cual favorecía la colonización y la invasión vascular por cocos Gram positivos. En los años 90, se observó un aumento de infecciones graves por *Streptococos* del grupo viridans, sobre todo en pacientes con manejo poliquimioterápico, con leucemia aguda o trasplante de medula ósea. En la mayor parte de los centros oncológicos en el mundo cerca del 70% de los hemocultivos, correspondían a cocos Gram positivos. Sin embargo, aunque los gérmenes Gram positivos causaban bacteriemia más frecuentemente que los Gram negativos, se encontró predominancia de estos últimos en la mayoría de los otros sitios de infección. A lo largo de los últimos años ha habido nuevamente un incremento de las infecciones por gérmenes Gram negativos, lo cual permite tener un panorama general que favorezca la implementación de un tratamiento antibiótico adecuado que genera un impacto en la mortalidad y morbilidad asociadas a estos pacientes (1).

Bacteriemia y sepsis son eventos íntimamente relacionados. El concepto de bacteriemia es esencialmente microbiológico, y se define como la presencia de bacterias en el torrente circulatorio demostrada mediante hemocultivo (8). En términos generales, la invasión del torrente sanguíneo supone un fracaso del sistema inmune por contener la infección en el foco primario. Si bien, también puede ser la expresión de la incapacidad del clínico en tratar correctamente la infección

inicial. En último término la bacteriemia supone la existencia de una infección diseminada que podría entrañar un peor pronóstico y dar lugar a focos secundarios de sepsis (9).

La bacteriemia conforma un síndrome clínico complejo y en constante transformación que ocasiona una importante y creciente morbimortalidad. En las últimas décadas se denota un aumento en la incidencia de bacteriemias que se empareja a los cambios de las prácticas médicas, influenciada en parte por los avances tecnológicos y por otro por el envejecimiento de la población, con grupos de pacientes que reciben tratamientos agresivos e inmunosupresores y quimioterapia. Todo esto, se ha acompañado de cambios en el patrón de la bacteriemia, en cuanto a microorganismos aislados (aumento de gérmenes Gram positivos) (10) fuente de infección, adquisición (comunitaria o asociadas a la atención en salud), resistencia a los antimicrobianos, entre otros factores. Pese a que la muerte causada por bacteriemia ha disminuido de manera significativa, las cifras siguen siendo altas y preocupantes (11). Por otro lado, la sepsis es un considerable inconveniente de salud pública.

Desde épocas hipocráticas (460-370 a.C), se definió que los tejidos vivos se dividían por dos tipos de procesos: la asepsia, desarrollo saludable, el cual hacía referencia a la digestión de comestibles, y la sepsis, desarrollo no saludable, en el cual la descomposición de la carne podrida generaba olores repugnantes. Desde Galeno de Pergamo (129-216 a.C), datan las primeras especificaciones en relación a las manifestaciones clínicas de la hinchazón, mencionándose la presencia de: rubor, calor, mal y tumor, siendo solo hasta las especificaciones de Celso cuando se reconoce la sepsis como un desarrollo continuo el cual acaba en pérdida de la funcionalidad (12).

En las épocas antes mencionadas, diferentes explicaciones eran atribuidas al avance de la inflamación que evolucionaba a pérdida de la capacidad de tejidos y órganos, hasta relacionar el proceso con el concepto de sepsis. Pero no es hasta las especificaciones de Koch, Lister y Pasteur, quienes desde la teoría microbiológica empiezan a desarrollar explicaciones similares al concepto de sepsis con enfoque en la etiología bacteriana como las causantes de infección, provocando a su vez relaciones entre los procesos de inflamación y pérdida de la funcionalidad gracias a fenómenos “sépticos”, con la existencia de microorganismos infecciosos y vislumbrando las primeras tácticas terapéuticas. Por un largo tiempo, estos conceptos perduraron, reconociéndose a la infección por microorganismos exógenos como “males que sufren los humanos”, y que dicho “sufrimiento” se encontraba precisado por los cambios agudos y probablemente fatales que esa interacción genere en el huésped (12).

Fue solo hasta finales del siglo XX, apalancado por el conocimiento sobre el sistema inmunitario innato y adquirido, cuando se comenzaron a detallar a profundidad los mecanismos celulares de las relaciones entre los microorganismos y el huésped, comenzando a comprender que esa interacción desencadenaba respuestas inflamatorias celulares con la consecuente liberación de mediadores inflamatorios e injuria tisular y orgánica por dos mecanismos: el daño mediado por los agentes infecciosos y el generado por los mediadores inflamatorios propios (12).

En el contexto actual, ha sido posible definir entonces una infección como el desarrollo patológico provocado por la invasión de tejidos comúnmente estériles, fluidos o cavidades corporales por microorganismos patógenos o probablemente patógenos. Cuando una infección genera una respuesta inmune exacerbada y se complica, puede desarrollarse un proceso conocido como sepsis que es el nombre que se le ha dado a la respuesta sistémica a la infección definida por la existencia de aspectos clínicos, hematológicos, bioquímicos e inmunológicos asociados a una infección.

Asimismo, para el estudio de la sepsis, se han propuesto varios marcadores como medios útiles para su predicción. La proteína C reactiva y la procalcitonina, se usan en la actualidad como indicadores clínicos de infección incluyendo bacteriemia. Otros marcadores bioquímicos fueron investigados por su aptitud para ubicar sepsis en una etapa temprana reversible. No obstante, la identificación de un biomarcador ideal con la capacidad de llevar a cabo una clara distinción entre la sepsis y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) es de esencial consideración (16); siendo el SRIS una respuesta inflamatoria sistémica acompañada de disfunción de órganos. Para definirlo, es necesario que se cumplan dos o más de los siguientes criterios:

- Taquicardia mayor a 90 latidos por minuto.
- Taquipnea mayor a 20 rpm
- PCO<sub>2</sub> arterial menor de 32 mmHg a nivel del mar
- Hipotermia (<36 °C) o hipertermia (≥38.3 °C),
- Leucocitosis (>12.000 leucocitos/mm<sup>3</sup>) o leucopenia (<4.000 leucocitos/mm<sup>3</sup>) (13).

La procalcitonina (PCT) es una proteína descubierta en 1975 por Moya y colaboradores (14), gracias al estudio de la preprocalcitonina y otros precursores intracelulares de la calcitonina y sus productos de clivaje en pollos. Su estructura exacta fue determinada por Allisson en 1981 al llevar a cabo estudios de RNA aislado en carcinoma medular humano (15). En los individuos sanos es mediante el gen CALC-1 localizado en el cromosoma 11 que se produce su síntesis en las células C de la glándula tiroideas. Al inicio del proceso la molécula de RNAm que se

obtiene es denominada preprocalcitonina. Esta se modifica adicionalmente para convertirse en una molécula de procalcitonina de 116 aminoácidos y 13 kDa de peso. Al finalizar el proceso, esta es clivada para generar 3 moléculas distintas: katalcitonina de 21 aminoácidos, procalcitonina N-terminal de 57 aminoácidos y la calcitonina activa de 32 aminoácidos (16).

En condiciones fisiológicas normales, el gen CALC-1 localizado en las células C de la tiroides es inducido por niveles elevados de glucocorticoides, calcio, glucagón, gastrina, estimulaciones adrenérgicas o péptidos relacionados con el gen de la calcitonina (CGRP). De esta forma se logra que toda la PCT formada en las células C de la tiroides sea convertida en calcitonina sin liberación de procalcitonina a la circulación, considerando como normales valores <0,05 ng/ml. Durante procesos inflamatorios la PCT no es regulada por los mecanismos anteriormente descritos, sino que en esta situación es producida por dos mecanismos distintos: primero una vía directa inducida por lipopolisacárido; segundo una vía indirecta inducida por mediadores inflamatorios como IL-6, TNF-  $\alpha$ , entre otros (17).

En procesos de sepsis se ha evidenciado un gran aumento de la PCT diferente formada por 114aa y que carece de actividad hormonal. Las toxinas bacterianas y las moléculas proinflamatorias estimulan su producción en numerosos tejidos extratiroides, como los macrófagos, monocitos y las células neuroendocrinas del hígado, pulmón, intestino, páncreas, tejido adiposo, entre otros.

La PCT es un biomarcador que se presume con alta precisión para el diagnóstico temprano y rápido de diversas infecciones, incluso sepsis. Assicot y colaboradores (18) fueron los primeros en encontrar la gran producción de PCT durante infecciones bacterianas y sepsis. Al parecer, diversos componentes bacterianos, entre ellos los lipopolisacáridos bacterianos, así como la respuesta inmune primaria ante dicha infección, inducen la sobreexpresión del gen CALC1, lo que produce la liberación de la PCT, al parecer con una asociación directamente proporcional con la gravedad del cuadro clínico y la mortalidad asociada.

Los resultados de diversos estudios sobre PCT le han atribuido y demostrado a este biomarcador diversas funciones desde el punto de la sepsis, como lo son:

- Detectar la presencia de sepsis;
- Establecer gravedad de infección bacteriana;
- Seguimiento del tratamiento antimicrobiano;
- Capacidad para optimizar la administración de antimicrobianos y reducir su uso en casos innecesarios (17).

## 6. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	CATEGORÍA	NIVEL DE MEDICIÓN	INDICADOR
SEXO	Condición orgánica, masculina o femenina, de los humanos, animales o plantas	Masculino-Femenino	Cualitativa Nominal	Porcentaje
EDAD	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales.	Número de años transcurridos desde el nacimiento	Numérico	Media, mediana, moda, varianza, desviación estándar.
PESO	Fuerza con que la Tierra atrae a un cuerpo, por acción de la gravedad	Número de kilogramos que pesa	Numérico	Media, mediana, moda, varianza, desviación estándar
TALLA	Estatura o altura de las personas	Número de metros que mide	Numérico	Media, mediana, moda, varianza, desviación estándar
ÍNDICE DE MASA CORPORAL	Índice sobre la relación entre el peso y la altura.	Resultado de la ecuación $\text{peso}/\text{talla}^2$	Numérico	Media, mediana, moda, varianza, desviación estándar
PROCEDENCIA	Se refiere al lugar del cual proviene el paciente	Documentado en la historia clínica	Cualitativa ordinal	Porcentaje
TIPO DE CANCER	Diagnóstico médico de enfermedad neoplásica	Diagnóstico documentado	Cualitativa nominal	Porcentaje

		en la historia clínica		
DÍAS POSTERIOR QUIMIOTERAPIA	Número de días posterior a la administración de sustancias químicas para el tratamiento del cáncer	Número de días transcurridos	Numérico	Media, mediana, moda, varianza, desviación estándar
AISLAMIENTO	Sistema o dispositivo que impide la transmisión de la electricidad, el calor, el sonido, etc.	Sí/No	Cualitativa nominal	Porcentaje
FIEBRE $\geq$ 38,3 °C	Es el aumento temporal en la temperatura del cuerpo en respuesta a alguna enfermedad o padecimiento.	Número de grados °C de temperatura axilar	Numérico	Media, mediana, moda, varianza, desviación estándar
FRECUENCIA RESPIRATORIA $\geq$ 24 RPM	Número de ciclos respiratorios que ocurren por minuto, es decir, número de inspiraciones seguidas de una espiración que se pueden contar en un minuto	Número de respiraciones por minuto	Numérico	Media, mediana, moda, varianza, desviación estándar
FRECUENCIA CARDIACA $\geq$ 120 LPM	Número de contracciones del corazón o pulsaciones por unidad de tiempo	Número de latidos cardíacos por minuto	Numérico	Media, mediana, moda, varianza, desviación estándar
PROCALCITONINA	Péptido precursor intracelular inactivo de la hormona calcitonina	Valor	Numérico	Media, mediana, moda, varianza, desviación estándar

FOCO INFECCIOSO	Es el lugar donde se acumula, genera o reproduce un microorganismo y desde donde infecta, contamina o enferma a aquello que se pone en contacto con él.	Localización anatómica en donde se sospecha clínicamente el inicio de la infección	Cualitativo nominal	Porcentaje
HEMOCULTIVO	Examen de laboratorio para verificar si hay bacterias u otros microbios en una muestra de sangre	Sí/No	Cualitativo nominal	Porcentaje
MICROORGANISMO AISLADO	Presencia de bacterias en la sangre, verificada a través de crecimiento en un medio de cultivo	Nombre del Microorganismo Aislado	Cualitativo nominal	Porcentaje
SEPSIS	Criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica más infección en el paciente	Si/No	Cualitativo nominal	Porcentaje
SHOCK SEPTICO	Disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección	Sí/No	Cualitativo nominal	Porcentaje
NÚMERO DE DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN	Período de tiempo que una persona enferma o herida pasa en un hospital hasta obtener el alta médica.	Cantidad en días que el paciente transcurre en el servicio de hospitalización en séptimo piso.	Cuantitativa discreta	Media, mediana, moda, varianza, desviación estándar

HOSPITALIZACIÓN UCI	Período de tiempo que una persona enferma requirió instancia en Unidad de Cuidados Intensivos	Si / no	Cualitativo nominal	Porcentaje
MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA	Muerte del paciente durante la estancia hospitalaria.	Si/ no	Cualitativo nominal	Porcentaje
MORTALIDAD A 30 DÍAS	Muerte del paciente posterior a 30 días del egreso hospitalario.	Si / no	Cualitativo nominal	Porcentaje
ANTIBIOTICOTERAPIA EMPÍRICA	Tipo o tipos de antibióticos suministrados al paciente al momento de la detección de la neutropenia febril	Tipo de antibiótico administrado	Cualitativo nominal	Porcentaje
DURACIÓN DE ANTIBIOTICOTERAPIA EMPÍRICA	Corresponde al número de horas de antibioticoterapia empírica administrada desde el momento del inicio del cuadro hasta que esta sea modificada	Número de Horas de Administración del Antibiótico Empírico	Cuantitativa discreta	Media, mediana, moda, varianza, desviación estándar

## 7. DISEÑO METODOLOGICO

### 7.1 TIPO DE ESTUDIO

Es un estudio observacional descriptivo en el cual se describirá la precisión diagnóstica de la procalcitonina para identificar sepsis y severidad y las características sociodemográficas de pacientes oncológicos que presenten neutropenia febril durante su estancia en la institución y se encuentren localizados en el servicio Hospitalización Séptimo Piso del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

### 7.2 AREA DE ESTUDIO

El Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva - Huila. Es una Empresa Social del Estado, entidad pública de categoría especial, descentralizada del orden departamental que ofrece el mejor servicio en salud del sur del país. Atiende población del sur colombiano de régimen contributivo y régimen subsidiado de diversas E.P.S como: Medimás, Comparta, Comfamiliar, Policía Nacional, Sanidad Militar, Coomeva, entre otras.

### 7.3 POBLACION

La población son los pacientes con enfermedad oncológica localizados en el servicio de Hospitalización Séptimo Piso

### 7.4 MUESTRA

Se establece una muestra no probabilística por criterios. Se incluyeron en la investigación los pacientes oncológicos localizados en el servicio de Hospitalización Séptimo Piso durante el periodo comprendido entre el 23 de noviembre de 2018 – 23 de noviembre de 2019.

Los pacientes deben cumplir con los siguientes criterios:

#### 7.4.1 Criterios de inclusión

- Mayor de 18 años de edad
- Sospecha o diagnóstico de neoplasia hematológica
- Temperatura axilar > 38.3°C en una toma o > 38°C durante al menos 1h
- Recuento absoluto de neutrófilos < 500 neutrófilos/ $\mu$ l

#### 7.4.2 Criterios de exclusión

- Mujeres embarazadas
- Paciente VIH positivo
- Paciente con participación previa en el estudio

#### 7.5 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

Fueron seleccionados aquellos pacientes que tuvieran como impresión diagnóstica o diagnóstico confirmado una neoplasia hematológica. Para la identificación de los pacientes con enfermedad oncológica y fiebre se tuvo en cuenta la impresión diagnóstica y la temperatura registrada en la HISTORIA CLÍNICA DEL PACIENTE, la cual fue revisada diariamente por al menos uno de los investigadores auxiliares durante el periodo comprendido entre noviembre de 2018 y enero de 2020. Para la identificación de la neutropenia se tuvo en cuenta el conteo absoluto de neutrófilos del CUADRO HEMÁTICO diario que por protocolo se toma a esta población de pacientes. Posteriormente se acudió al paciente para explicarle los objetivos del proyecto, en caso de que el paciente decidiera participar, se le pidió que firmara el consentimiento informado (Ver Anexo A). Fueron excluidos los pacientes menores de edad, aquellos con infección por HIV, mujeres embarazadas y pacientes que ya se encuentren en la base de datos de la investigación. En caso de cumplir con los criterios y haber firmado el consentimiento informado, el paciente fue incluido dentro de la muestra, y posteriormente se procedió diligenciar el instrumento (Ver Anexo B) a través de una revisión documental de las historias clínicas del paciente; respetando la privacidad del paciente y protegiendo su identidad. Por otra parte, el personal de enfermería se encargó de la toma de muestras de sangre para realizar hemocultivos y la prueba de procalcitonina durante la hora 0 del inicio del cuadro de neutropenia febril, así como también a las 48 y 72 horas después. Una vez el paciente egresó a su domicilio, se le realizó un seguimiento a 30 días por vía telefónica con el fin de identificar la sobrevida del paciente.

Todas las muestras de sangre fueron recolectadas en el HUHMP; la financiación del examen de PROCALCITONINA se llevó a cabo por el laboratorio BIOMERIEUX COLOMBIA con el aporte de cuatro (4) kits de sesenta (60) pruebas para un total de 240 pruebas de la referencia 30450 Vida Brahms Procalcitonina, para que sean corridos en las plataformas Vidas instaladas en el laboratorio clínico del HUHMP tal y como lo constata la carta enviada por el presente laboratorio clínico (Ver Anexo C). El resto de los biomarcadores inflamatorios se encuentran dentro del paquete de exámenes de laboratorio RUTINARIOS que se solicitan a los pacientes oncológicos con neutropenia febril que llegan al servicio de urgencias del HUHMP.

Una vez realizada la revisión documental de las historias clínicas y verificado la mortalidad a 30 días posterior egreso, se realizarán grupos de análisis del desempeño de la procalcitonina, sobre los cuales se realizarán los estudios estadísticos correspondientes:

- Procalcitonina vs sepsis
- Procalcitonina vs shock séptico
- Procalcitonina vs Unidad de Cuidados Intensivos
- Procalcitonina vs mortalidad

## 7.6 INSTRUMENTO PARA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

El instrumento empleado para la recolección de la información necesaria para el desarrollo del presente proyecto “NIVELES DE PROCALCITONINA PARA LA DETECCIÓN DE SEPSIS Y SEVERIDAD EN PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL”, fue diseñado bajo el modelo de cuestionario, teniendo en cuenta las variables cuantitativas y cualitativas consideradas indispensables para la obtención de los datos que posteriormente fueron analizados para el planteamiento de los resultados y conclusiones relacionadas con los objetivos planteados en la investigación. Basados en los resultados de la observación realizada para la identificación de la información necesaria en la recolección completa de los datos, se incluyeron en el instrumento además de las variables como: edad, sexo, número de días posterior a la quimioterapia, tipo de cáncer, tipo de aislamiento, mortalidad intrahospitalaria, mortalidad a 30 días posterior egreso, sepsis, shock séptico entre otras; buscando con estas recolectar suficiente información para obtener los resultados esperados. Las preguntas diseñadas fueron en su mayoría cerradas, dicotómicas y algunas abiertas y ramificadas (Ver Anexo B).

## 7.7 PRUEBA PILOTO

Entre los meses de septiembre y octubre del año 2018 se revisaron 7 historias clínicas de pacientes con diagnóstico confirmado o sospecha de neoplasia hematológica que se encontraban en el servicio de Hospitalización Séptimo piso del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo; en total se encontró que la prevalencia de estas enfermedades es de 2-3 pacientes por mes. Debido a los costos que implicaba para el hospital en su momento el análisis de la procalcitonina y que no se contaba con las muestras del laboratorio solo se realizó la toma del hemograma, encontrando:

- Necesidad de que cada uno de los integrantes del proyecto de investigación estuviese pendiente de forma diaria del reporte de nuevos pacientes con neutropenia febril
- Los pacientes del servicio eran reservados en la toma de muestras sanguíneas dada la mayor cantidad de riesgos que podían presentar, por lo

tanto, el valor del Conteo Absoluto de Neutrófilos fue tomado del hemograma de referencia diario que realizan a todos los pacientes a las 5:00 a.m.

- Se diseñó un formato para la toma de la procalcitonina de los pacientes que ingresaban al estudio, que fue entregado en las dos estaciones de enfermería del servicio.
- La muestra de sangre fue tomada y entregada al laboratorio por el personal del servicio.
- Se realizó una jornada de socialización con el personal del servicio sobre la metodología del proyecto cada vez que se realizó cambio de personal con el objetivo de mantener familiarizados con la dinámica de la investigación.
- No existe en las historias clínicas datos correspondientes a antecedentes familiares de cáncer; el tiempo durante el cual es administrado el antibiótico empírico no está bien clarificado en la historia clínica; la profilaxis con levofloxacina no se realizó a ningún paciente; escolaridad, estado civil y ocupación son datos que no estaban presentes en todas las historias clínicas. Dados los hallazgos anteriores se decidió ajustar el instrumento para la recolección de los datos, excluyendo estas variables.

## 7.8 CODIFICACIÓN Y TABULACIÓN

Los datos se tabularon en una base de datos utilizando el programa Excel 2019 para Windows 10, para agrupación y codificación de variables.

## 7.9 FUENTES DE INFORMACIÓN

En el presente proyecto la principal fuente de información fue indirecta, teniendo en cuenta que los datos para el diligenciamiento del instrumento se obtuvieron del registro de los resultados de laboratorio e historia clínica de los pacientes incluidos en el estudio. Sin embargo, se considera que también existe una fuente de información de tipo directa, dado que se evaluó la mortalidad a 30 días con una llamada telefónica al paciente.

## 7.11 PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Para todos los análisis de datos se utilizó el paquete estadístico SPSS 25.0 y se establecieron medidas de tendencia central, proporciones.

Se realizó un análisis bivariado donde se cruzaron la procalcitonina con sepsis y shock séptico, adicionalmente se cruzaron sepsis y mortalidad intrahospitalaria y a 30 días posterior al egreso hospitalario. Se elaboró un análisis bivariado para la positividad y negatividad de la procalcitonina mediante el cálculo de chi cuadrado.

Se realizó la correlación de Spearman o Pearson según cálculo previo de la normalidad de las variables mediante las pruebas de Kolmogorov – Smirnov o Shapiro y Wilks entre los niveles de procalcitonina y la sepsis. Todas las pruebas estadísticas calculadas tendrán un valor de significancia inferior a 0,05. Todos los resultados fueron presentados mediante tablas.

## 7.12 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Teniendo en cuenta la Ley 23 de 1981, donde se dictan las normas en materia de la ética médica, y según la resolución 8430 de 1993, que establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud; este estudio se clasifica con riesgo mínimo debido a que como se establece en el artículo 11 de dicha resolución, hace parte de los estudios que son prospectivos que emplean el registro de datos a través de procedimientos comunes consistentes en exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico o tratamientos rutinarios de los individuos que participan en la investigación. En cumplimiento con los aspectos mencionados con el Artículo 6 de la presente Resolución, este estudio se desarrollará conforme a los siguientes criterios:

- Criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y su bienestar: Se hará entrega al paciente del consentimiento informado (Ver Anexo A) donde se explica objetivos, justificaciones, beneficios, procedimientos, riesgos y aclaraciones para que tenga información acerca de este y acepte o no participar en el estudio. Los investigadores firmarán el acuerdo de confidencialidad para poder revisar y llevar privacidad en la información encontrada en las historias clínicas. Es importante mencionar que la no aceptación por parte del paciente en participar en el estudio no tendrá ninguna repercusión en el tratamiento médico realizado por el hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, no tendrá ningún tipo de riesgo al decidir participar en el estudio y los investigadores se comprometen a cuidar la integridad del paciente. El paciente estará expuesto a riesgo leve debido a que sólo extraemos la información por medio de pruebas rutinarias.

Principios bioéticos:

- La Beneficencia implica que contribuyamos al bienestar de la persona, realizar acciones y dar pasos positivos para ayudar a otros, y no solo evitarles un mal; de esta manera el principio de beneficencia se refiere a la obligación moral de actuar en beneficio de otros. La obligación de conceder beneficios, prevenir y suprimir daños, y sopesar los posibles beneficios frente a los costes y posibles perjuicios de una acción son centrales para la ética biomédica. Dado que la moral

de modo característico no ofrece la oportunidad de producir beneficios sin incurrir en costes o riesgos la utilidad es una extensión del principio de beneficencia positiva (requerimiento del aporte de beneficios), ya que exige que los beneficios y los inconvenientes estén equilibrados. Este principio de utilidad llamado a veces como principio de proporcionalidad es en ocasiones criticado y posee limitaciones debido a que permite que los intereses de la sociedad dominen a los intereses individuales. Teniendo en cuenta lo anterior, podemos decir que el presente proyecto cuenta con las reglas de la Beneficencia positiva ya que se va a proteger y defender los derechos de los pacientes al no ser publicados sus nombres; y todos sus datos personales permanecerán en total confidencialidad por parte de los investigadores.

- El principio de no maleficencia obliga a no infligir daño y a no someter a los demás a tales riesgos; en los casos de exposición a un riesgo conocido se establece un criterio de debido cuidado como especificación del principio de no maleficencia solo si en estos casos los objetivos justifican los riesgos, siendo extremadamente importantes los objetivos para poderse exponer a estos potenciales riesgos.
- Cuando no cumplimos con el criterio de debido cuidado entramos ya en la negligencia, que incluye tanto someter a los demás a riesgos irracionales como exponerlos a riesgos sin intención, pero por falta de cuidado. Este término también incluye obligaciones que no se cumplen como la de no proteger a los demás de los riesgos que puedan producir algún daño. El ejercicio incompetente de las profesiones sanitarias es una forma de negligencia en que no se han seguido los criterios que la ética considera correctos. Entre los profesionales que están incluidos en el presente proyecto podemos decir que: todos han recibido una formación académica adecuada, poseen habilidades que hagan competente al profesional antes las circunstancias que se le presenten, se tiene como principio de trabajo el ser diligente.

Por lo tanto, en este proyecto los pacientes no se encuentran en riesgo ya que no van a ser objeto de investigación si no sus historias clínicas, y cada uno de los miembros de este proyecto están en toda la capacidad para tomar la información de manera responsable y analizarla dándole un enfoque científico adecuado que permite obtener un nuevo conocimiento en el abordaje diagnóstico de los pacientes para poder orientar la terapéutica más adecuada que permita salvar vidas.

- Algunas teorías han descrito características que toda persona a autónoma debe tener como capacidad de autogobierno que incluye la comprensión, el razonamiento, la reflexión y la elección independiente. Sin embargo, algunos autores de la teoría ética afirman que la autonomía consiste en ser capaz de controlar los deseos básicos, distinguiéndose de aquellos de nivel superior. Pero esta teoría plantea serios problemas; el hecho de aceptar o rechazar un deseo

puede deberse a que el deseo que prevalece es mayor y no más racional o autónomo.

- Algunas teorías de autonomía consideran que toda persona autónoma, debe ser auténtica, dueña de sí misma, consciente, independiente, y dispuesta. Otras teorías sin embargo exigen una evaluación y aceptación de los motivos por los que el individuo actúa. Para que una acción sea autónoma no es necesario que el conocimiento y la independencia sean totales, sino que bastará con un grado de ambas. Se busca establecer cuidadosamente el límite en función de los objetivos específicos, como decisiones importantes. Dentro de este proyecto se evidencia un claro principio de respeto a la autonomía bajo lo cual se respeta los puntos de vista y derechos del resto de personas, siempre que sus ideas no supongan un grave perjuicio para otros. Se tiene como base bajo este precepto el consentimiento informado, bajo el cual se les pedirá permiso a los pacientes para poder acceder a su historia clínica, a los datos que ella contiene y al seguimiento de su caso, de esta manera no estamos violentando con la voluntad del paciente, respetando su autonomía. Los resultados de este estudio servirán de guía para las diferentes instituciones de salud en el manejo adecuado de los pacientes que ingresan a los servicios de urgencias y con criterios positivos de neutropenia febril, reduciendo de esta manera los riesgos de complicación de estos pacientes, y dándole la atención sanitaria adecuada en el menor tiempo posible.
- Atendiendo el principio de Justicia en este proyecto se excluyen las políticas que discriminan a las mujeres y a los grupos raciales de los servicios de salud por causa del sexo y de la raza; los datos se tomarán según el criterio de neutropenia febril sin ningún otro criterio que pretenda sectorizar los resultados a algún grupo poblacional en especial, como el sexo, raza, estrato socioeconómico, religión, educación.
- El conocimiento que el presente proyecto nos brindará a la comunidad científica sobre el ejercicio de la práctica médica no se puede obtener por otro medio que no sea el de la investigación clínica, ya que hasta el momento no se tiene los conocimientos sobre el manejo de la procalcitonina en la identificación y pronóstico de los pacientes con neutropenia febril, teniendo una escasa fuente bibliográfica.
- El presente proyecto cuenta con dos médicos profesionales, una de ellas especialista en Hematología y Hemoterapia, y un especialista en Medicina interna; cuenta además con cuatro estudiantes de medicina de la Universidad Surcolombiana que cursan en octavo semestre; cuenta con la aprobación del área de Medicina Interna de la Universidad Surcolombiana y del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

Seguridad de la información: Debido al diseño de nuestra investigación (prospectivo), la obtención de la información se realizó de forma indirecta a través de procedimientos rutinarios (fuente secundaria), en donde los investigadores tomamos cada uno de los respectivos reportes, los analizamos y finalmente extrajimos sólo la información requerida para dicho estudio. Debido a esto, todos los participantes de esta investigación firmamos un acuerdo de confidencialidad (Ver Anexo D) en el que nos comprometimos a no divulgar ningún tipo de información relacionada con los pacientes ni con el profesional de salud que estuvo en contacto directo o indirecto con los pacientes, ni a usarla para otros fines diferentes al de esta investigación.

Es importante aclarar que la información obtenida fue almacenada en una base de datos en un disco duro externo que designamos para ese fin, siendo este manejado solo por los integrantes del proyecto de investigación.

Costo-beneficio: Beneficiar a la comunidad en general, a la comunidad científica y universitaria al proporcionar información importante sobre las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con neutropenia febril, así como establecer la relación entre los niveles de procalcitonina y la mortalidad de los pacientes con neutropenia febril.

El beneficio en la comunidad estudiantil será generar nuevo conocimiento en cuanto a la importancia de la clínica, y la detección temprana de la enfermedad, así como para no retardar el tratamiento; al igual que para la comunidad académica, científica y del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, se minimizarían las complicaciones al lograr un diagnóstico más temprano en pacientes con sepsis en el contexto de neutropenia febril.

Alcance: Se pretende publicar un artículo científico en una revista indexada con los resultados y conclusiones obtenidas, así como las recomendaciones pertinentes para que se beneficia la comunidad principalmente regional y nacional; se darán a conocer de forma global mediante la publicación del trabajo las características clínicas de esta patología, así como sus características sociodemográficas de los pacientes, y la relación existente en entre los niveles de procalcitonina y su mortalidad en los pacientes que son atendidos en el hospital Hernando Moncaleano Perdomo, principal centro de Salud del sur de Colombia siendo pionero en investigaciones relacionadas con esta enfermedad.

Nota: anexo el modelo del consentimiento informado (Ver Anexo A), el acuerdo de confidencialidad (Ver Anexo D) y la aprobación del Comité de Ética-Bioética del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva (Ver Anexo E).

## 8. ANÁLISIS DE RESULTADOS

En el estudio se incluyó un total de 39 pacientes, de los cuales el 53,8% (n=21) eran hombres; la media de la edad fue de 45 años (SD = 16,6); el 74,3% (n=29) eran procedentes del departamento del Huila. El 84,6% (n=33) de pacientes habían recibido tratamiento de quimioterapia con una media de 10.52 días (SD=6). Los valores de edad, peso, talla e IMC en relación con sepsis se presentan en la tabla 1. Un total del 88,23% (n=15) de los cultivos microbiológicos fueron positivos para bacilos gram negativos; *Klebsiella* spp representó el 41,17% (n=7) siendo el microorganismo más frecuentemente aislado. Los resultados de cultivos microbiológicos se reportan en la tabla 2.

Tabla 1. Características clínicas según sepsis en pacientes con neutropenia febril. HUHMP. 2018-2020

		Edad	Peso	Talla	IMC	
Sepsis	No (n=27)	Media	46.3	62.611	160.22	24.4326
		Mediana	46	64	160	23.9
		Varianza	334.217	131.699	56.872	20.407
		Desviación Estándar	18.282	11.476	7.541	4.51747
		Mínimo	17	41	146	17.06
		Máximo	75	86	176	36.36
		Media	42.08	63.083	160	24.6233
	Si (n=12)	Mediana	43.5	61	160	24.4
		Varianza	157.538	143.356	77.455	15.477
		Desviación Estándar	12.551	11.931	8.801	3.9341
		Mínimo	22	49	143	17.37
		Máximo	65	84	175	30.47

Fuente: Base de datos

Tabla 2. Cultivos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril. HUHMP. 2018-2020

Resultados cultivo	Frecuencia	Porcentaje
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	41.17
<i>Escherichia coli</i>	2	11.76
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	11.76
<i>Aeromonas sobria</i>	2	11.76
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	5.88
<i>Enterobacter Cloacae</i>	1	5.88
<i>Streptococcus Constellatus</i>	1	5.88
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	5.88

Fuente: Base de datos

La procalcitonina a las 0 horas tuvo una media de 9,5 (SD=34,5) y un valor máximo de 213,2 ng/dL; a las 48 horas la mediana fue de 12,3 (SD=29,8) y un valor máximo de 130.92; a las 72 horas la mediana fue de 5,2 (SD=11). A las 0 horas del inicio de la neutropenia febril, el 30.8% de pacientes presentaban criterios de SIRS y posterior resultado de hemocultivo se confirmó diagnóstico de sepsis. Del grupo de pacientes con sepsis el 66.66% (n=8) tenían como resultado de PCT valores >0.5ng/dL y el 25% (n=3) presentaron valores de PCT exclusivos de sepsis grave y shock séptico. A las 48 horas el 34,2% (n=13) de pacientes presentaba valores de PCT <0.5ng/dL, siendo una disminución del 22.2% respecto al mismo grupo en la toma de 0 horas; el 50%(n=6) de pacientes con sepsis presentaron valores de PCT exclusivos de sepsis grave y shock séptico.

Un 5.12% de pacientes requirió manejo en Unidad de Cuidados Intensivos presentando niveles de PCT exclusivos de sepsis grave y shock séptico en las tomas de 48 y 72 horas. La PCT de 0 horas, 48 horas, 72 horas y su relación con sepsis y estancia en UCI se presentan en la tabla 3.

Tabla 3. Niveles de procalcitonina en relación con sepsis y estancia en UCI. HUHMP. 2018-2020

		Sepsis		UCI		Total
		No	Si	No	Si	
Procalcitonina 0 horas	Normal (<0.5 ng/dL)	18 81.8%	4 18.2%	21 95.5%	1 4.5%	22 100.0%
	Elevación leve (0.5-2.0 ng/dL)	3 60.0%	2 40.0%	5 100.0%	0 0.0%	5 100.0%
	Elevación moderada (2.0-5.0 ng/dL)	0 0.0%	2 100.0%	2 100.0%	0 0.0%	2 100.0%
	Niveles muy altos (>5.0 ng/dL)	3 75.0%	1 25.0%	4 100.0%	0 0.0%	4 100.0%
	Exclusivo de sepsis grave y shock séptico (>10.0 ng/dL)	3 50.0%	3 50.0%	5 83.3%	1 16.7%	6 100.0%
	Normal (<0.5 ng/dL)	13 100.0%	0 0.0%	13 100.0%	0 0.0%	13 100.0%
	Elevación leve (0.5-2.0 ng/dL)	6 66.7%	3 33.3%	9 100.0%	0 0.0%	9 100.0%
Procalcitonina 48 horas	Elevación moderada (2.0-5.0 ng/dL)	2 40.0%	3 60.0%	5 100.0%	0 0.0%	5 100.0%
	Niveles muy altos (>5.0 ng/dL)	3 100.0%	0 0.0%	3 100.0%	0 0.0%	3 100.0%
		2	6	6	2	8

	Exclusivo de sepsis grave y shock séptico (>10.0 ng/dL)	25.0%	75.0%	75.0%	25.0%	100.0%
Procalcitonina 72 horas	Normal (<0.5 ng/dL)	14	0	14	0	14
		100.0%	0.0%	100.0%	0.0%	100.0%
	Elevación leve (0.5-2.0 ng/dL)	8	2	10	0	10
		80.0%	20.0%	100.0%	0.0%	100.0%
	Elevación moderada (2.0-5.0 ng/dL)	2	4	6	0	6
		33.3%	66.7%	100.0%	0.0%	100.0%
	Niveles muy altos (>5.0 ng/dL)	0	1	1	0	1
	0.0%	100.0%	100.0%	0.0%	100.0%	
	Exclusivo de sepsis grave y shock séptico (>10.0 ng/dL)	1	4	3	2	5
		20.0%	80.0%	60.0%	40.0%	100.0%

Fuente: Base de datos

Se presentaron un total de 4 muertes intrahospitalarias, el 7,4% de pacientes que no presentaron sepsis fallecieron durante su hospitalización, versus un 16,7% de pacientes que presentaban sepsis y fallecieron durante su estancia hospitalaria. La mortalidad intrahospitalaria de los pacientes que presentaron shock séptico fue del 25%. La muerte a 30 días posterior al egreso hospitalario fue de 8,3% para los pacientes con diagnóstico de sepsis. La mortalidad intrahospitalaria y la muerte a 30 días posterior al egreso se presentan en la tabla 4.

Tabla 4. Muerte intrahospitalaria y muerte 30 días posterior al egreso hospitalario. HUHMP. 2018-2020

		Muerte Intrahospitalaria		Muerte 30 días posterior egreso		Total
		No	Si	No	Si	
Sepsis	No	25	2	26	1	27
		92.6%	7.4%	96.3%	3.7%	100.0%
Shock Séptico	Si	10	2	11	1	12
		83.3%	16.7%	91.7%	8.3%	100.0%
	No	32	3	33	2	35
		91.4%	8.6%	94.3%	5.7%	100.0%
	Si	3	1	4	0	4
		75.0%	25.0%	100.0%	0.0%	100.0%

Fuente: Base de datos

## 9. DISCUSIÓN

La neutropenia febril representa actualmente una complicación importante que afecta los resultados y el pronóstico clínico de pacientes en condición de inmunosupresión que reciben quimioterapia. Es considerada una emergencia médica de difícil diagnóstico en donde la fiebre se convierte en el único indicador de infección local o sistémica, llegando incluso a ser el único signo o síntoma de infección, de igual manera las pruebas diagnósticas disponibles actualmente no son lo suficientemente rápidas, sensibles ni específicas para identificar o excluir una causa infecciosa del episodio febril. En este contexto, los biomarcadores se constituyen como una valiosa herramienta en la detección temprana de infección y la procalcitonina ha sido propuesta como un marcador de infección bacteriana en pacientes críticamente enfermos bajo un estado de SIRS con un proceso infeccioso agregado.

Recientemente diferentes publicaciones han cuestionado el valor diagnóstico de la procalcitonina para la detección de sepsis. Sin embargo, son varios los estudios que demuestran la utilidad de la medición seriada de PCT en el diagnóstico de infección en pacientes con fiebre y neoplasias (19). Un metaanálisis en el año 2012 incluyó 10 estudios prospectivos que evaluaron la eficacia de la PCT por sí sola y en comparación con la PCR. Concluyeron que ambas tienen una eficacia similar para diagnosticar sepsis bacteriana en pacientes neutropénicos febriles, sin embargo, la PCR era más sensible y la PCT más específica (20). En el presente estudio, del grupo de pacientes con sepsis el 66.66% (n=8) tenían como resultado de PCT inicial valores >0.5ng/dL de los cuales un 25% (n=3) presentaron valores de PCT exclusivos de sepsis grave y shock séptico. A las 48 horas el 34,2% (n=13) de pacientes presentaba valores de PCT <0.5ng/dL, siendo una disminución del 22.2% respecto al mismo grupo en la toma de 0 horas; el 50% (n=6) de pacientes con sepsis presentaron valores de PCT exclusivos de sepsis grave y shock séptico. Lilienfield-Toal et al. evaluaron la utilidad del descenso en los niveles de PCT para predecir la recurrencia de fiebre a los 5 días. Estudiaron 94 episodios febriles en 35 pacientes con síndrome febril y neoplasias hematológicas (aunque no todos cursaban con neutropenia) en los que se midió diariamente la concentración de PCT hasta que los pacientes presentaran 3 días continuos sin fiebre, encontrando que los pacientes que mostraban un descenso del 30% o más en los niveles de PCT al segundo día afebril, comparado con los niveles máximos alcanzados, lograban permanecer sin fiebre por más de 5 días (definido por los autores como defervescencia prolongada), con una sensibilidad del 85%, una especificidad del 78% y un VPN del 95% para predecir la ausencia de recurrencia de la fiebre.(21)

El uso de la PCT como predictor de severidad de la infección o complicaciones como el ingreso a UCI, múltiples estudios le han reconocido valor pronóstico, en la medida que se observa un incremento significativo de los niveles de PCT cuando se incrementa la severidad de la sepsis o cuando empeora la falla orgánica (19), siendo de utilidad en el manejo médico, permitiendo una disminución del resultado final de ingreso a la UCI (6). De la misma manera, comparado con otros biomarcadores, un metaanálisis de 49 publicaciones mostró que la PCT resulta significativamente mejor que las titulaciones de proteína C reactiva, cuando se trata de diagnosticar cuadros infecciosos complicados por afectación sistémica (6). En este estudio se encontró que todos los pacientes que ingresaron a UCI (n=2) presentaron cifras elevadas de PCT en rango exclusivo de sepsis y shock séptico (>10.0 ng/dl) en al menos una de las 3 tomas. Por otra parte, del total de pacientes con sepsis (n=12), el 33,33% evolucionó a shock séptico, los cuales presentaron unos valores promedio de PCT superiores en comparación con pacientes con solo diagnóstico de sepsis (56,22 ng/dl vs 6,6 ng/dl), un hallazgo que se relaciona con lo reportado en otras investigaciones.

Diversos autores afirman que la NF en pacientes oncológicos se ha asociado con mayor mortalidad principalmente de causa infecciosa, (2)(22)(23); debido a esto, se realizó un análisis de la relación entre los valores de procalcitonina y la mortalidad. De los 39 pacientes incluidos en el presente estudio, el 15,4% (n=6) fallecieron, mostrando una mortalidad más alta a la que encontraron Kuderer, et al. y Rosa, et al. en sus estudios, donde hallaron que la mortalidad en este tipo de pacientes podía ser de hasta 9,5%.(24)(25)

Se encontró que los pacientes con tomas de PCT a las 0 horas cuyo valor se consideró en rango normal, el 60% (n=21) no presentaron muerte intrahospitalaria, 56,8% (n=21) no requirió ingreso a UCI y un 54% (n=20) no presentó muerte 30 días post egreso hospitalario. Estos datos se correlacionan indirectamente con los obtenidos por Uys, et al. donde encontraron que la mortalidad era significativamente más elevada en el grupo con PCT elevada inicial en comparación con los que presentaron bajos niveles de este marcador (26), de lo cual se podría inferir que si la PCT no se eleva en el paciente en las etapas iniciales de la NF, muy probablemente su desenlace clínico será favorable. Datos similares obtuvieron Dan Liu, et al. en un metaanálisis que incluyó 2 grupos, uno con 3126 pacientes y otro con 868 pacientes, con el objetivo de explorar la precisión diagnóstica de una sola concentración de PCT y el no aclaramiento de PCT para predecir la mortalidad por sepsis, donde encontraron que un nivel elevado de PCT se asociaba con un mayor riesgo de muerte en los pacientes sépticos (RR = 2,60, IC95% = 2,05-3,30) con una sensibilidad de 76% y especificidad de 64% (27); sin embargo, no encontraron relación directa entre los niveles iniciales de PCT y su relación con el riesgo de muerte por todas las causas en el grupo analizado.

En el 43,6% (n=17) de los pacientes se reportaron hemocultivos positivos, con un hallazgo del 88,2% (n=15) para bacterias gram negativas y 11,8% (n=2) para bacterias grampositivas. Este hallazgo difiere con respecto a los hallazgos de Sahin, et al. y Klastersky, et al., quienes encontraron microorganismos grampositivos principalmente en los hemocultivos aislados (28)(29), pero coincide con los datos obtenidos en otros estudios (30), mostrando una variación en la etiología de la bacteriemia dependiente de la región geográfica y la institución, lo que permite hacer énfasis en la importancia del conocimiento microbiológico local en la búsqueda de instaurar un tratamiento antibiótico empírico adecuado. Un total de 3 pacientes con hemocultivos positivos fallecieron con aislamiento de *Klebsiella* spp., un tipo de bacilo gram-negativo (31); dato coincidente con otros estudios, donde la mortalidad por bacteriemia gramnegativa es significativamente mayor que la producida por la bacteriemia grampositiva.(28)(29)

La principal limitación del presente estudio es un tamaño muestral reducido atribuido a estancias hospitalarias prolongadas de los pacientes sumado al hecho de que los criterios de exclusión incluían a pacientes con participación previa en el estudio, limitando el número de episodios de neutropenia febril por paciente. Por otra parte, ya que parte de los datos fueron extraídos retrospectivamente de historias clínicas, existe riesgo de caer en sesgos de información. De igual forma en cuanto al diseño del estudio, siendo observacional descriptivo, limita la capacidad de establecer una relación de causalidad, lo cual tendría gran relevancia para este caso.

## 10. CONCLUSIONES

- Los pacientes con neoplasias hematológicas que en su evolución clínica desarrollan neutropenia febril, representan un grupo susceptible de presentar complicaciones que influyen de forma importante en su morbimortalidad.
- Los bacilos gram negativos son el agente etiológico que con mayor frecuencia se relacionan con bacteriemia en pacientes con neoplasia hematológica y neutropenia febril.
- Niveles mayores de procalcitonina en promedio se correlacionan con el desarrollo de shock séptico.
- La procalcitonina se perfila como un biomarcador pronóstico de gran utilidad para la detección de sepsis y severidad en pacientes con neutropenia febril.
- La bacteriemia por bacilos gram negativos presentada en pacientes con sepsis o shock séptico se correlaciona más frecuentemente con mortalidad.

## 11. RECOMENDACIONES

Se recomienda realizar estudios multicéntricos con tamaño muestral significativo que permita validar estadísticamente la relación entre procalcitonina con sepsis y severidad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. INSTITUTO NDC. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones bacterianas y micóticas en pacientes oncológicos mayores de 15 años con neutropenia febril posquimioterapia de alto riesgo. 2013;
2. Gleason C, Crews J, Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Rolston K, et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018;36(14):JCO.2017.77.621.
3. Bruno B, Busca A, Vallero S, Raviolo S, Mordini N, Nassi L, et al. Current use and potential role of procalcitonin in the diagnostic work up and follow up of febrile neutropenia in hematological patients. *Expert Rev Hematol*. 2017 Jun;10(6):543–50.
4. Wu CW, Wu JY, Chen CK, Huang SL, Hsu SC, Lee M tse G, et al. Does procalcitonin, C-reactive protein, or interleukin-6 test have a role in the diagnosis of severe infection in patients with febrile neutropenia? A systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2015;23(10):2863–72.
5. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013 May;13(5):426–35.
6. Velandia Escobar JA, Bermudez Rivera EF, Romero Porras PC, Manrique Abril FG, Ospina Diaz JM. Valores de procalcitonina en pacientes diagnosticados como sepsis bacteriana en una Unidad de Cuidado Intensivo. *Infectio*. 2014 Jul 30;18(3):86–92.
7. Moncaleano H, Neiva PDE, Social E, Estado DEL. Estatutos Del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo Empresa Social Del Estado Neiva-Huila. 2006;1–34.
8. Cobe HM. Transitory bacteremia. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol*. 1954 Jun;7(6):609–15.
9. Pinzón A. Bacteriemia. *Acta Médica Colomb*. 2015;40:2015.
10. Jaimes, F, Martínez CE, Valencia ML RF. Predicción de mortalidad en pacientes con bacteremia y sepsis. *Acta Médica Colomb*. 1999;24:96–101.

11. García Ordoñez M, Colmenero Castillo J. Modelos pronósticos en bacteriemia y sepsis. *An Med Interna*. 2006;23:53–5.
12. Yachnyk IM. Diagnostic estimate of a c-reactive protein in differential diagnosis of sepsis and syndrome of systemic inflammatory answer. *Klin khirurgiia*. 2015 Sep;(9):33–5.
13. Opal SM, Rubenfeld GD, Poll T Van Der, Vincent J, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *2016;315(8):801–10*.
14. Moya F, Nieto A, R-Candela JL. Calcitonin biosynthesis: evidence for a precursor. *Eur J Biochem*. 1975 Jul;55(2):407–13.
15. Allison J, Hall L, MacIntyre I, Craig RK. The construction and partial characterization of plasmids containing complementary DNA sequences to human calcitonin precursor polyprotein. *Biochem J*. 1981 Dec;199(3):725–31.
16. Soreng K, Levy HR. Procalcitonin: an Emerging Biomarker of Bacterial Sepsis. *Clin Microbiol Newsl*. 2011 Nov;33(22):171–8.
17. Vijayan AL, Vanimaya, Ravindran S, Saikant R, Lakshmi S, Kartik R, et al. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *J Intensive Care*. 2017 Dec;5(1):51.
18. Assicot M, Bohuon C, Gendrel D, Raymond J, Carsin H, Guilbaud J. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 1993 Feb;341(8844):515–8.
19. 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.
20. Rivera-Salgado D, Valverde-Muñoz K, Ávila-Agüero ML. Neutropenia febril en niños con cáncer: Manejo en el servicio de emergencias. *Rev Chil Infectol*. 2018;35(1):62–71.
21. Lilienfeld-Toal M, Dietrich MP, Glasmacher A, Lehmann L, Breig P, Hahn C, et al. Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004 Jul;23(7).
22. Aagaard T, Reekie J, Jørgensen M, Roen A, Daugaard G, Specht L, et al. Mortality and admission to intensive care units after febrile neutropenia in

- patients with cancer. *Cancer Med.* 2020;(January):3033–42.
23. Nordvig J, Aagaard T, Daugaard G, Brown P, Sengeløv H, Lundgren J, et al. Febrile Neutropenia and Long-term Risk of Infection among Patients Treated with Chemotherapy for Malignant Diseases. *Open Forum Infect Dis.* 2018;5(10):1–7.
  24. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer.* 2006;106(10):2258–66.
  25. Rosa RG, Goldani LZ. Cohort study of the impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(7):3799–803.
  26. Uys A, Rapoport BL, Fickl H, Meyer PWA, Anderson R. Prediction of outcome in cancer patients with febrile neutropenia: Comparison of the multinational association of supportive care in cancer risk-index score with procalcitonin, C-reactive protein, serum amyloid A, and interleukins-1 $\beta$ , -6, -8 and -10. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2007;16(6):475–83.
  27. Liu D, Su L, Han G, Yan P, Xie L. Prognostic value of procalcitonin in adult patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(6):1–15.
  28. Horasan ES, Ersoz G, Tombak A, Tiftik N, Kaya A. Bloodstream infections and mortality-related factors in febrile neutropenic cancer patients. *Med Sci Monit.* 2011;17(5):304–9.
  29. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;30(SUPPL. 1):51–9.
  30. Shilpakar R, Paudel BD, Neupane P, Shah A, Acharya B, Dulal S, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of bacteremia in patients with febrile neutropenia who receive chemotherapy for acute leukemia: A prospective study from Nepal. *J Glob Oncol.* 2019;2019(5):1–6.
  31. Lenchenko E, Blumenkrants D, Sachivkina N, Shadrova N, Ibragimova A. Morphological and adhesive properties of *Klebsiella pneumoniae* biofilms. *Vet World.* 2020;13(1):197–200.

# ANEXOS

## Anexo A: Consentimiento Informado

	<b>FORMATO</b>	
		<b>FECHA DE EMISIÓN:</b> <b>ABRIL 2018</b>
<b>CONSENTIMIENTO INFORMADO          PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO          DE INVESTIGACIÓN MÉDICA</b>	<b>VERSIÓN: 02</b>	
	<b>CÓDIGO: GDI-INV-F-001H</b>	
	<b>PÁGINA: 1 de 4</b>	

<b>Título del proyecto de investigación:</b>	NIVELES DE PROCALCITONINA PARA LA DETECCIÓN DE SEPSIS Y SEVERIDAD EN PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL EN EL HUHMP
<b>Nombre del investigador principal:</b>	Clara Eugenia Alarcón
<b>Sede donde se realiza el estudio:</b>	Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo
<b>Nombre del paciente:</b>	

A usted se le está invitando a participar en el estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad de preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

**1. Objetivo del estudio** Determinar la sensibilidad y especificidad de la procalcitonina en pacientes con neutropenia febril para sepsis y bacteremia, en este grupo de pacientes.

**2. Justificación del estudio** Actualmente, la neutropenia febril es una complicación muy frecuente en los pacientes que han recibido tratamiento con quimioterapia y asociado a esta se pueden producir procesos infecciosos que no se manifiestan de manera usual en estos pacientes y que se asocian con altas tasas de hospitalizaciones, morbilidad, mortalidad y por tanto, con un alto costo para los sistemas de salud. Igualmente es importante resaltar que no existe una prueba Gold estándar que permita el diagnóstico de una infección y que las pruebas que se realizan con mayor frecuencia presentan una dificultad variada por el tiempo de desarrollo que requieren y/o la sensibilidad y especificidad que manejan. Y es allí donde la toma de procalcitonina cobra importancia, teniendo en cuenta que en numerosos estudios se ha planteado el uso de este marcador por su amplio rango biológico, corto tiempo de inducción después del estímulo bacteriano y larga vida media, por lo cual tiene la mejor capacidad para discriminar la infección bacteriana en el paciente con neutropenia febril en comparación con otros reactantes de fase aguda e igualmente se perfila como una herramienta tecnológica de buen desempeño para el diagnóstico temprano de sepsis e infieren que las mediciones secuenciales de la procalcitonina en estos pacientes permitirá establecer el pronóstico, facilitando de esta forma la toma de decisiones terapéuticas.

**3. Beneficios del estudio** La identificación precoz de infecciones asociadas en pacientes con neutropenia febril, podría favorecer la realización temprana de un tratamiento y un manejo del paciente mucho más oportuno, lo que conllevaría a una considerable disminución en las

	<b>FORMATO</b>	
		FECHA DE EMISIÓN: ABRIL 2018
	<b>CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA</b>	VERSIÓN: 02
		CÓDIGO: GDI-INV-F-001H
		PÁGINA: 2 de 4

complicaciones, la estancia hospitalaria e incluso la mortalidad en estos pacientes, además de reducir los costos generados a raíz de todas estas complicaciones para el sistema de salud

**4. Procedimientos del estudio** El estudio consiste en medir los niveles en sangre de una proteína denominada PROCALCITONINA, posterior a su firma en este consentimiento informado, se procederá a realizar una toma al momento del ingreso y otra toma 48 horas después. Estos valores serán analizados por el médico internista y consignados en la historia clínica, de donde se extraerán todos los datos para el análisis estadístico correspondiente. Una vez usted salga del hospital, se le realizará una llamada telefónica a los 30 días de su egreso, con el fin de evaluar la sobrevida de los pacientes.

**5. Riesgos asociados al estudio** Es una investigación con riesgo mínimo según Resolución 8430 de 1.993 Porque consiste en la punción venosa para la extracción de sangre mediante un procedimiento rutinario de no más de 2 veces a la semana.

**6. Aclaraciones:** Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria. No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación. Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad. No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio. No recibirá pago por su participación. En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable. La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

- Si tiene alguna pregunta o si desea alguna aclaración por favor comunicarse con la Dra. Clara Eugenia Alarcón Gil al teléfono 3202131656

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede si así lo desea, firmar el consentimiento informado que forma parte de este documento.

	<b>FORMATO</b>	
		FECHA DE EMISIÓN: ABRIL 2018
	<b>CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA</b>	VERSIÓN: 02
		CÓDIGO: GDI-INV-F-001H
		PÁGINA: 3 de 4

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Yo, \_\_\_\_\_, identificado con cédula de ciudadanía número \_\_\_\_\_ expedida en la ciudad de \_\_\_\_\_ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido contestadas de manera satisfactoria por el investigador que me entrevistó. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos, por lo tanto, deseo participar voluntariamente en el proyecto de investigación.

\_\_\_\_\_  
Nombres y Apellidos del Participante

\_\_\_\_\_  
Nombre del Testigo

\_\_\_\_\_  
Firma del Participante  
C.C.

\_\_\_\_\_  
Firma del Testigo  
C.C.

Esta parte debe ser completada por el investigador o su responsable. He explicado a la persona \_\_\_\_\_ el propósito de la investigación, le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implican su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apegó a ella (Resolución 8430 de 1993) una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

\_\_\_\_\_  
Firma del Investigador  
Fecha:

Anexo B: Instrumento

Características Sociodemográficas			
Edad: _____	Sexo: F: _____ M: _____	Estrato: _____	
IMC: _____ kg/m <sup>2</sup>	Talla: _____	Peso: _____	
Antecedentes Personales			
Post tratamiento quimioterapia	Si: _____	No: _____	
Número de días posteriores a la quimioterapia: _____ _____	Tipo de cancer diagnosticado: _____		
Tipo de aislamiento:	Germenes especiales: _____		Protector: _____
	Microgotas: _____		Aerosoles: _____
	Contacto: _____		
Hallazgos Clínicos			
Fiebre $\geq$ a 38,3°	Si: _____	No: _____	Valor: _____
Frecuencia cardiaca $\geq$ a 120 lpm	Si: _____	No: _____	Valor: _____
Frecuencia respiratoria $\geq$ 24 rpm	Si: _____	No: _____	Valor: _____
Toma 0 horas	Valor procalcitonina: _____	Positivas: _____	
		Negativas: _____	
Toma 48 horas	Valor neutrófilos: _____		
	Valor procalcitonina: _____	Positivas: _____	
		Negativas: _____	

	Valor neutrófilos: _____	
Toma 72 horas	Valor procalcitonina: _____	Positivas: _____
		Negativas: _____
	Valor neutrófilos: _____	
Sepsis	Si: _____	No: _____
Foco Infeccioso:		
Hemocultivo	Resultado: _____ _____	
Bacteremia	Si: _____	No: _____
Otros		
Número de días de hospitalización:	_____	
Hospitalización en UCI	Si: _____	No: _____
Mortalidad intrahospitalaria	Si: _____	No: _____
Mortalidad a 30 días	Si: _____	No: _____

## Anexo C: Declaración de Apoyo en Donación de Reactivo de Procalcitonina



Bogotá, Noviembre 13 de 2018

CE/VMC 18/292

Señores

**Comité de ética Bioética e Investigación**  
**HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO**  
Atn. Dra. Angela Maria Salcedo Restrepo  
Neiva

**Asunto: Declaración de Apoyo en Donación de Reactivo de Procalcitonina.**

Reciba un cordial saludo de bioMérieux Colombia SAS.

Dando respuesta a la solicitud de declaración de participación en el estudio, NIVELES DE PROCALCITONINA PARA LA DETECCIÓN DE SEPSIS Y SEVERIDAD EN PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL EN EL HUHMP, aclaramos que BioMérieux participa en dicho estudio solo como donante de los reactivos requeridos para el estudio, no hacemos parte del análisis de resultados y tampoco conoceremos resultados preliminares del mismo.

Según lo anterior, confirmamos nuestro apoyo enviando sin costo 4 kits por 60 test de la referencia 30450 VIDAS® B-R-A-H-M-S PCT.

Agradecemos la confianza depositada en bioMérieux Colombia como su aliado estratégico, así como la oportunidad, con este aporte de contribuir a la mejora continua de la salud pública en Colombia, esperamos conocer los resultados y conclusiones de dicho estudio.

Atentamente,

**Angelica Maria Rivera Ramirez**  
Gerente de Producto Inmunoensayos  
**bioMérieux Colombia S.A.S**

## Anexo D: Acuerdo de Confidencialidad

	<b>FORMATO</b>	 <b>FECHA DE EMISIÓN:</b> <b>ABRIL 2018</b>
	<b>ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD PARA INVESTIGADORES</b>	<b>VERSIÓN: 02</b> <b>CÓDIGO: GDI-INV-F-001G</b> <b>PÁGINA: 1 de 3</b>

Yo, CLARA EUGENIA ALARCON GIL, identificado con cédula de ciudadanía número 36069912 expedida en la ciudad de Neiva como investigador principal del proyecto **NIVELES DE PROCALCITONINA PARA LA DETECCIÓN DE SEPSIS Y SEVERIDAD EN PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL EN EL HUHMP** que se realizará en la E.S.E. Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, me comprometo a:

1. Mantener total confidencialidad del contenido de las historias clínicas y de todo tipo de información que sea revisada sobre los pacientes que participarán en el estudio a realizar.
2. Velar porque los coinvestigadores y demás colaboradores en esta investigación guarden total confidencialidad del contenido de las historias clínicas revisadas y de todo tipo de información.
3. Mantener en reserva y no divulgar ningún dato personal de las historias clínicas u otros documentos revisados.
4. Obtener de las historias clínicas solamente los datos necesarios de acuerdo con las variables que se van analizar en el trabajo.
5. Utilizar los datos recolectados solamente para el cumplimiento de los objetivos de esta investigación y no de otras subsiguientes.
6. Ser responsable y honesto en el manejo de las historias clínicas y de todo documento que se revise y que esté bajo custodia de la E.S.E. Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.
7. Continuar guardando la confidencialidad de los datos y respetando todos los puntos de este acuerdo aún después de terminado el proyecto de investigación.
8. Asumir la responsabilidad de los daños, perjuicios y demás consecuencias profesionales civiles y /o penales a que hubiere lugar en el caso de faltar a las normas éticas y legales vigentes para la realización de investigación con seres humanos.

Por medio de la presente acepto y estoy de acuerdo con las condiciones y provisiones contenidas en este documento. En prueba de ello, se firma a los 11 días, del mes de octubre del año 2018.

	<b>FORMATO</b>	 <b>FECHA DE EMISIÓN:</b> <b>ABRIL 2018</b>
	<b>ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD PARA INVESTIGADORES</b>	<b>VERSIÓN: 02</b> <b>CÓDIGO: GDI-INV-F-001G</b> <b>PÁGINA: 2 de 3</b>

**CLARA EUGENIA ALARCÓN GIL**

\_\_\_\_\_ ORIGINAL FIRMADO \_\_\_\_\_

**FIRMA**  
**C.C. 36069912**  
**Teléfono: 3202131656**  
**Email: claristis@gmail.com**

Los coinvestigadores, identificados como aparece al pie de su firma, aceptan igualmente todos los puntos contenidos en este acuerdo.

**JOSÉ RICARDO PUCCINY CORTÉS**

**NICOLÁS PALACIOS CALDERÓN**

\_\_\_\_\_ ORIGINAL FIRMADO \_\_\_\_\_

**FIRMA**  
**C.C. 1075317888**  
**Teléfono: 3042441189**  
**Email: jpucciny05227@hotmail.com**

\_\_\_\_\_ ORIGINAL FIRMADO \_\_\_\_\_

**FIRMA**  
**C.C. 1075316824**  
**Teléfono: 3185931764**  
**Email: npalaciosca@gmail.com**

**PAULA ANDREA CABRERA LAISECA**

**ANA MARÍA BAUTISTA CRUZ**

\_\_\_\_\_ ORIGINAL FIRMADO \_\_\_\_\_

**FIRMA**  
**C.C. 1075299653**  
**Teléfono: 316 658 3015**  
**Email: andreacabreralaiseca@hotmail.com**

\_\_\_\_\_ ORIGINAL FIRMADO \_\_\_\_\_

**FIRMA**  
**C.C 1075318213**  
**Teléfono 319 262 6006**  
**Email: ambautista57@gmail.com**

**JUAN JOSÉ LAGUADO CERÓN**

\_\_\_\_\_ ORIGINAL FIRMADO \_\_\_\_\_

**FIRMA**  
**C.C. 1082781009**  
**Teléfono: 3124684524**  
**Email: juan.laguadou@gmail.com**

Anexo E: Aprobación Comité de Ética-Bioética del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo

	FORMATO	 FECHA DE EMISIÓN: MARZO 2018
	ACTA DE APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA, BIOÉTICA E INVESTIGACIÓN	VERSIÓN: 01 CÓDIGO: GDI-INV-F-001A PÁGINA: 3 de 8

ACTA DE APROBACIÓN N° 010-002

Fecha en que fue sometido a consideración del Comité: 16 de Octubre del 2018.

**Nombre completo del Proyecto:** "NIVELES DE PROCALCITONINA PARA LA DETECCIÓN DE SEPSIS Y SEVERIDAD EN PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL EN EL HUHMP".

**Enmienda revisada:** Ninguna.

**Sometido por:** Investigadora Clara Eugenia Alarcón y Co-investigadores Carol Paola Salcedo, Silvana Jiménez Salazar, Kenny Buitrago Toro, Nicolás Palacios Calderón, José Ricardo Pucciny Cortés, Juan José Laguado Cerón, Ana María Bautista Cruz, Paula Andrea Cabrera Laiseca, Astrid Julieth Ortiz.

El Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo constituyó mediante la Resolución N° 875 del 24 de octubre de 2013 el Comité de Ética, Bioética e Investigación dando cumplimiento a la Resoluciones 8430 de 1993 y 2378 del 2008, actos administrativos expedidos por el Ministerio de la Protección Social, lo mismo que para obedecer lo dispuesto por la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO.

El Comité de Ética, Bioética e Investigación certifica que:

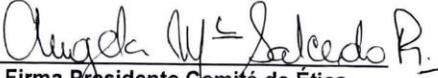
1. Sus miembros revisaron los siguientes documentos del presente proyecto.
  - a.  Resumen del proyecto.
  - b.  Protocolo de Investigación.
  - c.  Formato de Consentimiento Informado.
  - d.  Protocolo de Evento Adverso.
  - e.  Formato de recolección de datos.
  - f.  Folleto del Investigador (si aplica).
  - g.  Resultado de evaluación por otros comités (si aplica).
  - h.  Acuerdo de Confidencialidad para Investigadores.
2. El Comité consideró que el presente estudio: es válido desde el punto de vista ético la investigación se considera de riesgo mínimo para las personas que participan. La investigación se ajusta a los estándares de buenas prácticas clínicas.
3. El Comité considera que las medidas que están siendo tomadas para proteger a los sujetos del estudio son las adecuadas.

	<b>FORMATO</b>	
		<b>FECHA DE EMISIÓN:</b> <b>MARZO 2018</b>
<b>ACTA DE APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA, BIOÉTICA E INVESTIGACIÓN</b>		<b>VERSIÓN: 01</b>
		<b>CÓDIGO:</b> <b>GDI-INV-F-001A</b>
		<b>PÁGINA: 4 de 8</b>

4. El comité puede ser convocado por solicitud de alguno de los miembros que lo conforman o de las directivas institucionales para revisar cualquier asunto relacionado con los derechos y el bienestar de los sujetos involucrados en este estudio.
5. El investigador principal deberá:
  - a. Informar cualquier cambio que se proponga introducir en el proyecto, estos cambios no podrán ejecutarse sin la aprobación previa del comité de ética bioética e investigación de la Institución excepto cuando sea necesario que comprometa la vida del participante del estudio.
  - b. Avisar cualquier situación imprevista que considere que implica riesgo para los sujetos o la comunidad o el medio en el cual se lleva a cabo el estudio.
  - c. Poner en conocimiento al Comité de toda información nueva, importante respecto al estudio, que pueda afectar la relación riesgo / beneficio de los sujetos participantes.
  - d. Informar de la terminación prematura o suspensión del proyecto explicando las causas o razones.
  - e. Comprometerse a realizar una retroalimentación en el servicio donde se efectuó la investigación para presentar los resultados del estudio una vez finalizado el proyecto.
  - f. Realizar el informe final de la investigación el cual se debe entregar al Comité en un plazo máximo de un mes después de terminada la investigación.
  - g. Presentar un informe anual del proyecto si el tiempo para su desarrollo es superior a un año.
  - h. Comprometerse con hacer entrega de un artículo publicado en una revista indexada, refiriendo al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo como entidad participante y patrocinadora de la investigación.
  - i. Informar de manera escrita al Comité de Ética, Bioética e Investigación del Hospital Universitario H.M.P si el proyecto avalado va a participar en un evento académico.

Entiendo y acepto las condiciones anteriormente mencionadas por el Comité de Ética, Bioética e Investigación.

**Nombre del Investigadora:** Clara Eugenia Alarcón

  
**Firma Presidente Comité de Ética,  
 Bioética e Investigación**

## Anexo F: Modelo Administrativo

### CRONOGRAMA

2018										
ACTIVIDAD	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE
Busqueda bibliografica										
Realizacion ante proyecto										
presentacion ante proyecto										
Realizacion instrumento										
Gestion patrocinio										
presentacion comité de bioetica HUHMP										
Recoleccion de pacientes										

2019											
ACTIVIDAD	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE
Recoleccion pacientes											
Finalizacion recoleccion pacientes											

2020					
ACTIVIDAD	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO
Tabulacion de datos					
Analisis de datos					
Discusion y conclusiones del estudio					
Realizacion articulo					
Finalizacion proyecto					

### PRESUPUESTO

Presupuesto global de la propuesta por fuentes de financiación

RUBROS	FUENTES		TOTAL
	BIOMERIEUX HUHMP	Y USCO	
PERSONAL		\$ 7.500.000	\$ 7.500.000
EQUIPOS		\$ 2.700.000	\$ 2.700.000
SOFTWARE		\$3.000.000	\$3.000.000
MATERIALES	\$55.258.720 **		\$55.258.720 **
SALIDAS DE CAMPO			
MATERIAL BIBLIOGRÁFICO			

PUBLICACIONES Y PATENTES			
SERVICIOS TÉCNICOS (telefonía)			
VIAJES		\$ 1.460.000	\$ 1.460.000
CONSTRUCCIONES	No financiable		
MANTENIMIENTO	No financiable		
ALQUILER DE OFICINAS			
IMPREVISTOS			
IMPREVISTOS			
EXCEDENTES			
TOTAL	\$ 55.258.720**	\$14'660.000	\$ 69.918.720

\*\* Costo de los exámenes de laboratorio que serán tomados a los pacientes que conforman la muestra, las PROCALCITONINAS, serán financiadas por la empresa BIOMERIEUX, los demás se encuentran dentro de los exámenes de rutina que se solicitan a los pacientes según el protocolo de neutropenia febril establecido por el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

Descripción de los gastos de personal (en miles de \$).

INVESTIGADOR EXPERTO/AUXILIAR	FORMACIÓN ACADÉMICA	FUNCIÓN DENTRO DEL PROYECTO	DEDICACIÓN	RECURSOS
Clara Eugenia Alarcón Gil	Médico Especialista en Hematología y Hemoterapia	Investigador principal	5 horas semanales por 34 meses	2.000.000
Dolly Castro Betancourt	Enfermera Especialista y Magister en Epidemiología	Asesor Epidemiológico	5 horas semanales por 34 meses	2.000.000

Ana María Bautista Cruz	Estudiante 9° semestre de medicina	Investigador auxiliar	5 horas semanales por 34 meses	700.000
Paula Andrea Cabrera Laiseca	Estudiante 9° semestre de medicina	Investigador auxiliar	5 horas semanales por 34 meses	700.000
Juan José Laguado Cerón	Estudiante 9° semestre de medicina	Investigador auxiliar	5 horas semanales por 34 meses	700.000
Nicolás Palacios Calderón	Estudiante 9° semestre de medicina	Investigador auxiliar	5 horas semanales por 34 meses	700.000
José Ricardo Pucciny Cortés	Estudiante 9° semestre de medicina	Investigador auxiliar	5 horas semanales por 34 meses	700.000
TOTAL			5 horas de investigador principal y 25 horas de investigadores auxiliares por 34 meses	7.500.000

Descripción de los equipos que se planea adquirir (en miles de \$).

EQUIPO	JUSTIFICACIÓN	RECURSOS		TOTAL
		COLCIENCIAS	USCO	
Computador portátil DELL	Se requiere para el manejo y procesamiento de la información	\$2.500.000		\$2.500.000
Disco duro externo	Almacenaje de información del proyecto.	\$200.000		\$200.000
TOTAL		\$2.700.000		\$2.700.000

Descripción y cuantificación de los equipos de uso propio (en miles de \$)

EQUIPO	VALOR (CONTRAPARTIDA)
Equipos de computo	\$ 6.000.000
TOTAL	\$ 6.000.000

Descripción del software que se planea adquirir (en miles de \$).

SOFTWARE	JUSTIFICACIÓN	RECURSOS		TOTAL
		COLCIENCIAS	USCO	
SPSS Versión 20 o mayor	Se requiere para el análisis de la información	\$3.000.000		\$3.000.000
TOTAL				\$3.000.000

Descripción y justificación de los viajes (en miles de \$)

Lugar /No. De viajes	Justificación*	Pasajes (\$)	Estadía (\$)	Total días	Recursos		Total
					Colciencias	Contrapartida	
Congreso colombiano de Medicina Interna	Presentación de resultados de la investigación en un evento científico	\$860.000	\$ 600.000	4	\$1.460.000		\$1.460.000
TOTAL		\$860.000	\$600.000				\$1.460.000

Materiales y suministros (en miles de \$)

<b>Materiales*</b>	<b>Justificación</b>	<b>Valor</b>
Papelería y útiles de oficina	Se requiere para el desarrollo de las actividades de oficina en el marco del proyecto	\$ 100.000
PROCALCITONINA	Se requiere para el objetivo principal del proyecto, aproximadamente 60 pacientes (3 tomas por paciente + 40 de calibración)	\$51.486.720
HEMOGRAMA	Se requiere para el objetivo principal del proyecto, aproximadamente 60 pacientes (3 tomas por paciente)	\$3.672.000
<b>TOTAL</b>		<b>\$ 55.258.720</b>

Costo de los exámenes de laboratorio y su financiación.

<b>Examen de Laboratorio</b>	<b>Costo en el HUHMP</b>	<b>Fuente de financiación</b>
Procalcitonina	\$214.528	BIOMERIEUX COLOMBIA
Hemograma	\$20.400	HUHMP