



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTENSIVA

“PROCALCITONINA COMO BIOMARCADOR DE DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO EN PACIENTES CON CÁNCER EN ESTADO CRÍTICO”

Nombre del Autor: SEGUNDO VICENTE ARTEAGA BAUTISTA

Nombre del Asesor: CARLOS ALBERTO SALAS VILLASANTE

LIMA – PERÚ

2019

TRABAJO ACADÉMICO

1. Título:

“Procalcitonina como biomarcador de diagnóstico y pronóstico de sepsis y shock séptico en pacientes con cáncer en estado crítico”

2. Resumen:

La sepsis es la causa de mayor mortalidad en la UCI, especialmente en pacientes oncológicos en estado crítico. **Objetivo:** Determinar el valor de la procalcitonina en el diagnóstico y pronóstico de la sepsis y shock séptico en pacientes con cáncer en estado crítico. **Materiales y Métodos:** Estudio descriptivo, prospectivo y de corte transversal, tipo serie de casos. A los pacientes hospitalizados en la UCI de Oncosalud se les realizará el dosaje de PCT, PCR y toma de Hemocultivos. El diagnóstico de infección se basará en el aislamiento de un patógeno en sangre. El número muestral incluirá a todos los pacientes oncológicos en estado crítico hospitalizados en UCI en el periodo comprendido de estudio (12 meses), que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión, y diagnosticados de sepsis y shock séptico según la tercera definición de sepsis actualmente vigente. Los datos recolectados serán analizados con el programa IBM SPSS Statistics versión 20.0 libre y serán presentados como mediana (percentilo 25th – 75th) y media (desviación estándar, DS). A través del empleo del programa MedCalc Statistical Software versión 13.3.3 libre (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium).

Palabras Clave: Procalcitonina, Proteína C reactiva, Sepsis, Shock séptico, hemocultivo.

3. Introducción:

El término sepsis fue introducido por Hipócrates en el siglo IV a.C. como un proceso por el cual la carne se descompone y las heridas se infectan [1]. La sepsis es la primera causa de muerte por infección a pesar de los avances en la medicina moderna, sólo en Estados Unidos aproximadamente 215000 personas fallecen cada año [2]. Recientemente, el Grupo de Trabajo de las Definiciones de Sepsis (Sepsis Definitions Task Force) ha publicado el consenso SEPSIS-3 [3] con las definiciones actualizadas de sepsis y shock séptico y dos reportes con evidencia para validar estas nuevas definiciones [4,5]. En dicho consenso, “sepsis” se define como “una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta disregulada del huésped a la infección” [3]. Se propone la puntuación SOFA (Sequential Organ Failure Assessment, por sus siglas en inglés), que incluye una serie de criterios clínicos, de laboratorio y de manejo (Anexo 1), se asume que la puntuación SOFA basal es CERO, en pacientes sin disfunción orgánica preexistente, mientras que, para definir los criterios clínicos que identifican los pacientes infectados con sepsis, el Grupo de Trabajo recomienda emplear un cambio en la puntuación SOFA inicial de 2 puntos o más para representar la disfunción orgánica.

El consenso, también introduce el concepto de qSOFA (quick SOFA, por sus siglas en inglés) que puede servir para considerar una posible infección en pacientes en quienes no se ha diagnosticado infección previamente, no requiere pruebas de laboratorio, se puede realizar de manera rápida y se puede utilizar para el tamizaje de pacientes en quienes se sospecha un cuadro de sepsis probable [3]. En el consenso se define “shock séptico” como “una

subcategoría de la sepsis en la que las alteraciones circulatorias y del metabolismo celular son lo suficientemente profundas como para aumentar considerablemente la mortalidad” [3], proponiendo como criterios de shock séptico: hipotensión, requerimiento sostenido de vasopresores para mantener una presión arterial media (PAM) ≥ 65 mmHg y un nivel de lactato sérico mayor de 2 mmol/L [5].

Los cocos grampositivos fueron los principales agentes en la era pre-sulfonamida y *Staphylococcus aureus* fue el principal microorganismo aislado de 1950 a 1963; *Escherichia coli* y otras enterobacterias lo fueron posteriormente. En la última década, las especies gramnegativas han disminuido la frecuencia con la que son aisladas volviendo al primer lugar los microorganismos grampositivos [6,7]. También los hongos, particularmente las especies de *Candida* y *Aspergillus* han ganado terreno en los últimos años como responsables de infecciones profundas en pacientes con cáncer [6]. Los microorganismos aislados en sangre provienen principalmente de dos ambientes: el hospitalario, asociado a la mencionada pérdida de barreras anatómicas y el intestinal, ricamente colonizado por microbiota entérica [8]. Paradójicamente, la indicación de antimicrobianos, ya sea adecuada o inadecuada, puede favorecer una disbiosis enteral, y tornar al sujeto altamente susceptible a infecciones con patógenos como *Clostridium difficile* o *Salmonella entérica serovar Typhimurium* [9]. Como consecuencia del uso de ampicilina, vancomicina, combinaciones de amoxicilina, metronidazol y bismuto o cefoperazona sola, ciprofloxacina y vancomicina, se ha encontrado un incremento en la carga intestinal de 16s ARNr de bacterias de las familias *Enterococcaceae*, *Enterobacteriaceae*, y *Clostridiaceae* y la disminución de *Firmicutes* y *Bacteroidetes* [10]. Los cambios en la composición de la microbiota, sobre todo por disminución de *Bifidobacterium spp* y *Lactobacillus spp*, pudieran, en principio, favorecer el incremento de colonizadores resistentes en el intestino [11].

Entre los Biomarcadores de sepsis tenemos los siguientes: La **interleuquina- 5 (IL-5)** en concentraciones séricas > 8 pg/dL presenta sensibilidad (S) de 67% y especificidad (E) de 96% [12]; **Proteína quimiotáctica de monocitos** (en inglés monocyte chemotactic protein-MCP-1): > 1.650 pg/dl se encontró S de 80% y E de 82% [12]; **Interleuquina -6 (IL-6)** pueden predecir Disfunción Orgánica Múltiple (DOM) de manera oportuna; en Neutropenia Febril (NF), IL-6 tiene un valor predictor negativo (VPN) alto (89%) durante el primer día de fiebre lo que serviría para excluir a la bacteriemia/sepsis como causante de las manifestaciones clínicas [13]; La **IL-8** se comporta en forma similar a IL-6, con un VPN de 82%, para excluir sepsis asociada a NF y en la discriminación de episodios de bacteriemia de episodios sin bacteriemia cuando el punto de corte es > 130 pg/mL (S 72%, E 84%) [13,14]; **IL-10** tiene concentraciones plasmáticas altas dentro de las primeras 24 h de iniciada la fiebre, en bacteriemia por bacilos gramnegativos ($p < 0,001$) y por cocáceas grampositivas ($p < 0,05$) en comparación de no bacteriémicos [15]; **Reactantes de fase aguda como La Procalcitonina (PCT)**, precursor de la hormona calcitonina sintetizada por las células C tiroideas, presenta la ventaja de no modificarse con el uso de corticosteroides; la **Proteína C Reactiva (PCR)**, y la **Velocidad de Sedimentación Globular (VSG)** [13,15].

La PCT es sintetizada principalmente por las células C tiroideas y, en menor cantidad, por las células neuroendócrinas pulmonares y del intestino delgado de pacientes no sépticos [16]. Una vez que se produce la estimulación de estas células, se inicia la transcripción del gen de procalcitonina (calcitonin-1 gene o CALC-1), con la traducción posterior de los 116 aminoácidos que componen la procalcitonina, la cual es cortada a nivel de los aminoácidos 60

a 91 y se produce la calcitonina, cuya función más importante es disminuir los niveles de calcio en sangre por inhibición de la reabsorción ósea [17]. La PCT también es producida en la inflamación que resulta en respuesta a las endotoxinas o a los mediadores inducidos principalmente por las infecciones bacterianas (por ejemplo, IL-1b, TNF- α e IL- 6). La sobrerregulación de la procalcitonina es atenuada por el interferón gama (INF-g), una citocina liberada en respuesta a las infecciones virales [18]. Cuando existe un proceso inflamatorio, la PCT se eleva hasta 5000 veces en las primeras 2-4 horas posteriores a la infección y con una vida media de 22 a 26 horas, y persiste hasta la recuperación, aproximadamente 36 horas si el estímulo desaparece. Como diferencia, la procalcitonina en la sepsis no tiene actividad hormonal y su tamaño es de 114 aa. Las infecciones virales, el uso de esteroides y las condiciones inflamatorias crónicas no deben ser evaluados con la procalcitonina. Para ello, es preferible utilizar el conteo leucocitario sanguíneo, la PCR o la VSG [19]. Contrariamente, existen estudios que sugieren que la procalcitonina no se afecta por la neutropenia, el uso de los esteroides ni de los antiinflamatorios no esteroideos, lo cual le conferiría ventaja ante la PCR, ya que esta depende de una adecuada síntesis proteica a nivel hepático [20]. Al ser un biomarcador específico para las infecciones bacterianas, la procalcitonina se ha propuesto como un marcador para diferenciar las infecciones ocasionadas por las bacterias Gram positivas de las Gram negativas [21]. Se afirma que se presenta hiperprocalcitonemia en algunos procesos neoplásicos de los adultos, como tumores neuroendócrinos, el cáncer de la tiroides, el cáncer pulmonar de células pequeñas y el síndrome carcinoide [22]. También se reporta elevación de la procalcitonina en procesos inflamatorios relacionados con trauma, cirugía, infarto de miocardio, falla cardíaca y en la encefalopatía isquémica posterior a infarto de miocardio [23]. En Preeclampsia, se ha encontrado que los niveles de la procalcitonina, la PCR y del dímero D están aumentados [24]. Además, la procalcitonina, junto con la PCR, han sido utilizadas como marcadores que detectan de manera temprana la presencia de fístulas asociadas a la realización de una gastrectomía [25].

En un estudio realizado en el año 2011, se destacan las propiedades de la PCT en los pacientes sépticos en estado crítico, pero también se establece que las conclusiones de la revisión no pueden ser aplicadas a los niños, a los inmunosuprimidos ni a los sujetos con cáncer en estadio terminal [26]. Duff et al. en 2013, estudiaron a 34 pacientes con cáncer y sospecha de sepsis. Consideraron como punto de corte diagnóstico una cifra de la PCT $> 0,5$ ng/dl y concluyeron que no existía diferencia significativa entre los sujetos fallecidos en el día 3 de la infección (media de 28 ng/dl) y los sobrevivientes (media de 24 ng/dl), con una $p=0,296$. Sin embargo, cuando se analizaron los niveles de la PCT estratificando por la gravedad de la sepsis, se encontró que, en los sujetos con sepsis, los niveles fueron de 5,4 ng/dl; en la sepsis grave, de 18,9 ng/dl; y, en el choque séptico, de 36,8 ng/dl [27]. En un metaanálisis, en el que se incluyeron 10 estudios que evaluaron la PCT y 8 que evaluaron la PCR, se encontró una sensibilidad de la PCT menor a la de la PCR (0,59; IC 95%: 0,42-0,74 vs. 0,75; IC 95%: 0,61-0,85), pero con una mejor especificidad (0,76; IC 95%: 0,64-0,85 vs. 0,62; IC 95%: 0,49- 0,73) [28].

Tanto la PCR como la PCT presentan algunas ventajas y limitantes: la PCT presenta la ventaja de no modificarse con el uso de la quimioterapia en pacientes con cáncer, mientras que la PCR sí es modificable. Los dos marcadores, sin embargo, pueden elevarse en pacientes que reciben tratamiento inmunomodulador dirigido a células T, con soporte de granulocitos o con enfermedad injerto contra huésped. Además, la PCT presenta baja sensibilidad y

especificidad para diagnosticar enfermedad micótica invasiva (particularmente, *aspergillosis*) [29,30].

Shomali et al. en 2012, establecieron, mediante un estudio comparativo, el papel que juega la PCT como marcador que puede diferenciar la fiebre consecuencia de un proceso infeccioso de la ocasionada por la actividad tumoral en los pacientes no neutropénicos, tomando como punto de corte 0,075 ng/mL; se encontró que la concentración en suero de la PCT en sujetos con una infección sistémica bacteriana (1,06 ng/mL; IC 95%, 0,075-81,95) era mayor que en los sujetos en quienes se documentó fiebre por actividad tumoral (0,67 ng/mL; IC 95%, 0,11-4,14; $p=0,033$) [31].

Los valores de corte de PCT, entre 0,5-10 ng/ml, recomendados para este estudio fueron: < 0,5 riesgo negativo de infección; 0,5-2 moderado riesgo de infección; 2-10 alto riesgo de progresión hacia una infección sistémica grave y > 10 cuando existe alta probabilidad de sepsis grave o shock séptico [3,5].

Debido a que actualmente la sepsis es muy frecuente en pacientes oncológicos en estado crítico, en los quienes el estado de inmunosupresión asociado a cáncer es más frecuente, se hace necesario documentar mediante la PCT el estado infeccioso para un tratamiento antibiótico oportuno, y no existiendo estudios en nuestro medio, sobre el valor pronóstico y diagnóstico de la procalcitonina como biomarcador en dichos pacientes, es importante la realización de este proyecto de investigación.

4. Objetivo:

4.1. Objetivo General

1. Determinar los valores séricos de la procalcitonina para el diagnóstico y pronóstico de la sepsis y shock séptico en pacientes con cáncer en estado crítico hospitalizados en UCI de la clínica ONCOSALUD.

4.2. Objetivos Específicos

1. Determinar los valores séricos de procalcitonina (PCT) de los pacientes con cáncer con diagnóstico de sepsis y shock séptico que se hospitalizan en UCI de la clínica ONCOSALUD.
2. Determinar la mortalidad a los 28 días de los pacientes con cáncer y diagnóstico de sepsis y shock séptico según los valores de procalcitonina.
3. Determinar la relación entre APACHE II, SOFA score y los valores de procalcitonina en los días, 1, 2, 3, 4, 5, y 6 de ingreso a UCI de la clínica ONCOSALUD en pacientes con cáncer con diagnóstico de sepsis y shock séptico.

5. Material y método:

Diseño de Estudio: El presente trabajo académico es un estudio descriptivo, prospectivo y de corte transversal, tipo serie de casos.

Población de estudio: Pacientes con cáncer hospitalizados en UCI de Clínica ONCOSALUD de la ciudad de Lima en Perú, con diagnóstico de sepsis y shock séptico, en el período comprendido entre mayo del 2018 y abril 2019 (12 meses).

Criterios de Inclusión:

- 1) Pacientes oncológicos mayores de 15 años, en estado crítico hospitalizados en UCI con diagnóstico de sepsis o shock séptico.
- 2) Historias clínicas electrónicas completas que incluyan los resultados de laboratorio en estudio.
- 3) Pacientes hospitalizados en UCI de la clínica ONCOSALUD con diagnóstico definitivo de cáncer por anatomía patológica.
- 4) Pacientes hospitalizados en UCI de la clínica ONCOSALUD entre mayo de 2018 y abril del 2019.

Criterios de Exclusión:

- 1) Pacientes oncológicos en estado crítico menores de 15 años
- 2) Pacientes no oncológicos con diagnóstico de sepsis o shock séptico
- 3) Pacientes oncológicos en estado crítico hospitalizados en UCI de la clínica ONCOSALUD que no tengan diagnóstico de sepsis o shock séptico.
- 4) Historias clínicas electrónicas que no incluyan los resultados de laboratorio en estudio.

Muestra: Se incluirán todos los pacientes comprendidos en ese periodo de tiempo (12 meses) que cumplan los criterios de inclusión, a los que se les realizará el dosaje de PCT, PCR y toma de hemocultivos. Los valores de PCT, edad, sexo y los resultados de hemocultivos se tomarán de la historia clínica electrónica de cada paciente. El diagnóstico de sepsis y shock séptico se realizará considerando los criterios definidos en el marco teórico (Definición Sepsis 3).

Variables:

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADORES	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN	VALORES Y CATEGORIAS
PCT Sérica	Valor de PCT Sérico	Muestra sangre venosa	Resultado de PCT en sangre venosa	Cuantitativa	Resultado de laboratorio	≤ 0,5 (baja probabilidad de infección), <2 ng/ml (indeterminada), ≥ 2 ng/ml (alta probabilidad de infección)
Pacientes con sepsis	Criterios diagnósticos	Criterios Diagnósticos de la tercera definición de sepsis y shock séptico (sepsis-3)	Score SOFA Score APACHE II	Cualitativa	Score SOFA Score APACHE II	Diagnóstico de sepsis
Pacientes con shock séptico	Criterios diagnósticos	Criterios Diagnósticos	Score SOFA	Cualitativa	Score SOFA	Diagnóstico de shock séptico

shock séptico	s	de la tercera definición de sepsis y shock séptico (sepsis-3)	Score APACHE II		Score Score APACHE II	
Sexo	Según sexo biológico	Sexo biológico del paciente estudiado	Género biológico	Nominal	Historia clínica	Masculino Femenino
Edad	Según Último Año cumplido	15 – 80 años	Edad en años	Cuantitativa	Historia Clínica	15 – 80 años
Tiempo de hospitalización	Días de internamiento en UCI-ONCOSALUD	Días de internamiento o completo desde ingreso al alta UCI-ONCOSALUD	Días Calendario	Cuantitativa	Historia Clínica	Tiempo total de hospitalización
Tiempo de supervivencia	Días de calendario desde ingreso a UCI-ONCOSALUD	Días de supervivencia desde ingreso a UCI-ONCOSALUD Límite de seguimiento 28 días.	Días Calendario	Cuantitativa	Encuesta de seguimiento	Tiempo de supervivencia máximo

Procedimientos y técnicas: Los pacientes serán seleccionados de la base de datos de UCI de la Clínica ONCOSALUD, a los cuales se les aplicará el protocolo de Sepsis o Shock Séptico que incluye la Procalcitonina (PCT) desde el ingreso y según evolución. Los pacientes que ingresarán al estudio, serán pacientes con diagnóstico de sepsis y shock séptico (según la Definición Sepsis 3) que cumplan los criterios de inclusión; se realizará la recolección de información utilizando una “Ficha de Recolección de datos” (Ver Anexos) que incluirá información del paciente, signos vitales, criterios de diagnóstico clínico, diagnósticos de ingreso, valores de APACHE II y SOFA al ingreso, valores de PCT al ingreso y su evolución en el tiempo. Los valores de PCT, edad y sexo, se tomarán desde el sistema informático de Historias clínicas electrónicas de UCI ONCOSALUD, los resultados de hemocultivos desde registros del área de Laboratorio. El resto de los parámetros clínicos para clasificar a los pacientes de acuerdo a los criterios para sepsis y shock séptico serán extraídos desde el sistema de historias clínicas que contiene la siguiente información sobre el paciente: frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura corporal, leucocitos y recuento diferencial, tratamiento antibiótico inicial y replanteo del esquema y otros datos como

diagnóstico presuntivo. El diagnóstico de infección será basado en el aislamiento de un patógeno desde muestras de sangre.

La determinación de PCT se realizará con el reactivo BRAHMS PCT Roche® en el autoanalizador Roche cobas e-411, por el método de electroquimioluminiscencia, los hemogramas en el autoanalizador Sismex XS-1000i, los hemocultivos por el sistema automatizado BD BACTEC FX y la tipificación de gérmenes y el antibiograma por el sistema BD Phoenix y VITEK 2 Compact de laboratorio de clínica Oncosalud.

Aspectos éticos del estudio: El proyecto antes de ejecutarse debe ser aprobado por el Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Debe registrarse por los principios y lineamientos de la Declaración de Helsinki.

Análisis Estadístico: Los datos recolectados serán analizados con el programa IBM SPSS Statistics versión 20.0 libre y serán presentados como mediana (percentilo 25th – 75th) y media (desviación estándar, DS). A través del empleo del programa MedCalc Statistical Software versión 13.3.3 libre (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium) se evaluará el desempeño diagnóstico de PCT en la sepsis, comparándola con los resultados de los hemocultivos y PCR. Se construirá una curva ROC para determinar la sensibilidad y especificidad en los puntos de corte de PCT sugeridos para sepsis probable y sepsis; con intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Para el análisis se clasificarán a los resultados de los hemocultivos en 0 para aquellos resultados negativos y 1 para los positivos. Se determinarán los VPP y VPN para valores de PCT < 0,50 ng/ml que sugieren escasa o nula probabilidad de sepsis.

6. Bibliografía:

- 1) Majno G. The ancient riddle of sigma eta psi iota sigma (sepsis). J Infect Dis. 1991;163(5):937-45.
- 2) Czura CJ. “Merinoff Symposium 2010: sepsis”-speaking with one voice. Mol Med. 2011;17(1-2):2-3.
- 3) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):801-10.
- 4) Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):762-74.
- 5) Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):775-87.
- 6) Rangel F S. Epidemiología de la sepsis bacteriana. Enf Infec Microbiol 1999; 19 (4): 173-80.
- 7) Velasco E, Byington R, Martins C, Schirmer M, Dias L, Goncalves V. Bloodstream infection surveillance in cancer center: a prospective look at clinical microbiology aspects. Clin Microbiol Infect 2004; 10 (6): 542-9.
- 8) Reyna F J, Madrid M V. Intestinal microbiota, antibiotics and neutropenic colitis. Indian J Appl Res 2014; 4 (2): 1-3.

- 9) Verna E. Use of probiotics in gastrointestinal disorders: what to recommend? *Therap Adv Gastroenterol* 2010; 3 (5): 307-19.
- 10) Ubeda C, Palmer E. Antibiotics, microbiota, and immune defense. *Trends Immunol* 2012; 33 (9): 459-66.
- 11) Murphy E, Cotter P, Hogan A, O'Sullivan O, Joyce A, Fouhy F, et al. Divergent metabolic outcomes arising from targeted manipulation of the gut microbiota in diet-induced obesity. *Gut* 2013; 62 (2): 220-6.
- 12) Spasova M I, Terzieva D D, Tzvetkova T Z, Stoyanova A A, Mumdzhev I N, Yanev I B, et al. Interleukin-6, interleukin-8, interleukin-10, and C-reactive protein in febrile neutropenia in children with malignant diseases. *Folia Med (Plovdiv)* 2005; 47: 46-52.
- 13) Diepold M, Noellke P, Duffner U, Kontny U, Berner R. Performance of interleukin-6 and interleukin-8 serum levels in pediatric oncology patients with neutropenia and fever for the assessment of low-risk. *BMC Infect Dis* 2008; 6: 8-28. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/8/28> (accedido el 2 de julio de 2018).
- 14) Abrahamsson J, Pahlman M, Mellander L. Interleukin 6, but not tumour necrosis factor- α , a good predictor of severe infection in febrile neutropenic and non-neutropenic children with malignancy. *Acta Paediatr* 1997; 86 (10): 1059-64.
- 15) Cost C R, Stegner M M, Leonard D, Leavey P. IL-8 predicts pediatric oncology patients with febrile neutropenia at low risk for bacteremia. *Pediatr Hematol Oncol* 2013; 35 (3): 206-11.
- 16) Bloos F, Reinhart K. Rapid diagnosis of sepsis. *Virulence* 2014;5(1):154-60.
- 17) Lee H. Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases. *Korean J Intern Med* 2013;28(3):285-91.
- 18) Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med* 2011;9:107.
- 19) Foushee JA, Hope NH, Grace EE. Applying biomarkers to clinical practice: a guide for utilizing procalcitonin assays. *J Antimicrob Chemother* 2012;67(11):2560-9.
- 20) Mehanic S, Baljic R. The importance of serum procalcitonina in diagnosis and treatment of serious bacterial infections and sepsis. *Mater Sociomed* 2013;25(4):277-81.
- 21) Shomali W, Hachem R, Chaftari AM, Bahu R, et al. Can procalcitonin differentiate *Staphylococcus aureus* from coagulase-negative staphylococci in clustere gram-positive bacteremia? *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;76(2):158-61.
- 22) Becker KL, Snider R, Nylén ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med* 2008;36(3):941-52.
- 23) Lateef A, Khoo SM, Lee KH. Procalcitonin in hypoxic brain damage. *Intensive Care Med* 2005;31(3):494.
- 24) Kucukgoz Gulec U, Tuncay Ozgunen F, Baris Guzel A, Buyukkurt S, et al. An analysis of C-reactive protein, procalcitonin, and D-dimer in pre-eclamptic patients. *Am J Reprod Immunol* 2012;68(4):331-7.
- 25) Kassir R, Blanc P, Tibalbo LM, Breton C, et al. C-reactive protein and procalcitonin for the early detection of postoperative complications after sleeve gastrectomy: preliminary study in 97 patients. *Surg Endosc* 2014 Aug 27.
- 26) Kibe S, Adams K, Barlow G. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(suppl 2):33-40.

- 27) Duff M, Pastores S, Kostecky N, Zhang H, et al. Procalcitonin correlates with severity of sepsis and mortality in cancer patients. Crit Care Med 2013;41(12). http://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2013/12001/1032_Procalcitonin_correlates_with_severity_of.987.aspx.
- 28) Lin SG, Hou TY, Huang DH, He SY, et al. Role of procalcitonin in the diagnosis of severe infection in pediatric patients with fever and Neutropenia – a systemic review and meta-analysis. Pediatr Infect Dis J 2012;31(10):e182-8.
- 29) Dornbusch HJ, Strenger V, Sovinz P, Lackner H, et al. Non-infectious causes of elevated procalcitonin and C-reactive protein serum levels in pediatric patients with hematologic and oncologic disorders. Support Care Cancer 2008;16(9):1035-40.
- 30) Dornbusch HJ, Strenger V, Kerbl R, Lackner H, et al. Procalcitonin – a marker of invasive fungal infection? Support Care Cancer 2005;13(5):343-6.
- 31) Shomali W, Hachem R, Chaftari AM, Jiang Y, et al. Can procalcitonin distinguish infectious fever from tumor-related fever in non-neutropenic cancer patients? Cancer 2012;118(23):5823-9.

7. Presupuesto y Cronograma:

Presupuesto

RECURSO	DESCRIPCIÓN	COSTO UNITARIO	CANTIDAD	TOTAL	FINANCIAMIENTO
Examinadores	-	-	02	-	-
Analizador de PCT, PCR		-	01	-	Proporcionado por ONCOSALUD Autorizado por Jefatura.
Análisis de PCT, PCR (Muestra individual)		-	06	-	Por seguro oncológico de OCOSALUD
Papel bond	A4 80gr	S/ 15.00	04	S/60.00	Por examinador
Lapiceros	Tinta azul, 0.8	S/1.00	10	S/10.00	Por examinador
Ordenador	Laptop	-	-	-	Por examinador

Cronograma

ETAPA	May	Jun	Jul	Ago	Set	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr
Diseño de investigación	X											
Búsqueda bibliográfica	X	X	X	X								
Proyecto de investigación		X	X									
Registro del proyecto	X											
Revisión del proyecto		X	X	X								

Aprobación				X								
Prueba piloto					X							
Ejecución						X						
Procesamiento de resultados							X	X	X			
Informe final										X		
Sustentación											X	
Publicación												X

8. Anexos:

Ficha de Recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Paciente:	Sexo			Edad:		H.C:
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6
PCT						
PCR						
Hemocultivo						
Leucocitos						
PA						
FC						
FR						
T°						
APACHE II						
SOFA						
qSOFA						
pH						
Lactato						
Albúmina						
Hb						
Diuresis						
BHE						