



CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO  
CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

**RELACIÓN NEUTRÓFILO/LINFOCITO COMO MARCADOR  
PRONÓSTICO EN PACIENTES SÉPTICOS EN UCI DEL  
CHMH**

TESIS

PRESENTADA POR

**Yuridia Martínez Hernández**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL  
ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO

ASESOR (ES)

Dr. Edmundo Israel Roque Márquez

Aguascalientes, Ags., diciembre 2018



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
DE AGUASCALIENTES

YURIDIA MARTÍNEZ HERNÁNDEZ  
ESPECIALIDAD EN MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO  
P R E S E N T E

Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis titulado:

**“RELACIÓN NEUTRÓFILO/LINFOCITO COMO MARCADOR PRONÓSTICO EN PACIENTES SÉPTICOS EN UCI DEL CHMH”**

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:  
**Especialista en Medicina del Enfermo en Estado Crítico**

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

ATENTAMENTE  
“SE LUMEN PROFERRE”

Aguascalientes, Ags., a 7 de Diciembre de 2018.

DR. JORGE PRIETO MACÍAS  
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

c.c.p. M. en C. E. A. Imelda Jiménez García / Jefa de Departamento de Control Escolar  
c.c.p. Archivo



**CHMH**

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

**COMITE DE ETICA EN INVESTIGACIÓN  
COMITE DE INVESTIGACIÓN  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

CEI83/CI49/18

Aguascalientes, Ags., a 07 de Noviembre de 2018.

**Dra. Yuridia Martínez Hernández  
Dr. Edmundo Israel Roque Márquez  
Dr. José Salvador Martínez Cano  
Investigadores**

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su sesión del 25 de octubre del presente año revisó y decidió Aprobar con número de identificación **2018-R-23**, el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

**“RELACION NEUTROFILO/LINFOCITO COMO MARCADOR PRONÓSTICO EN PACIENTES SEPTICOS EN UCI”**

Se solicita a los investigadores reportar avances y en su caso los resultados obtenidos al finalizar la investigación. Una vez transcurrido un año de la realización del estudio, en caso de permanecer activo, es necesario solicitar su reaprobación.

Sin otro particular, le envío un cordial saludo.

**ATENTAMENTE**

**DR. JOSÉ MANUEL ARREOLA GUERRA  
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN  
SECRETARIO TÉCNICO DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN**



JMAG/cmva\*

2AV. GÓMEZ MORÍN S/N  
COL. LA ESTACIÓN - ALAMEDA  
C.P. 20259 AGUASCALIENTES, AGS.



(449) 994 67 20 SECTOR CIVIL  
(449) 994 67 52 SECTOR PRIVADO



**CHMH**

CENTENARIO HOSPITAL MIGÜEL HIDALGO

TESIS TESIS TESIS TESIS


Aguascalientes, Aguascalientes Noviembre 2018.

**AUTORIZACIÓN PARA IMPRESIÓN DE TESIS.**

He participado con la Dra. Yuridia Martínez Hernández, residente de la especialidad de Medicina del enfermo en estado crítico, en la elaboración del trabajo de tesis "Relación neutrófilo/linfocito como marcador pronóstico en pacientes sépticos en UCI del CHMH" y otorgo la autorización para su presentación e impresión ante la coordinación de investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo y la Universidad Autónoma de Aguascalientes.

Dr. Edmundo Israel Roque Márquez.  
Asesor de Tesis.

Dr. Edmundo Israel Roque Márquez  
Urgencias Médicas Quirúrgicas y del Enfermo en Estado Crítico  
Ced. Prof. 6141578 U.N.A.M.  
Ced. Esp. 8834939 U.A.S.  
Ced. Subesp. 9034219 U.A.A.



**CHMH**  
CENTENARIO  
HOSPITAL MIGÜEL HIDALGO

TESIS TESIS TESIS TESIS



CHMH

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

TESIS TESIS TESIS TESIS

AGUASCALIENTES, AGUASCALIENTES NOVIEMBRE 2018.

CARTA DE ACEPTACIÓN.

Dra. María de la Luz Torres Soto.

Jefe del departamento de Enseñanza e Investigación  
del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

Dr. Roberto Alejandro Castillo González.

Jefe del Servicio de Medicina del Enfermo en Estado  
Crítico del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

Dr. José Salvador Martínez Cano.

Profesor titular del progrado de Medicina del Enfermo en  
Estado Crítico del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

TESIS TESIS TESIS TESIS

ÍNDICE GENERAL

AGRADECIMIENTOS:.....	i
RESUMEN.....	ii
ABSTRACT .....	iii
INTRODUCCIÓN.....	1
MARCO TEÓRICO.....	3
FISIOPATOLOGÍA .....	9
PRESENTACIÓN CLÍNICA .....	12
DIAGNÓSTICO.....	14
PRONÓSTICO.....	15
JUSTIFICACIÓN.....	18
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	21
OBJETIVOS .....	21
HIPÓTESIS .....	21
MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODO.....	22
CARACTERÍSTICA DEL LUGAR DONDE SE REALIZAR EL ESTUDIO.....	22
TIPO DE DISEÑO .....	22
TIPO DE ESTUDIO.....	22
POBLACIÓN Y PERIODO DE ESTUDIO.....	22
CRITERIOS PARA LA SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN.....	22
CRITERIOS DE SELECCIÓN .....	23
VARIABLES.....	24
MUESTREO .....	24
TAMAÑO DE LA MUESTRA .....	24
PROCEDIMIENTOS .....	25
RECURSOS HUMANOS, FINANCIEROS Y MATERIALES.....	26
LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	26
RESULTADOS.....	27
DISCUSIÓN.....	43
CONCLUSIONES.....	47
BIBLIOGRAFÍA.....	48



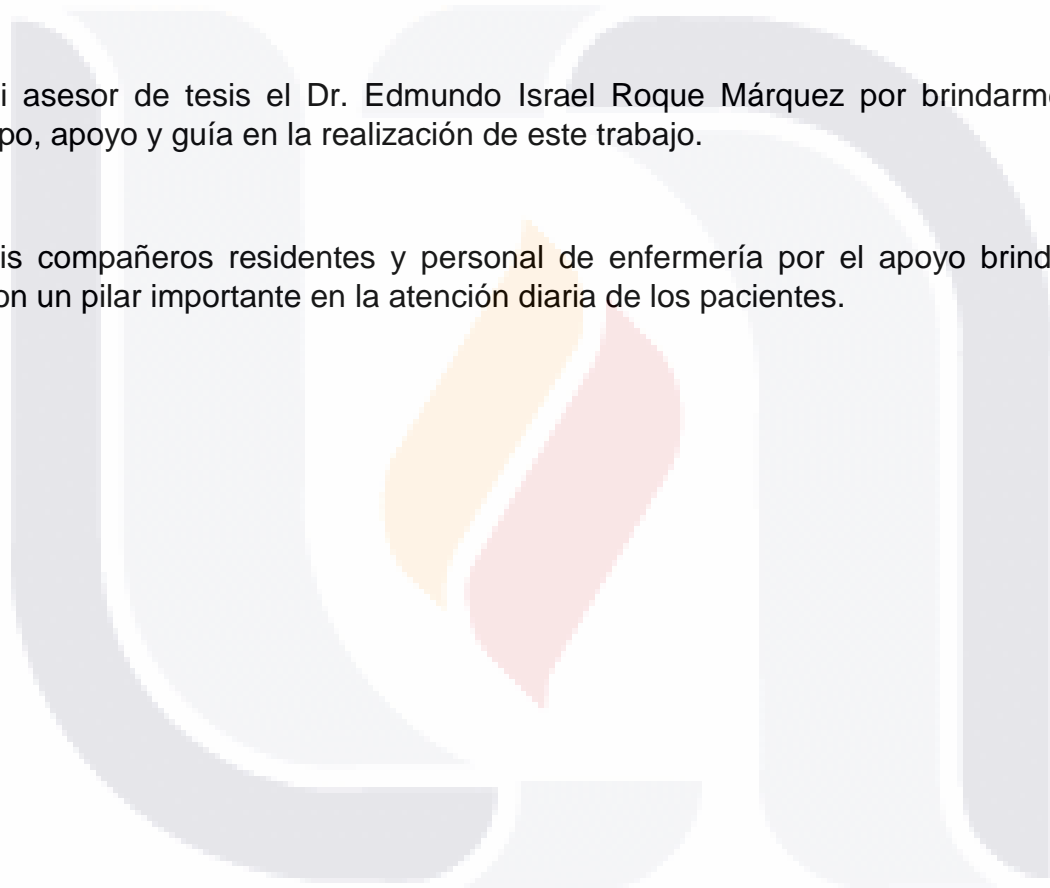
**AGRADECIMIENTOS:**

A mis queridos padres por su apoyo incondicional, ejemplo de perseverancia y motivación constante para alcanzar mis anhelos.

A mis maestros y adscritos por transmitirme sus conocimientos y experiencias, y al Centenario Hospital Miguel Hidalgo por abrirme sus puertas y brindarme las herramientas necesarias para cumplir mi objetivo.

A mi asesor de tesis el Dr. Edmundo Israel Roque Márquez por brindarme su tiempo, apoyo y guía en la realización de este trabajo.

A mis compañeros residentes y personal de enfermería por el apoyo brindado, fueron un pilar importante en la atención diaria de los pacientes.





## RESUMEN

**Antecedentes:** Los estudios han reportado que uno de los principios fundamentales para el manejo adecuado de la sepsis es la detección temprana y precisa de los pacientes con alto riesgo de muerte, por lo que continua la búsqueda de marcadores que puedan facilitar la predicción del pronóstico de la sepsis. Un creciente cuerpo de evidencia ha demostrado que la RNL se propone como un predictor independiente de mortalidad en diversas circunstancias clínicas.

**Objetivo:** Evaluar la asociación entre la relación de neutrófilos a linfocitos (RNL) y los resultados en pacientes sépticos ingresados a la unidad de cuidados intensivos.

**Material y Métodos:** estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y longitudinal de relación de mortalidad con aplicación del Índice Neutrófilo-Linfocito en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos adultos del Centenario Hospital Miguel Hidalgo durante el periodo de octubre del 2015 a octubre 2018.

**Resultados:** Se ingresaron al estudio un total de 27 pacientes de los cuales 16 fueron hombres (60%) y 11 mujeres (40%). Con un rango de edad entre 16 y 84 años. Con una mortalidad del 51.8%; en la RNL 3° es donde el resultado de la relación fue “altamente significativa” con  $P < 0.01$ , ya que hubo un mayor número de muertes detectadas con  $>12$  (RNL 1° 8 muertes; RNL 2° 10 muertes; RNL 3° 11 muertes), esta situación también se refleja en el número de casos  $>12$  en cada una de las muestras de la biometría hemática.

**Conclusiones:** La RNL 3° se relaciona con mortalidad, por lo que posiblemente sea un predictor útil.

**Palabras Clave:** Sepsis, relación neutrófilos/linfocitos.

## ABSTRACT

Background: studies have reported that one of the fundamental principles for the proper handling of sepsis is early and accurate detection of the patients with high risk of death, so continuing the search for markers that can facilitate the prediction of prognosis of sepsis. A growing body of evidence has shown that the RNL is proposed as an independent predictor of mortality in different clinical circumstances.

Objective: To evaluate the association between the relationship of neutrophil to lymphocyte (RNL) and results in septic patients admitted to the intensive care unit.

Material and methods: observational, descriptive, retrospective and methods: observational, descriptive, retrospective and longitudinal study of mortality related to application of index neutrophil-lymphocyte in patients admitted to Centenary Hospital Miguel Hidalgo during the period from October to October 2018 2015.

Results: a total of 27 patients, of whom 16 were men (60%) and 11 women entered the study (40%). With a range of age between 16 and 84 years old. With a mortality rate of the 51.8%; 3° the RNL is where the outcome of the relationship was "highly significant"  $P < 0.01$ , con  $> 12$  (RNL 1st 8 deaths;) RNL 2° 10 deaths; RNL 3 ° 11 deaths), this situation is also reflected in the number of cases  $> 12$  in each of the samples of the blood count.

Conclusions: The RNL 3° relates to mortality, so it might possibly be a useful predictor.  $P < 0.01$ .

Keywords: Sepsis, neutrophil/lymphocyte ratio.

## INTRODUCCIÓN

La sepsis es una causa importante de morbilidad y mortalidad que afecta a millones de personas en todo el mundo, se estima que entre 20 y 30 millones de pacientes son afectados cada año por esta grave entidad. Representando un porcentaje alto de ingresos a las unidades de cuidados intensivos. A pesar de los avances en el conocimiento sobre esta enfermedad, sigue siendo un desafío para el mundo, la poca conciencia, la identificación tardía y el manejo inadecuado siguen siendo comunes.

Los estudios han reportado que uno de los principios fundamentales para el manejo adecuado de la sepsis es la detección temprana y precisa de los pacientes con alto riesgo de muerte, lo cual, frecuentemente depende de la aplicación de sistemas de puntuación y aunque se han estudiado biomarcadores clínicos, son pocos los que se aplican en la práctica clínica, por lo que continua la búsqueda de marcadores que puedan facilitar la predicción del pronóstico de la sepsis.

En los últimos años se ha prestado especial atención al sistema inmunitario y se han estudiado el equilibrio, o la pérdida de este, de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios involucrados dentro de la respuesta fisiológica a la sepsis. Como respuesta contra la inflamación sistémica se aumenta el número de neutrófilos y disminuye el número de linfocitos, esto debido al retraso de la apoptosis de los neutrófilos y la consecuente prolongación de su función en el proceso inflamatorio, propiciando daño tisular y la disfunción orgánica por la liberación de varios mediadores proinflamatorios, mieloperoxidasa y proteasas. Por el contrario, el aumento de la apoptosis de los linfocitos reduce su número, lo que da como resultado la supresión de la respuesta inmune adaptativa, volviendo al paciente susceptible a infecciones nosocomiales y la invasión de microbios oportunistas con la consecuente reacción inflamatoria sistémica adicional e incremento en la mortalidad.

Se ha propuesto la relación de neutrófilos a linfocitos (RNL), como un biomarcador fácilmente accesible, se calcula a través de la biometría hemática. Un creciente

cuerpo de evidencia ha demostrado que la RNL se propone como un predictor independiente de mortalidad en diversas circunstancias clínicas como en los pacientes oncológicos, pacientes con enfermedades cardiovasculares, hepatopatías, etc., no hay consenso sobre la relación entre los niveles de la RNL y el pronóstico clínico en pacientes con sepsis admitidos en las unidades de cuidados intensivos en México.

Estudios recientes han mostrado una evolución de la RNL inversa en relación a la mortalidad en pacientes con sepsis, mientras que otros estudios sugieren que no hay asociación con la mortalidad en pacientes sépticos, estas diferencias se pueden ser explicadas por la influencia del polimorfismo genético sobre respuesta del sistema inmune del huésped, el cual puede asociarse con una mayor incidencia de sepsis en la población o con una mayor gravedad y mortalidad una vez que la sepsis se ha presentado. En consecuencia, la utilidad clínica de la RNL en pacientes con sepsis, es todavía controversial y requiere mayor investigación.

En este estudio retrospectivo se intenta evaluar la asociación potencial de la RNL en la admisión a la unidad de cuidados intensivos (UCI) del CHMH con el pronóstico clínico en pacientes adultos con sepsis.

## MARCO TEÓRICO

A pesar del avance en el conocimiento sobre la enfermedad y el desarrollo de la investigación básica dedicada al tema, no se han logrado avances notables en el desarrollo de terapias efectivas para su manejo y la tasa de mortalidad a corto plazo en estos pacientes sigue siendo alta, esta tasa varía si se trata de países desarrollados o vías de desarrollo. Las razones son diversas e incluyen el envejecimiento de la población, el aumento de uso de intervenciones de alto riesgo en todos los grupos de edad, el desarrollo de la resistencia a los medicamentos y las variedades más virulentas de patógenos<sup>1</sup>. En el mundo de medianos y bajos ingresos, la malnutrición, la pobreza y la falta de acceso a las vacunas y el tratamiento oportuno contribuyen a la muerte en estos escenarios.

La sepsis es un síndrome clínico, que cursa con alteraciones fisiológicas, biológicas y bioquímicas causadas por una respuesta inflamatoria desregulada a la infección, la respuesta inflamatoria producida puede conducir a la disfunción orgánica múltiple y a la muerte.

A fines de la década de 1970, se estimaba que ocurrían 164,000 casos de sepsis en los Estados Unidos cada año<sup>2</sup>. Desde entonces, las tasas de sepsis en los EE. UU. Y en otros lugares han aumentado en general.

Un análisis de base de datos nacional de registros de alta de hospitales en los EE. UU. Estimó una tasa anual de más de 1,665,000 casos de sepsis entre 1979 y 2000<sup>3</sup>.

Un análisis retrospectivo de una base de datos internacional informó una incidencia global de 437 por 100.000 personas-años para la sepsis entre los años 1995 y 2015, aunque esta tasa no reflejó las contribuciones de los países de ingresos bajos y medianos<sup>4</sup>.

Un estudio de 2017 informa tasas estables de sepsis entre 2009 y 2014<sup>5</sup>. Este estudio utilizó datos clínicos de registros de salud electrónicos (EHR) de 7 millones de hospitalizaciones en 409 hospitales de EE. UU. Y lo comparó con el análisis

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

tradicional basado en notificaciones (*CIE-9*) y revisión directa del gráfico. Se estimó que utilizando datos basados en EHR, las tasas de ingreso por sepsis permanecieron sin cambios durante el período de estudio en un 6 por ciento, mientras que la mortalidad hospitalaria disminuyó en un 3 por ciento. En contraste, los análisis basados en notificaciones sugirieron un aumento del 10 por ciento en la incidencia y una reducción del 7 por ciento en la mortalidad. Un metaanálisis de 10 estudios que no incluyeron este ensayo principal también informó que SIRS fue superior a SOFA para el diagnóstico de sepsis, pero SOFA fue un mejor predictor de mortalidad hospitalaria<sup>6</sup>.

Las razones de una posible mayor tasa de sepsis incluyen el avance de la edad, la inmunosupresión y la infección resistente a múltiples fármacos<sup>7-12</sup>.

En los países desarrollados los pacientes > 65 años de edad representan más del 60% de todos los episodios de sepsis, sin embargo, en los países latinoamericanos se observa una incidencia importante en pacientes < 50 años. La susceptibilidad también se ha observado que es mayor en personas de raza negra, varones y se ha documentado una incidencia estacional, donde se observa incrementada en otoño e invierno.

La contribución de diversos organismos infecciosos a la carga de la sepsis ha cambiado con el tiempo. Las bacterias grampositivas se identifican con mayor frecuencia en pacientes con sepsis en los Estados Unidos, aunque el número de casos de sepsis por Gram negativos sigue siendo sustancial<sup>13</sup>. La incidencia de la sepsis fúngica se ha incrementado en la última década<sup>14</sup>, se ha observado con mayor frecuencia en países subdesarrollados, pero sigue siendo más baja que la sepsis bacteriana<sup>2</sup>. En aproximadamente la mitad de los casos de sepsis, no se identifica un organismo (sepsis negativa para cultivo)<sup>15</sup>.

La gravedad de la enfermedad parece encontrarse en aumento<sup>16</sup>, de acuerdo con los registros epidemiológicos. Las manifestaciones más comunes de la disfunción orgánica grave son el síndrome de dificultad respiratoria aguda, la insuficiencia renal aguda y la coagulación intravascular diseminada.

La sepsis existe en una escala de gravedad que va desde infección y bacteriemia hasta sepsis y shock séptico, que puede provocar el síndrome de disfunción orgánica múltiple (MODS) y la muerte. Las definiciones de sepsis y choque séptico han evolucionado desde principios de los 90's<sup>17-22</sup>. El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) ya no se incluye en la definición, ya que no siempre es causado por una infección. Las definiciones de sepsis reflejan la opinión de expertos de los grupos de trabajo generados por las sociedades nacionales, incluida la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos (SCCM) y la Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos (ESICM). Sin embargo, las definiciones de SCCM / ESICM no son unánimemente aceptadas. Por ejemplo, el Centro de Servicios de Medicare y Medicaid (CMS) aún continúa respaldando la

La infección se define como la invasión de tejido normalmente estéril por organismos que da lugar a una patología infecciosa.

La bacteriemia es la presencia de bacterias viables en la sangre.

Las guías ponen énfasis en la identificación temprana de pacientes infectados que pueden desarrollar sepsis con la finalidad de disminuir la mortalidad asociada a la sepsis.

La evaluación de pacientes críticamente enfermos es a menudo un desafío para los médicos. Hay una serie de sistemas de puntuación como: Fisiología aguda y evaluación de salud crónica II (APACHE II) y la Evaluación secuencial de insuficiencia de órganos (SOFA), que han demostrado correlación con el resultado en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos. A lo largo del tiempo estas escalas se han empleado en un intento de evaluar la gravedad y predecir los resultados en pacientes críticamente enfermos.

Evaluación fisiológica aguda y de salud crónica (APACHE): el sistema de puntuación APACHE se usa ampliamente en los Estados Unidos, de los cuales hay cuatro versiones (APACHE I a IV)<sup>23-30</sup>. Los instrumentos APACHE requieren la entrada de un gran número de variables clínicas, de las cuales se deriva una puntuación de gravedad. El puntaje de gravedad resultante se ingresa en una

ecución de regresión logística generada por computadora, que predice la mortalidad hospitalaria y en algunos casos la duración de la estadía. Las variables requeridas difieren entre las versiones, pero generalmente incluyen factores como la edad, el diagnóstico, la ubicación previa del tratamiento y numerosas variables agudas, fisiológicas y de salud crónica.

Evaluación secuencial (relacionada con la sepsis) de insuficiencia orgánica (SOFA): la puntuación SOFA se diseñó inicialmente para evaluar secuencialmente la gravedad de la disfunción orgánica en pacientes que estaban críticamente enfermos de sepsis. El instrumento SOFA original se derivó de una cohorte de 1449 pacientes ingresados en 40 UCI en 16 países<sup>31</sup>. Dado que la disfunción orgánica múltiple es común en pacientes críticamente enfermos, desde entonces se ha utilizado para predecir la mortalidad en aquellos con insuficiencia orgánica por otras causas<sup>32,33</sup>.

SOFA utiliza medidas simples de la función del órgano principal para calcular una puntuación de gravedad. Los puntajes se calculan 24 horas después del ingreso en la UCI y cada 48 horas a partir de entonces (por lo tanto, el término "Secuencial" Evaluación de falla orgánica). Las puntuaciones medias y más altas son las más predictivas de mortalidad. Además, las puntuaciones que aumentan en alrededor del 30% se asocian con una mortalidad de al menos el 50%<sup>34</sup>.

El grupo de trabajo 2016 SCCM / ESICM describió un puntaje de evaluación para los pacientes fuera de la unidad de cuidados intensivos como una forma de facilitar la identificación de pacientes potencialmente en riesgo de morir por sepsis<sup>20-22</sup>. Este puntaje es una versión modificada del puntaje Secuencial Evaluación de Fallas de Órganos (SOFA) llamado puntaje quick SOFA (qSOFA). Un puntaje  $\geq 2$  se asocia con malos resultados debido a la sepsis.

La puntuación qSOFA es fácil de calcular ya que solo tiene tres componentes, cada uno de los cuales es fácilmente identificable al lado de la cama del paciente y se les asigna un punto:

- Frecuencia respiratoria  $\geq 22$  por minuto.



- Estado neurológico alterado.
- Presión arterial sistólica  $\leq 100$  mmHg.

La puntuación qSOFA se validó originalmente en 2016 como más útil en pacientes con sospecha de sepsis fuera de la unidad de cuidados intensivos (UCI)<sup>22</sup>.

Sepsis: SCCM / ESICM de 2016 definió la sepsis como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección.

Disfunción de órganos: aumento de dos o más puntos en la puntuación SOFA. Entre los pacientes críticamente enfermos con sospecha de sepsis, la validez predictiva de la puntuación SOFA para la mortalidad hospitalaria fue superior a la de los criterios SIRS (área bajo la curva característica operativa del receptor 0,74 frente a 0,64). Los pacientes que cumplen estos criterios tienen una mortalidad prevista de  $\geq 10$  %. Se considera más fácil de calcular y, por lo tanto, es recomendada.

Es importante destacar que la puntuación SOFA es una puntuación de disfunción del órgano. No es diagnóstico de sepsis, sino que ayuda a identificar a los pacientes que potencialmente tienen un alto riesgo de morir a causa de la infección.

El término sepsis grave, que originalmente se refería a sepsis que se asociaba con hipoperfusión tisular (por ejemplo, lactato elevado, oliguria) o disfunción orgánica (p. Ej., Creatinina elevada, coagulopatía)<sup>18,35</sup>, y el término síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) ya no se usan, ya que las definiciones de sepsis y shock séptico de 2016 incluyen pacientes con evidencia de hipoperfusión tisular y disfunción orgánica.

Shock séptico: Es un tipo de choque vasodilatador o choque distributivo. El shock séptico se define como la sepsis que tiene anomalías circulatorias, celulares y metabólicas que se asocian con un mayor riesgo de mortalidad que la sepsis sola<sup>20</sup>. Clínicamente, esto incluye pacientes que cumplen los criterios de sepsis que, a pesar de la reanimación con líquidos adecuada, requieren vasopresores

para mantener una presión arterial media (PAM)  $\geq 65$  mm Hg y cursa con un lactato  $> 2$  mmol / L ( $> 18$  mg /dL).

El síndrome de disfunción orgánica múltiple (MODS): se refiere a la disfunción de órganos progresiva en un paciente con enfermedad aguda, de manera que la homeostasis no puede ser mantenida sin intervención. Se encuentra en el extremo severo del espectro de severidad de la enfermedad tanto de condiciones infecciosas (sepsis, shock séptico) como no infecciosas (pancreatitis).

La importancia de identificar los factores de riesgo para la sepsis se destacó en un estudio epidemiológico que informó que los factores de riesgo del shock séptico eran la quinta causa de años de vida productiva perdidos debido a la mortalidad prematura<sup>36</sup>. Los factores de riesgo para la sepsis incluyen lo siguiente<sup>37</sup>:

- Bacteriemia: los pacientes con bacteriemia a menudo desarrollan consecuencias sistémicas de la infección. En un estudio de 270 hemocultivos, el 95% de los hemocultivos positivos se asociaron con sepsis o shock séptico<sup>38</sup>.
- Edad avanzada ( $\geq 65$  años): la incidencia de sepsis aumenta desproporcionadamente en pacientes adultos mayores y la edad es un predictor independiente de mortalidad por sepsis<sup>39</sup>.
- Inmunosupresión: las comorbilidades que deprimen la defensa del huésped (p. Ej., diabetes, neoplasias, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, SIDA, asplenismo) y los medicamentos inmunosupresores provocan un riesgo elevado de desarrollar sepsis o shock séptico.
- Neumonía adquirida en la comunidad: sepsis y shock séptico se desarrollan en aproximadamente 48 y 5%, respectivamente, de los pacientes hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad<sup>40</sup>.
- Hospitalización previa: se cree que la hospitalización induce un microbioma humano alterado, particularmente en pacientes que son tratados con antibióticos. La hospitalización previa se ha asociado con un riesgo tres veces mayor de desarrollar sepsis en los siguientes 90 días<sup>41</sup>.

- TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS
- Factores genéticos: estudios experimentales y clínicos han confirmado que los factores genéticos pueden aumentar el riesgo de infección. Los estudios genéticos de la susceptibilidad a la infección se han centrado inicialmente en los defectos de la producción de anticuerpos o en la falta de células T, fagocitos, células asesinas naturales o complemento. Recientemente, se han identificado defectos genéticos que impiden el reconocimiento de patógenos por el sistema inmune innato, aumentando la susceptibilidad a clases específicas de microorganismos<sup>42</sup>.
  - Ingreso a la unidad de cuidados intensivos: aproximadamente el 50% de los pacientes de unidades de cuidados intensivos (UCI) tienen una infección nosocomial y, por lo tanto, tienen un riesgo intrínseco de sepsis<sup>43</sup>.

## FISIOPATOLOGÍA

Los trastornos fisiológicos inducidos por la sepsis son en gran parte debidos a la respuesta del huésped a los microorganismos invasores, no tanto a los efectos directos del propio microorganismo.

La sepsis se conceptualiza como la respuesta inflamatoria sistémica a la infección donde, de acuerdo con los polimorfismos genéticos y su impacto en la inmunidad innata, se presentan diferentes patrones de evolución basados en la disfunción endotelial, de coagulación y micro circulatoria, que son la esencia fisiopatológica de esta grave enfermedad y que se traducen en un conjunto de manifestaciones de acuerdo con su impacto en las funciones orgánicas<sup>1</sup>.

El choque séptico suele estar caracterizado por un elevado gasto cardiaco, la hipoperfusión suele estar asociada a la mala distribución del flujo, como lo explica Krogh en su modelo conceptual para la difusión de O<sub>2</sub> desde los capilares hacia los tejidos, y/o alteraciones del metabolismo del O<sub>2</sub> a nivel mitocondrial (distrés mitocondrial).

El sistema inmunitario innato actúa como el primero en responder a un patógeno invasor, detectando y reaccionando a los signos iniciales de infección. Los

neutrófilos, los macrófagos, las células asesinas naturales, las proteínas del complemento y otros intentan controlar la infección de una manera no específica, mientras envían señales al sistema inmunitario adaptativo para obtener apoyo y regulación adicionales.

El equilibrio de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios regula los procesos inflamatorios, incluida la adherencia, la quimiotaxis, la fagocitosis de bacterias invasoras, la destrucción bacteriana y la fagocitosis de residuos de tejidos lesionados. Si los mediadores se equilibran entre sí y se supera el insulto infeccioso inicial, se restaurará la homeostasis<sup>44</sup>. El resultado final será la reparación y curación de los tejidos. Sin embargo, esto no siempre es posible.

El choque séptico causa respuestas proinflamatorias y antiinflamatorias que ocurren temprano y simultáneamente, lo que conlleva a una rápida y temprana regulación de los genes de la respuesta inmune innata, junto con la regulación a la baja de los genes de la respuesta inmune adaptativa<sup>45-47</sup>. Esta desregulación aguda puede causar la muerte en la primera semana ("muerte prematura"). Esta desregulación inicial puede evolucionar a un estado complejo combinado con una respuesta inmune innata, que puede conducir a una inflamación persistente no resolutive, dando como resultado una disfunción orgánica y una respuesta inmune adaptativa alterada que deja al huésped incapaz de reaccionar ante cualquier agresión<sup>48-50</sup>. Este otro tipo de desregulación puede llevar a la muerte dentro o más allá del primer mes ("muerte tardía"). Además, varios estudios han sugerido una mortalidad aún más a largo plazo debido a la sepsis con inflamación persistente asociada con la mortalidad en el transcurso de 1 año<sup>51-53</sup>. La distinción entre la muerte temprana (antes del día 5) y tardía (después del día 5) se está estudiando cada vez más y puede implicar diferentes mecanismos subyacentes<sup>54-60</sup>. pacientes que mueren rápidamente deben tenerse en cuenta en cualquier estudio de sepsis y no deben excluirse, ya que representan una proporción considerable y se distinguen de aquellos que pueden morir después de un período de tiempo más largo<sup>61</sup>.

La respuesta inmune fisiológica de los leucocitos circulantes a diversos eventos estresantes a menudo se caracteriza por un aumento en los recuentos de neutrófilos y una disminución en los recuentos de linfocitos. Los neutrófilos polimorfonucleares son la primera defensa celular contra la infección y el tipo de célula clave del sistema inmune innato. La respuesta a la infección bacteriana implica el reclutamiento de neutrófilos y la extravasación en los tejidos infectados. Se puede ver como el equilibrio entre la liberación de la médula ósea y la migración tisular<sup>62</sup>. Los linfocitos son poblaciones de células heterogéneas con diferentes propiedades funcionales y fenotípicas involucradas en la inmunidad adaptativa. La linfopenia se ha propuesto como un indicador de la mortalidad en la sepsis grave, principalmente debido a su activación de los procesos apoptóticos<sup>63-65</sup>. Zahorec demostró una correlación entre la gravedad del curso clínico y el grado de neutrofilia y linfocitopenia<sup>66</sup>. Propuso la relación de recuento de neutrófilos a linfocitos (RNL), que es un parámetro fácilmente medible para expresar la gravedad de la lesión. En el contexto de las infecciones, se ha demostrado que el RNL predice la bacteriemia con mayor precisión que los parámetros de rutina<sup>67</sup>. Además, el aumento del número de neutrófilos contribuye al estado trombótico y se relaciona con malos resultados.

En la última década, el valor clínico de NLR ha sido ampliamente explorado, por su accesibilidad, calculándose a partir del hemograma completo. Primero se sugirió como un índice simple de respuesta inflamatoria sistémica en pacientes críticamente enfermos<sup>66</sup>. Luego, la acumulación de datos demostró que NLR podría ser un factor pronóstico de varios cánceres, enfermedades cardíacas<sup>68</sup>, insuficiencia renal<sup>69</sup>, pancreatitis aguda, también se usó NLR para predecir los resultados en pacientes con cirrosis hepática, insuficiencia hepática aguda crónica, enfermedad hepática grasa no alcohólica y trasplante de hígado<sup>70-72</sup>.

Desafortunadamente, queda por determinar una definición clara de los valores de corte; sin embargo, un valor de  $\geq 2$  parece ser apropiado para definir un "NLR alto". Incluso si un punto de corte es útil para su aplicación clínica inmediata, como lo demostró Viers, el NLR también podría analizarse como una variable continua,

que muestra estadísticamente asociación significativa con la enfermedad localmente avanzada. La evidencia creciente sugiere una actividad cooperativa entre la respuesta inmune innata y adaptativa; en particular, entre neutrófilos polimorfonucleares y linfocitos T en diferentes condiciones fisiológicas y patológicas. NLR refleja el equilibrio entre las respuestas inmunes innatas (neutrófilos) y adaptativas (linfocitos). El NLR elevado se asocia con una mayor concentración de citocinas inflamatorias, que pueden dañar el ADN celular.

Usando datos administrativos, los investigadores en un estudio reciente sugirieron que el NLR está asociado con la mortalidad de 28 días en pacientes de unidades de cuidados intensivos (UCI) no seleccionados; sin embargo, no encontraron esta asociación cuando se enfocaron en pacientes con sepsis<sup>73</sup>. Además, parece que hay alguna asociación entre la fuente de la infección y la mortalidad hospitalaria en pacientes con shock séptico. Leligdowicz y col.<sup>74</sup> indicaron que la sepsis originada en el abdomen se asoció con la tasa más alta de mortalidad hospitalaria y que las infecciones del tracto urinario asociadas a la uropatía obstructiva se asociaron con la tasa más baja.

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los síntomas y signos de sepsis no son específicos, inicialmente dependerán de la fuente infecciosa, puede presentar hipotensión (presión arterial sistólica [PAS] <90 mmHg, presión arterial media [PAM] <70 mmHg, una disminución de la PAS > 40 mmHg o menos de dos desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad), taquicardia, fiebre y leucocitosis. A medida que se agrava pueden aparecer signos de shock (p. Ej., piel fría y cianosis) y disfunción orgánica (oliguria, lesión renal aguda, alteración del estado mental)<sup>75,76</sup>. Es importante destacar que la presentación es inespecífica, por lo que muchas otras condiciones pueden presentarse de manera similar.

Las características del laboratorio también son inespecíficas y pueden estar asociadas con anomalías debidas a la causa subyacente de sepsis o a hipoperfusión tisular o disfunción orgánica por sepsis. Incluyen lo siguiente:

- TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS
- Leucocitosis (conteo de glóbulos blancos [WBC]> 12,000  $\text{microL}^{-1}$ ) o leucopenia (recuento de WBC <4000  $\text{microL}^{-1}$ ).
  - Conteo de WBC normal con más de 10 por ciento de formas inmaduras.
  - Hiperglucemia (glucosa plasmática > 140 mg / dL o 7.7 mmol / L) en ausencia de diabetes.
  - Proteína plasmática C reactiva más de dos desviaciones estándar por encima del valor normal.
  - Hipoxemia arterial (tensión arterial de oxígeno [ $\text{PaO}_{21}$ ] / fracción de oxígeno inspirado [ $\text{FiO}_2$ ] <300).
  - Oliguria aguda (gasto urinario <0.5 ml / kg / hora durante al menos dos horas a pesar de la reanimación con líquidos adecuada).
  - Creatinina aumentada > 0,5 mg / dL o 44,2 micromol / L.
  - Anomalías de la coagulación (relación internacional normalizada [INR]> 1.5 o tiempo de tromboplastina parcial activada [aPTT]> 60 segundos).
  - Trombocitopenia (recuento de plaquetas <100,000  $\text{microL}^{-1}$ ).
  - Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total en plasma > 4 mg / dL o 70 micromoles / L).
  - La insuficiencia suprarrenal que conlleva a alteraciones electrolíticas (hiponatremia, hiperpotasemia) y el síndrome de enfermedad eutiroidea también se pueden encontrar en la sepsis.
  - Hiperlactatemia (lactato sérico > 2 mmol / L) puede ser una manifestación de hipoperfusión orgánica en presencia o ausencia de hipotensión y es un componente importante de la evaluación inicial, y se asocia con un mal pronóstico<sup>76-78</sup>. Un nivel de lactato sérico  $\geq 4$  mmol / L es consistente con, pero no diagnóstico de, choque séptico. Se ha documentado correlación entre el lactato arterial y venoso, sin embargo, las mediciones de lactato arterial son más precisas y preferidas<sup>79</sup>. Los estudios de laboratorio adicionales que ayudan a caracterizar la

gravedad de la sepsis incluyen un bajo recuento de plaquetas y un índice internacional normalizado elevado, creatinina y bilirrubina.

- Procalcitonina plasmática más de dos desviaciones estándar por encima del valor normal se asocian con infección bacteriana y sepsis<sup>80</sup>. A pesar de esto, un metaanálisis de 18 estudios encontró que la procalcitonina no distinguía fácilmente la sepsis de la inflamación sistémica no séptica (sensibilidad del 71% y especificidad del 71%)<sup>65</sup>.

En cuanto a imágenes, no hay signos radiológicos que sean específicos para la identificación de la sepsis, los hallazgos estarán relacionados con el sitio específico de infección, por ejemplo, datos de neumonía en la radiografía de tórax, recolección de líquido en la tomografía computarizada.

Microbiología: la identificación de un organismo en cultivo en un paciente que cumple la definición de sepsis, es altamente favorable para el diagnóstico de sepsis, pero no es necesario. La razón de su falta de inclusión en los criterios de diagnóstico para la sepsis es que un organismo culpable con frecuencia no se identifica en hasta el 50% de los pacientes que presentan sepsis ni se requiere un cultivo positivo para tomar una decisión sobre el tratamiento con antibióticos empíricos<sup>81</sup>.

## DIAGNÓSTICO

Las definiciones anteriores no pueden identificar pacientes cuya disfunción orgánica es verdaderamente secundaria a una infección subyacente. Por lo tanto, típicamente se requieren una serie de datos clínicos, de laboratorio, radiológicos, fisiológicos y microbiológicos para el diagnóstico de sepsis y shock séptico. El diagnóstico a menudo se hace empíricamente, retrospectivamente o cuando la respuesta a los antibióticos es evidente.



## PRONÓSTICO

La sepsis tiene una alta tasa de mortalidad. Las tasas dependen de cómo se recopilan los datos, pero las estimaciones oscilan entre el 10 y el 52%<sup>1,4,22,68</sup>. En estados unidos los datos derivados de los certificados de defunción informan que la sepsis es responsable del 6% de todas las muertes, mientras que los datos de reclamos administrativos sugieren tasas más altas<sup>82</sup>. Las tasas de mortalidad aumentan linealmente según la gravedad de la enfermedad de la sepsis.

Varios estudios han informado una disminución de las tasas de mortalidad a lo largo del tiempo<sup>2,7,83-87</sup>. A modo de ejemplo, un estudio observacional retrospectivo del 2000 al 2012 de 101,064 pacientes con sepsis y shock séptico de 171 unidades de cuidados intensivos (UCI) de Australia y Nueva Zelanda informó de una reducción del riesgo del 50%<sup>7</sup>. Se ha propuesto que la reducción en la mortalidad es debida a la mayor detección de la sepsis temprana y posiblemente a estrategias terapéuticas mejoradas para la sepsis. Sin embargo, a pesar del mejor cumplimiento de las pautas de práctica para el tratamiento de la sepsis, las tasas de cumplimiento varían y no hay evidencia convincente de que los paquetes de sepsis realmente mejoren la mortalidad<sup>88-90</sup>.

Después del alta hospitalaria, la sepsis conlleva un mayor riesgo de muerte hasta 20%, y un mayor riesgo de sepsis adicional y admisiones hospitalarias recurrentes hasta el 10% son readmitidas. La mayoría de las muertes ocurren dentro de los primeros seis meses, pero el riesgo permanece elevado hasta los dos años<sup>91-93</sup>. Los pacientes que sobreviven a la sepsis son más propensos a ser ingresados en centros de cuidados agudos y / o cuidados a largo plazo durante el primer año después de la hospitalización inicial, y también parecen tener una disminución persistente en su calidad de vida<sup>92,94</sup>.

Las anomalías en la respuesta inflamatoria del huésped pueden indicar una mayor susceptibilidad a la enfermedad grave y la mortalidad. Como ejemplos, la falta de desarrollo de fiebre (o hipotermia) y el desarrollo de leucopenia, trombocitopenia, hipercloremia, comorbilidades del paciente, edad, hiperglucemia,

hipercoagulabilidad y fracaso de la procalcitonina han sido todos asociados con resultados deficientes<sup>95-100</sup>.

Las manifestaciones clínicas relacionadas con mayor mortalidad reportada ha sido la hipotermia (temperatura menor 35.5°C) 17% vs 5% en un estudio de 519 pacientes con sepsis tratados en la UCI de 40 hospitales de EE.UU<sup>95</sup>. La leucopenia (glóbulos blancos < 4000 / mm<sup>3</sup>) fue similarmente más frecuente entre los no sobrevivientes que los sobrevivientes (15% vs 7%) en un estudio de 612 pacientes con sepsis Gram negativa<sup>96</sup> y recuento de plaquetas <100,000 / Se encontró que mm<sup>3</sup> era un marcador de pronóstico precoz de mortalidad a los 28 días en otro estudio de 1486 pacientes con shock séptico<sup>98</sup>. En otro análisis retrospectivo de pacientes sépticos críticamente enfermos, hipercloremia (Cl  $\geq$ 110 mEq / l) a las 72 horas después del ingreso en la UCI se asoció de forma independiente con un aumento de la mortalidad hospitalaria por todas las causas<sup>97</sup>.

La hiperglucemia de admisión se encontró en un estudio observacional prospectivo de 987 pacientes con sepsis que se asoció con un mayor riesgo de muerte (cociente de riesgo 1,66) que no estaba relacionado con la presencia de diabetes<sup>99</sup>.

La falla del nivel de procalcitonina en un estudio predijo la mortalidad<sup>100</sup>. Cuando la procalcitonina no disminuyó en más del 80% desde el inicio hasta el día cuatro en pacientes con sepsis grave, se informó que la mortalidad a los 28 días fue mayor (20 versus 10%).

Aproximadamente el 50% de los pacientes con sepsis son bacteriémicos en el momento del diagnóstico según un estudio<sup>101</sup>. Esto es consistente con un estudio de 85,750 admisiones hospitalarias, que encontró que la incidencia de hemocultivos positivos aumentó a lo largo de un continuo, que oscila entre el 17% de los pacientes con sepsis y el 69% con shock séptico<sup>102</sup>. Sin embargo, la presencia o ausencia de un hemocultivo positivo no parece influir en el resultado, lo que sugiere que el pronóstico está más relacionado con la gravedad de la sepsis que con la gravedad de la infección subyacente<sup>102,103</sup>.

La sepsis debida a patógenos nosocomiales tiene una mortalidad más alta que la sepsis debido a los patógenos adquiridos en la comunidad<sup>104,105</sup>. El aumento de la mortalidad se asocia con infecciones del torrente sanguíneo debidas a *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (odds ratio 2,70, IC 95% 2,03-3,58), hongos no candidales (odds ratio 2,66, IC del 95%: 1,27 a 5,58), *Candida* (odds ratio 2,32 95 % CI 1.21-4.45), *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina (odds ratio 1.9, IC 95% 1.53-2.36), y *Pseudomonas* (odds ratio 1.6, IC 95% 1.04-2.47), así como infecciones polimicrobianas (odds ratio 1.69, IC del 95%: 1,24 a 2,30). Cuando las infecciones de la corriente sanguínea se vuelven severas (por ejemplo, shock séptico), el resultado es similar independientemente de si los patógenos son bacterias Gram-negativas o Gram-positivas.

En un informe, la institución temprana de una terapia antibiótica adecuada se asoció con una reducción del 50% en la tasa de mortalidad en comparación con la terapia con antibióticos a la que los organismos infecciosos eran resistentes. Por el contrario, la terapia previa con antibióticos (es decir, antibióticos en los últimos 90 días) puede estar asociada con una mayor mortalidad, al menos entre los pacientes con sepsis Gram negativa<sup>106</sup>. Probablemente, esto se deba a que los pacientes que han recibido terapia antibiótica previa tienen más probabilidades de tener tasas más altas de resistencia a los antibióticos, lo que hace menos probable que se elija empíricamente una terapia antibiótica adecuada.

Un lactato severamente elevado (> 4 mmol / L) se asocia con un mal pronóstico en pacientes con sepsis, y un estudio informó una mortalidad del 78% en una población de pacientes críticos, un tercio de los cuales tenía sepsis.

## JUSTIFICACIÓN

A pesar de los avances en la medicina, la tasa de mortalidad en pacientes con sepsis sigue siendo alta, diversos estudios epidemiológicos han demostrado que la sepsis es uno de los principales motivos de ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) y representa un problema de salud pública, por lo que es imperativo identificar a los pacientes que tienen un alto riesgo de mortalidad y anticipar los resultados en la fase temprana de la sepsis para proporcionar intervenciones oportunas y adecuadas para estos pacientes.

Durante muchos años, los intensivistas han buscado un parámetro fácilmente medible y disponible que pueda reflejar la intensidad del estrés y/o la inflamación sistémica en pacientes críticos después de un shock, traumatismo múltiple, cirugía mayor o sepsis. Recientemente, se ha descrito la aparición de linfocitopenia significativa después de un poli trauma, cirugía mayor, endotoxemia y sepsis.

La evidencia sugiere que la relación neutrófilos a linfocitos (NLR), es un parámetro barato, simple, fácilmente evaluable y reproducible, que se ha utilizado como una herramienta de gravedad y pronóstico en varias situaciones clínicas, incluida la sepsis.

Se evaluó la biometría hemática, con especial atención en el recuento de glóbulos blancos determinando las asociaciones entre la relación de neutrófilos/linfocitos (NLR) o los cambios en NLR y los resultados en pacientes sépticos tratados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, que refleja y aclara la respuesta inmune a la sepsis en pacientes críticamente enfermos. Lo que podrá permitir establecer futuros lineamientos al respecto de toma de decisiones terapéuticas en estos pacientes, que incluso puede tener alcances de índole económica.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Sobre las bases de la evidencia disponible se sabe que la sepsis se caracteriza por una respuesta inflamatoria desregulada a la infección que puede conducir a la disfunción orgánica múltiple y a la muerte.

Se ve alterado el sistema inmunológico, responsable de neutralizar la invasión de los agentes infecciosos. La fisiopatología de la sepsis depende principalmente de la activación de la respuesta inmune innata. La inmunidad innata desempeña un papel directo en el desarrollo de la sepsis y también es crucial para la activación y modulación de la respuesta inmune adaptativa de antígenos específicos.

Como respuesta fisiológica en el sistema inmune contra la inflamación sistémica se aumenta el número de neutrófilos y disminuye el número de linfocitos, esto debido al retraso de la apoptosis de los neutrófilos y la consecuente prolongación de su función en el proceso inflamatorio, prolongando la elaboración de citoquinas metabólicas e inflamatorias liberadas por los neutrófilos activados que propician daño tisular a través del estallido respiratorio, la citotoxicidad, la degranulación y el aumento de la permeabilidad vascular; también propician la disfunción orgánica por la liberación de varios mediadores proinflamatorios, mieloperoxidasa y proteasas. Por el contrario, el aumento de la apoptosis de los linfocitos da como resultado la reducción del número, lo que da como resultado la supresión de la respuesta inmune adaptativa, volviendo al paciente susceptible a infecciones nosocomiales y la invasión de microbios oportunistas con la consecuente reacción inflamatoria sistémica adicional e incremento en la mortalidad.

La evidencia ha demostrado que RNL se propone como predictor de supervivencia en diversas circunstancias clínicas en pacientes oncológicos y enfermedades cardiovasculares, también se ha estudiado como biomarcador para predecir la bacteriemia y gravedad de la sepsis en la sala de emergencias, sin embargo, no hay consenso sobre la relación entre niveles de RNL y pronóstico clínico en pacientes con sepsis en UCI.

En México el estudio de Carrillo et al. multicéntrico, transversal, en el que incluyeron 135 UCI públicas y privadas de 24 estados de la República Mexicana, es el único que informa sobre el comportamiento de la sepsis en nuestro país, donde la mortalidad por esta causa fue de 30.4%. Sin embargo, se carece de sustento bibliográfico que avale o excluya la relevancia de RNL, tomando en cuenta que la respuesta del sistema inmune del huésped está influenciada por el polimorfismo genético, el cual puede asociarse con una mayor incidencia de sepsis en la población general, o con una mayor gravedad y mortalidad una vez que la sepsis se ha presentado.



## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe relación en el índice neutrófilo linfocito como marcador pronóstico en paciente séptico en UCI?

## OBJETIVOS

### General

“Evaluar la asociación entre la relación de neutrófilos a linfocitos (RNL) y los resultados en pacientes sépticos ingresados a la unidad de cuidados intensivos”.

### Específicos

- Identificar a los pacientes con diagnóstico de sepsis a su ingreso a UCI.
- Evaluar el índice neutrófilo/linfocitos en los primeros 3 días de estancia en UCI.
- Determinar si existió una asociación de RNL inicial medido en la admisión, al 2º y 3º día de estancia, y la gravedad de la enfermedad.

### Secundarios

- Conocer factores demográficos, condiciones subyacentes, sitio de infección, presencia de falla orgánica, puntaje SOFA y APACHE II, que correlacionen con la variación de RNL.

## HIPÓTESIS

H0: En paciente séptico de UCI existe relación en el índice neutrófilo linfocito como marcador pronóstico.

H1: En paciente séptico de UCI no existe relación en el índice neutrófilo linfocito como marcador pronóstico.

## MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODO

### CARACTERÍSTICA DEL LUGAR DONDE SE REALIZAR EL ESTUDIO

El Centenario Hospital Miguel Hidalgo en el estado de Aguascalientes perteneciente a la Secretaria de Salud es un hospital de tercer nivel que se encuentra ubicado en el oriente de la ciudad, atiende a población con seguridad (Seguro Popular) y población abierta. Así como pacientes derivados de Hospitales de Segundo Nivel como Pabellón de Arteaga, Tercer Milenio y Hospital de la Mujer, así como población de otros estados vecinos como Jalisco y Zacatecas.

### TIPO DE DISEÑO

Investigación clínica.

### TIPO DE ESTUDIO

Es un estudio observacional, descriptivo, comparativo retrospectivo y longitudinal de relación de mortalidad con aplicación del Índice Neutrófilo Linfocito.

### POBLACIÓN Y PERIODO DE ESTUDIO

Pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos adultos del Centenario Hospital Miguel Hidalgo que cumplieron los criterios de inclusión durante el periodo de octubre del 2015 a octubre 2018.

### CRITERIOS PARA LA SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN

Edad mayor a 16 años.

Pacientes ingresados a la UCI con diagnóstico primario de sepsis o choque séptico.



Universo: Todos los pacientes con diagnóstico de sepsis que ingresaron al servicio de Terapia Intensiva adultos del Centenario Hospital Miguel Hidalgo del 1 de octubre del 2015 al 31 de octubre 2018.

Población blanco: Todos los pacientes con sepsis que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos del Centenario Hospital Miguel Hidalgo del 1 de Octubre del año 2015 al 31 de Octubre del 2018.

## CRITERIOS DE SELECCIÓN

### Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico de sepsis que ingresaron con ese diagnóstico a la Unidad de Cuidados Intensivos, sexo indistinto y edad mayor de 18 años.

### Criterios de no inclusión

Pacientes sépticos con trastornos hematológicos.

Pacientes sépticos con uso crónico de esteroides.

Pacientes sépticos con historial de quimioterapia o radioterapia.

Pacientes sépticos con enfermedades inmunosupresoras (cáncer, VIH, postrasplantados).

Pacientes que ingresaron con otro diagnóstico y que durante su estancia en UCI desarrollaron sepsis.

### Criterios de eliminación

Pacientes con expedientes incompletos o con datos incompletos para obtener índice neutrófilos / linfocitos a su admisión a la UCI.

Variable independiente: Aplicación del Índice Neutrofilo / Linfocito.

Variable dependiente: Pacientes con sepsis en la Unidad de Cuidados Intensivos del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

VARIABLES

Edad.

Sexo.

Comorbilidades.

Sitio de infección.

Puntaje SOFA.

Puntuación APACHE II

Leucocitos

Neutrófilos

Linfocitos

RNL

Plaquetas

Días de estancia en UCI.

MUESTREO

Se tomará la población total de pacientes con diagnóstico de sepsis a su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos del Centenario Hospital Miguel Hidalgo en el periodo comprendido de Octubre del 2015 a Octubre del 2018.

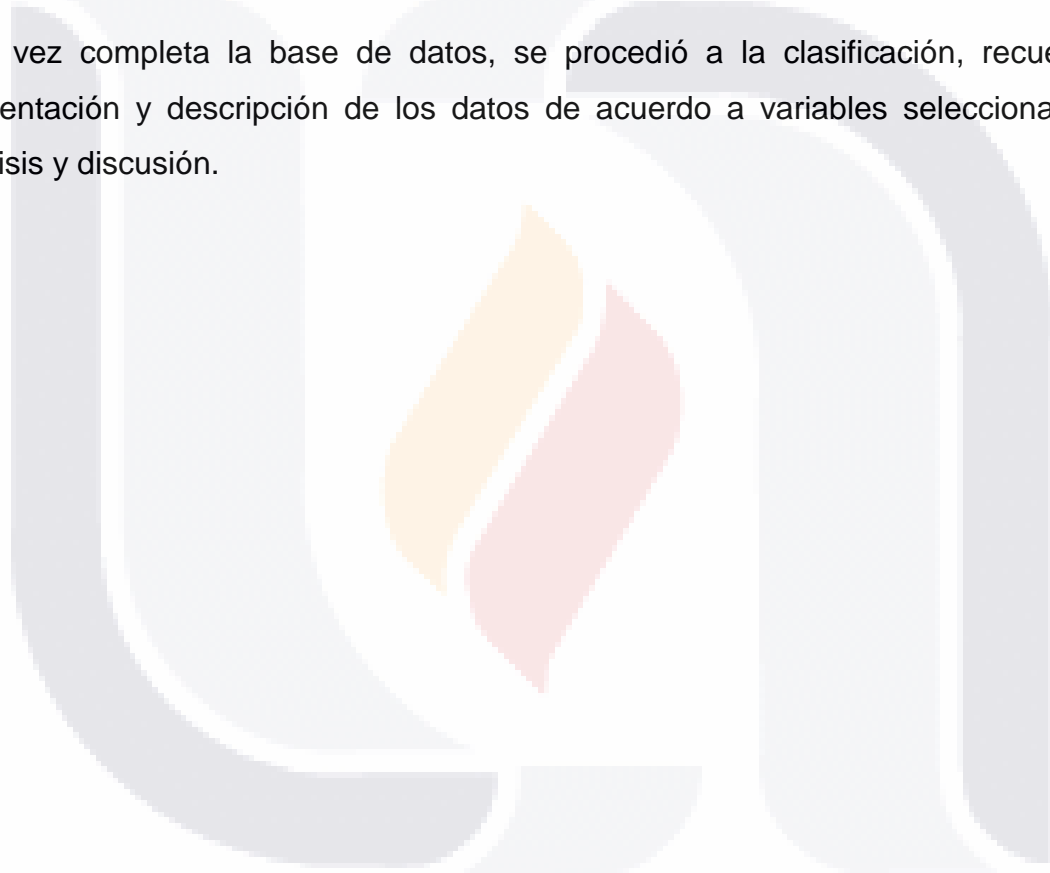
TAMAÑO DE LA MUESTRA

No se realizó cálculo de tamaño muestral ya que se pretendió en principio estudiar el universo poblacional con la finalidad de aumentar la precisión del estudio, por lo que se incluyó solo a los expedientes disponibles.

## PROCEDIMIENTOS

Una vez aprobado el protocolo por el Comité de Investigación y de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, se accedió al expediente clínico físico mediante los procedimientos establecidos en la institución. Sobre la base de los criterios de selección establecidos, se realizó la búsqueda de los expedientes; de manera consecutiva se fue obteniendo la información. La información se colectó y registró en una base de datos de Excel.

Una vez completa la base de datos, se procedió a la clasificación, recuento, presentación y descripción de los datos de acuerdo a variables seleccionadas, análisis y discusión.



RECURSOS HUMANOS, FINANCIEROS Y MATERIALES

La financiación de los gastos de inversión y corrientes serán solventados por el investigador.

El investigador labora en la misma institución donde se va a llevar a cabo el estudio por lo que los viáticos de traslado y alimentación no se aplicarán ya que el investigador utilizara tiempo extra (no solventado por el instituto) para revisar los expedientes antes de su ingreso a su turno laboral. Los gastos en pruebas de laboratorio forman parte de los estudios de rutina a realizarse diario en este grupo de pacientes por su estado crítico en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Los gastos que genere la realización de este estudio tales como:

Hojas papel bond	Paquete 500	1	100
Lápices	Paquete 5	1	30
Bolígrafos	Paquete 3	1	35
Computadora	Apple	1	8,000
Impresora multifuncional	Cannon inyección de tinta	1	4,500

Serán proporcionados por el propio investigador.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El estudio se considera viable ya que el investigador labora en el área donde se va a desarrollar la investigación sin existir conflictos de traslados y tiempo para hacerlo. El estudio puede estar limitando al no permitir el acceso a los expedientes clínicos por falta de autorización para los mismos; así como a no encontrar los datos necesarios en los expedientes clínicos que sesgaría la investigación.

RESULTADOS

Cuadro No 1. Pacientes sépticos en UCI por grupos de edad

Grupos de edad	Número	%
16-20	7	25.94
21-25	1	3.70
26-30	0	0.0
31-35	2	7.41
36-40	1	3.70
41-45	2	7.41
46-50	2	7.41
51-55	1	3.70
56-60	3	11.11
61-65	0	0.0
66-70	1	3.70
71-75	1	3.70
76-80	4	14.81
80 y más	2	7.41
Total	27	100.0

Fuente: Hoja de recolección de datos

Cuadro No 2. Indicadores de resumen de las edades en pacientes sépticos en UCI

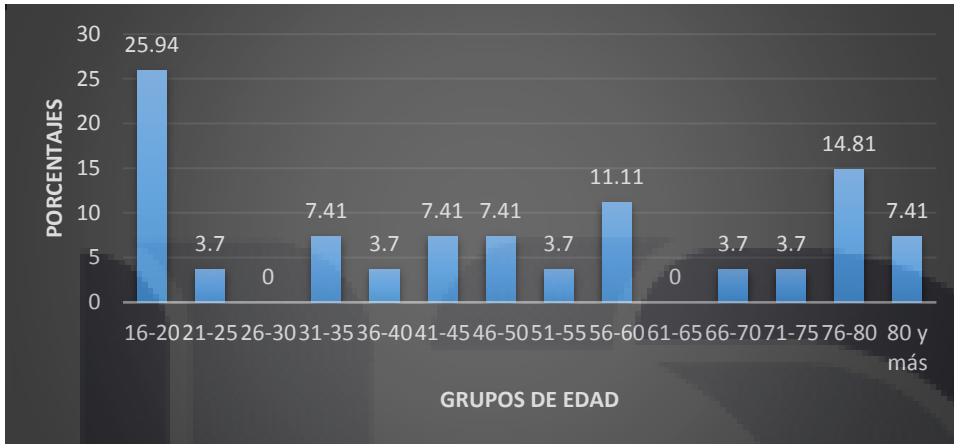
Indicadores	Valor
Media o promedio	46.92
Mediana	46
Moda	16
Desviación estándar	24.17
Cifra mínima observada	16
Cifra máxima observada	84
Coefficiente de variación (%)	51.51
Intervalo de confianza (95%)	16-95.26

Fuente: Hoja de recolección de datos

Pacientes sépticos en UCI por grupos de edad. - Se observó que el 25.94% de los pacientes sépticos se presentaron dentro del rango de 16 a 20 años de edad, en tanto que el 14.81% los casos se registraron en el rango de 76 a 80 años de edad, y en tercer sitio, los pacientes sépticos dentro del rango de 56 a 60 años de edad. En su conjunto, estos tres grupos de edad representaron el 51.86% sobre el total de la muestra estudiada; en general, existe una variación promedio o desviación estándar importante (24.17) entre las edades de los pacientes, con cifras que van

de 16 como mínima y 84 como máxima, para un promedio de 46.92 años, mediana de 46 años (Cuadros Nos 1 y 2).

Pacientes sépticos en UCI por grupos de edad



Fuente: Cuadro No 1

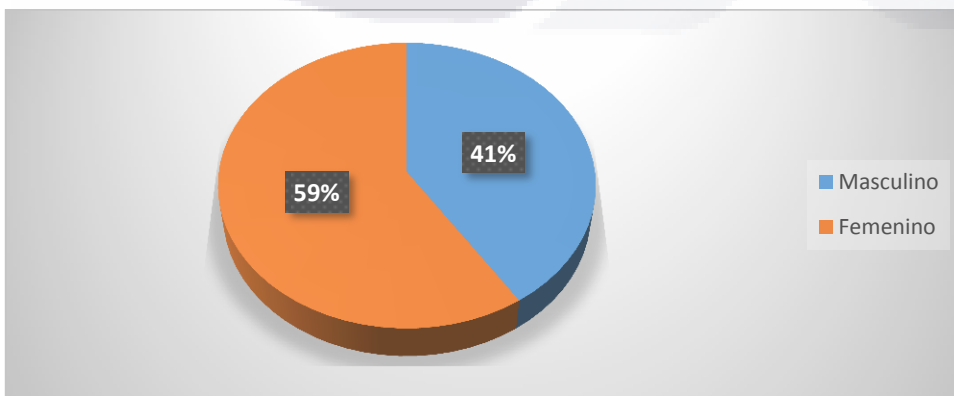
Cuadro No 3. Pacientes sépticos en UCI según género

Género	Número	%
Masculino	11	40.74
Femenino	16	59.26
Total	27	100.0

Fuente: Hoja de recolección de datos

Pacientes sépticos en UCI según género. - Por su parte, el 59.26% de pacientes analizados correspondieron al género femenino, y el 40.74% al género masculino, para un total de 27 pacientes sépticos que constituyeron la muestra estudiada, (Cuadro No 3).

Pacientes sépticos en UCI según género



Fuente: Cuadro No 3

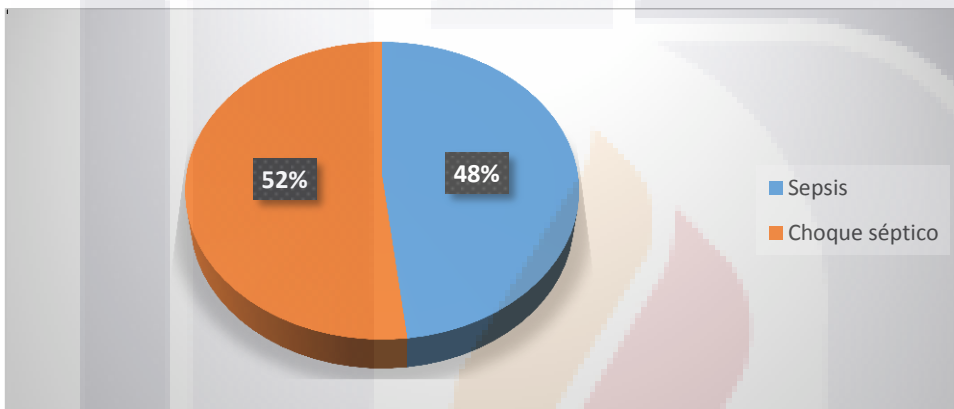
Cuadro No 4. Pacientes sépticos en UCI según diagnóstico

Diagnóstico	Número	%
Sepsis	13	48.15
Choque séptico	14	51.85
Total	27	100.0

Fuente: Hoja de recolección de datos

Pacientes sépticos en UCI según diagnóstico. – En cuanto al tipo de diagnóstico atendido, el 51.85% fueron pacientes con choque séptico, y el 48.15% con sepsis, (Cuadro No 4).

Pacientes sépticos en UCI según diagnóstico



Fuente: Cuadro No 4

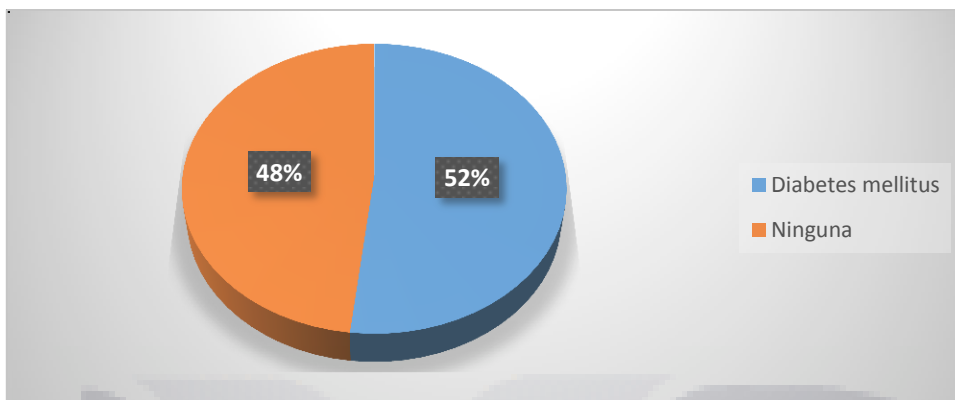
Cuadro No 5. Pacientes sépticos en UCI según presencia de comorbilidades

Comorbilidades	Número	%
Diabetes mellitus	14	51.85
Ninguna	13	48.15
Total	27	100.0

Fuente: Hoja de recolección de datos

Pacientes sépticos en UCI según presencia de comorbilidades. – En cuanto al tipo de comorbilidades, el 51.85% fueron pacientes con diabetes mellitus, y el 48.15% sin ninguna comorbilidad, (Cuadro No 5).

Pacientes sépticos en UCI según presencia de comorbilidades



Fuente: Cuadro No 5

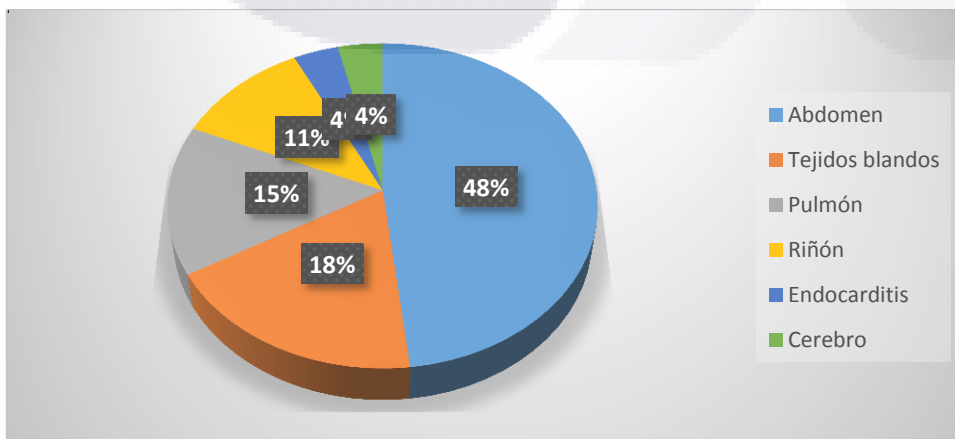
Cuadro No 6. Pacientes sépticos en UCI según sitio de la infección

Sitio de la infección	Número	%
Abdomen	13	48.15
Tejidos blandos	5	18.52
Pulmón	4	14.82
Riñón	3	11.11
Endocarditis	1	3.70
Cerebro	1	3.70
Total	27	100.0

Fuente: Hoja de recolección de datos

Pacientes sépticos en UCI según presencia de comorbilidades. – En relación al sitio de la infección, el 48.15% de los pacientes la presentaron en abdomen, en segundo lugar, en tejidos blandos el 18.52%, en tercer sitio en pulmón el 14.82%, y en cuarto lugar en riñón el 11.11%, (Cuadro No 6).

Pacientes sépticos en UCI según sitio de la infección



Fuente: Cuadro No 6



Cuadro No 7. Indicadores de resumen de leucocitos en pacientes sépticos en UCI

Indicadores	Valor
Media o promedio	18313.70
Mediana	18330
Moda	No
Desviación estándar	7866.60
Cifra mínima observada	1830
Cifra máxima observada	37710
Coefficiente de variación (%)	42.95
Intervalo de confianza (95%)	1830-34046.90

Fuente: Hoja de recolección de datos

Indicadores de resumen de leucocitos en pacientes sépticos en UCI. - Como puede observarse en la tabla de resumen de la muestra de 27 pacientes sépticos analizados, el promedio de leucocitos fue de 18313.70, mediana de 18330, y desviación estándar de 7866.60; ésta última cifra representa una variación del 42.95% con respecto al promedio, (Cuadro No 7).

Cuadro No 8. Indicadores de resumen de Neutrófilos en pacientes sépticos en UCI

Indicadores	Valor
Media o promedio	15258.52
Mediana	16390
Moda	No
Desviación estándar	7591.88
Cifra mínima observada	1340
Cifra máxima observada	32810
Coefficiente de variación (%)	49.76
Intervalo de confianza (95%)	1340-30442

Fuente: Hoja de recolección de datos

Indicadores de resumen de Neutrófilos en pacientes sépticos en UCI. - Como puede observarse en la tabla de resumen de la muestra de 27 pacientes sépticos analizados, el promedio de neutrófilos fue de 15258.52, mediana de 16390, y desviación estándar de 7591.88; ésta última cifra representa una variación del 49.76% con respecto al promedio, (Cuadro No 8).

Cuadro No 9. Indicadores de resumen de Linfocitos en pacientes sépticos en UCI

Indicadores	Valor
Media o promedio	1352.59
Mediana	1110
Moda	2240
Desviación estándar	881.46
Cifra mínima observada	170
Cifra máxima observada	3610
Coefficiente de variación (%)	65.17
Intervalo de confianza (95%)	170-3115.51

Fuente: Hoja de recolección de datos

Indicadores de resumen de Linfocitos en pacientes sépticos en UCI. - Como puede observarse en la tabla de resumen de la muestra de 27 pacientes sépticos analizados, el promedio de linfocitos fue de 1352.59, mediana de 1110, y desviación estándar de 881.46; ésta última cifra representa una variación del 65.17% con respecto al promedio, (Cuadro No 9).

Cuadro No 10. Indicadores de resumen de Plaquetas en pacientes sépticos en UCI

Indicadores	Valor
Media o promedio	185666.67
Mediana	154000
Moda	152000
Desviación estándar	113227.48
Cifra mínima observada	31000
Cifra máxima observada	494000
Coefficiente de variación (%)	60.98
Intervalo de confianza (95%)	31000-412121.60

Fuente: Hoja de recolección de datos

Indicadores de resumen de Plaquetas en pacientes sépticos en UCI. - Como puede observarse en la tabla de resumen de la muestra de 27 pacientes sépticos analizados, el promedio de plaquetas fue de 185666.67, mediana de 154000, y desviación estándar de 113227.48; ésta última cifra representa una variación del 60.98% con respecto al promedio, (Cuadro No 10).

Cuadro No 11. Indicadores de resumen de Puntuaciones en escala Sofa en pacientes sépticos en UCI

Indicadores	Valor
Media o promedio	9.81
Mediana	9
Moda	8
Desviación estándar	3.83
Cifra mínima observada	4
Cifra máxima observada	22
Coefficiente de variación (%)	39.04
Intervalo de confianza (95%)	4-17.47

Fuente: Hoja de recolección de datos

Indicadores de resumen de Puntuaciones en escala SOFA en pacientes sépticos en UCI. - Como puede observarse en la tabla de resumen de la muestra de 27 pacientes sépticos analizados, el promedio fue 9.81, mediana de 9, y desviación estándar de 3.83; ésta última cifra representa una variación del 39.04% con respecto al promedio, (Cuadro No 11).

Cuadro No 12. Indicadores de resumen de Puntuaciones en escala Apache II en pacientes sépticos en UCI

Indicadores	Valor
Media o promedio	46.93
Mediana	46
Moda	16
Desviación estándar	24.17
Cifra mínima observada	4
Cifra máxima observada	32
Coefficiente de variación (%)	51.50
Intervalo de confianza (95%)	4-95.27

Fuente: Hoja de recolección de datos

Indicadores de resumen de Puntuaciones en escala APACHE II en pacientes sépticos en UCI. - Como puede observarse en la tabla de resumen de la muestra de 27 pacientes sépticos analizados, el promedio fue 46.93, mediana de 46, y desviación estándar de 24.17; ésta última cifra representa una variación del 51.50% con respecto al promedio, (Cuadro No 12).

Cuadro No 13. Indicadores de resumen de RNL 1° en pacientes sépticos en UCI

Indicadores	Valor
Media o promedio	17.84
Mediana	13.50
Moda	5.4
Desviación estándar	13.78
Cifra mínima observada	3.4
Cifra máxima observada	53.5
Coefficiente de variación (%)	77.24
Intervalo de confianza (95%)	3.4-45.4

Fuente: Hoja de recolección de datos

Indicadores de resumen de neutrófilos/linfocitos (RNL 1°), como un biomarcador obtenido a través de la biometría hemática. Como puede observarse en la tabla de resumen de la muestra de 27 pacientes sépticos analizados, el promedio fue 17.84, mediana de 13.50, y desviación estándar de 13.78; ésta última cifra representa una variación del 77.24% con respecto al promedio, (Cuadro No 13).

Cuadro No 14. Indicadores de resumen de RNL 2° en pacientes sépticos en UCI

Indicadores	Valor
Media o promedio	20.03
Mediana	15.70
Moda	No hay
Desviación estándar	19.00
Cifra mínima observada	1.6
Cifra máxima observada	84.2
Coefficiente de variación (%)	94.86
Intervalo de confianza (95%)	1.6-58.3

Fuente: Hoja de recolección de datos

Indicadores de resumen de neutrófilos/linfocitos (RNL 2°), como un biomarcador obtenido a través de la biometría hemática. Como puede observarse en la tabla de resumen de la muestra de 27 pacientes sépticos analizados, el promedio fue 20.03, mediana de 15.70, y desviación estándar de 19.00; ésta última cifra representa una variación del 94.86% con respecto al promedio, (Cuadro No 14).

Cuadro No 15. Indicadores de resumen de RNL 3° en pacientes sépticos en UCI

Indicadores	Valor
Media o promedio	16.47
Mediana	15.30
Moda	No hay
Desviación estándar	10.98
Cifra mínima observada	1.3
Cifra máxima observada	44.22
Coeficiente de variación (%)	66.67
Intervalo de confianza (95%)	1.3-38.43

Fuente: Hoja de recolección de datos

Indicadores de resumen de neutrófilos/linfocitos (RNL 3°), como un biomarcador obtenido a través de la biometría hemática. Como puede observarse en la tabla de resumen de la muestra de 27 pacientes sépticos analizados, el promedio fue 16.47, mediana de 15.30, y desviación estándar de 10.98; ésta última cifra representa una variación del 66.67% con respecto al promedio, (Cuadro No 15).

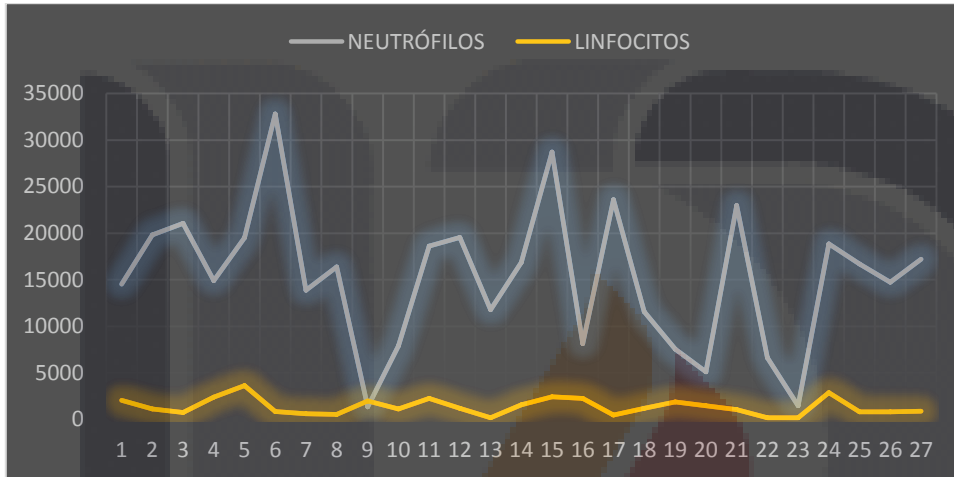
Cuadro No 16. Comportamiento de neutrófilos/Linfocitos en los 27 pacientes sépticos en UCI

NEUTRÓFILOS	LINFOCITOS
14510	2050
19800	1100
21060	730
14900	2380
19510	3610
32810	830
13860	600
16390	520
1340	1980
7870	1110
18600	2240
19530	1190
11770	220
16860	1560
28720	2420
8130	2240
23610	470
11550	1170
7560	1870
5110	1470
22980	1050

6600	200
1460	170
18850	2870
16680	790
14720	800
17200	880

Fuente: Hoja de recolección de datos

Comportamiento de neutrófilos/Linfocitos en pacientes sépticos en UCI



Fuente: Cuadro No 16

Comportamiento de neutrófilos/Linfocitos al ingreso en pacientes sépticos en UCI.

- En la gráfica se observa el comportamiento separado de neutrófilos y linfocitos por cada uno de los 27 pacientes analizados, (Cuadro No 16).

Cuadro No 17. Cod RNL 1° en pacientes sépticos en UCI

Resultados RNL	Valor	%
< 12	13	48.15
>12	14	51.85
Total	27	100.0

Fuente: Hoja de recolección de datos

Comportamiento de neutrófilos/Linfocitos en el primer día de estancia (RNL 1°) en pacientes sépticos en UCI. - Se observó que el 51.85% de los pacientes sépticos analizados tuvieron un resultado >12, y el 48.15% fue <12, (Cuadro No 17).

Cuadro No 18. Cod RNL 2° en pacientes sépticos en UCI

Resultados RNL	Valor	%
< 12	11	40.74
>12	16	59.26
Total	27	100.0

Fuente: Hoja de recolección de datos

Comportamiento de neutrófilos/Linfocitos en el segundo día de estancia (RNL 2°) en pacientes sépticos en UCI. - Se observó que el 59.26% de los pacientes sépticos analizados tuvieron un resultado >12, y el 40.74% <12, (Cuadro No 18).

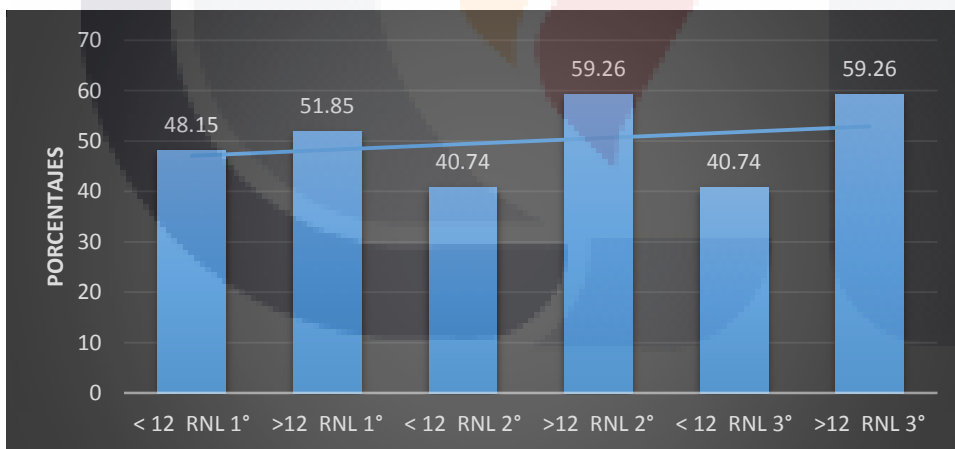
Cuadro No 19. Cod RNL 3° en pacientes sépticos en UCI

Resultados RNL	Valor	%
< 12	11	40.74
>12	16	59.26
Total	27	100.0

Fuente: Hoja de recolección de datos

Comportamiento de neutrófilos/Linfocitos en el tercer día de estancia en (RNL 3°) en pacientes sépticos en UCI. - Se observó que el 59.26% de los pacientes sépticos analizados tuvieron un resultado >12, y el 40.74% <12, (Cuadro No 19).

Cod RNL 1°, 2° Y 3° en pacientes sépticos en UCI



Fuente: Cuadros 17, 18 y 19

Serie comparativa de neutrófilos/Linfocitos RNL: 1°, 2° y 3° en pacientes sépticos en UCI. - Se observó que los porcentajes se elevan; de la RNL 1 a la RNL 3°, de 51.85% a 59.26%, (Cuadros Nos 17, 18 y 19).

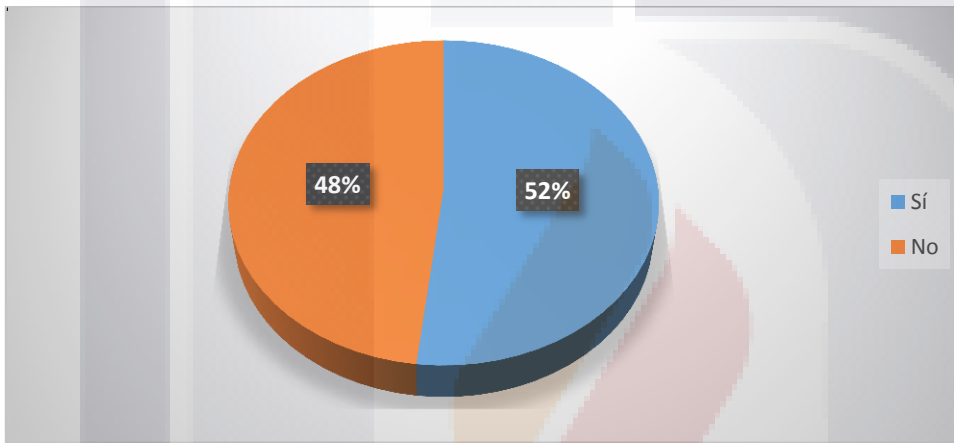
Cuadro No 20. Defunciones en pacientes sépticos en UCI

Defunciones	Valor	%
Sí	14	51.85
No	13	48.15
Total	27	100.0

Fuente: Hoja de recolección de datos

Defunciones en pacientes sépticos en UCI. - Como resultado del análisis, se tiene como resultado una mortalidad y/o letalidad del 51.85% en pacientes sépticos, (Cuadro No 20).

Defunciones en pacientes sépticos en UCI



Fuente: Cuadro No 20

Cuadro No 21. Defunciones en pacientes sépticos en UCI

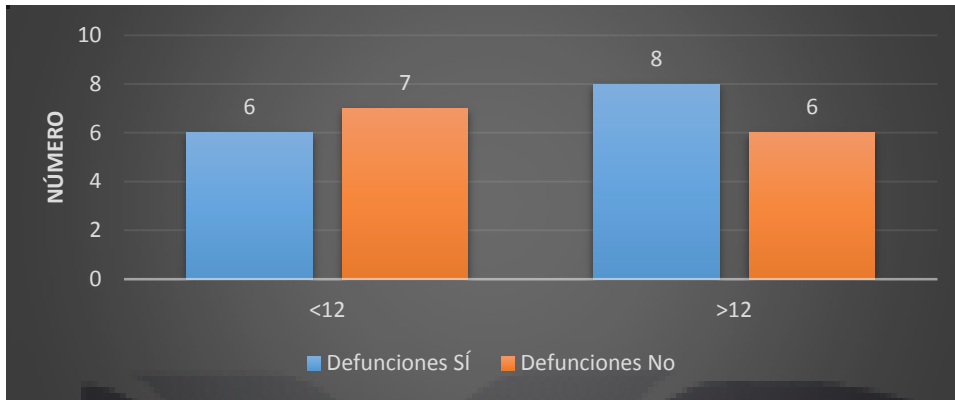
RNL 1°	Defunciones Sí	Defunciones No	Total
<12	6	7	13
>12	8	6	14
Total	14	13	27

Fuente: Hoja de recolección de datos

Defunciones en pacientes sépticos en UCI. - Al analizar los resultados de la RNL 1° de la biometría hemática, se captaron 14 muertes, de los cuales 8 presentaron valores >12 (57.14%), la asociación en este caso (defunciones vs RNL 1°) es “no significativa” con  $P > 0.05$ , (Cuadro No 21).



Defunciones en pacientes sépticos en UCI (RNL 1°)



Fuente: Cuadro No 21

Cuadro No 22. Defunciones en pacientes sépticos en UCI

RNL 2°	Defunciones Sí	Defunciones No	Total
<12	4	7	11
>12	10	6	16
Total	14	13	27

Fuente: Hoja de recolección de datos

Defunciones en pacientes sépticos en UCI. - Al analizar los resultados de la RNL 2° de la biometría hemática, se captaron 14 muertes, de los cuales 10 presentaron valores >12 (71.43%), la asociación en este caso (defunciones vs RNL 2°) es “no significativa” con  $P > 0.05$ , (Cuadro No 22).

Defunciones en pacientes sépticos en UCI (RNL 2°)



Fuente: Cuadro No 22

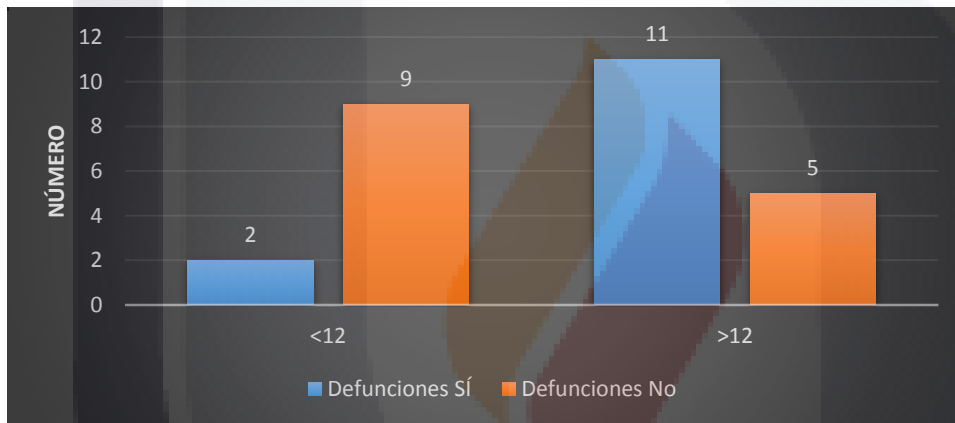
Cuadro No 23. Defunciones en pacientes sépticos en UCI

RNL 3°	Defunciones Sí	Defunciones No	Total
<12	2	9	11
>12	11	5	16
Total	13	14	27

Fuente: Hoja de recolección de datos

Defunciones en pacientes sépticos en UCI. - Al analizar los resultados de la RNL 3° de la biometría hemática, se captaron 13 muertes, de los cuales 11 presentaron valores >12 (84.62%), la asociación en este caso (defunciones vs RNL 2°) es “altamente significativa” con  $P < 0.01$ , (Cuadro No 23).

Defunciones en pacientes sépticos en UCI (RNL 3°)



Fuente: Cuadro No 23

Cuadro No 24. Comportamiento de neutrófilos/Linfocitos en pacientes sépticos en UCI (RNL 1°, RNL 2° y RNL 3°)

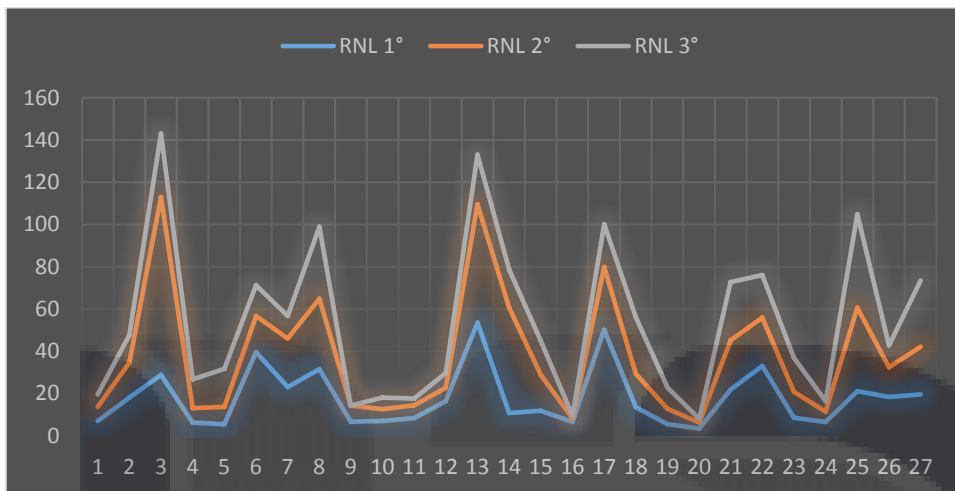
RNL 1°	RNL 2°	RNL 3°
7	6.7	5.8
18	16.5	13.1
28.8	84.2	30.1
6.2	6.8	13.7
5.4	8.3	17.9
39.5	17.1	14.6
23.1	23	10.6
31.5	33.3	34.1
6.7	7.6	
7	5.5	5.5
8.3	6.1	3.2
16.4	6.3	7
53.5	56	23.6
10.8	49.8	18.1
11.8	17	16
6.5	1.6	1.3
50.2	29.6	20.3
13.5	15.7	26.8
5.4	7.3	10
3.4	2.8	1.8
21.8	23.4	27.5
33	22.9	20.2
8.5	12.2	16.1
6.5	4.9	5
21.1	39.5	44.22
18.4	14	10.3
19.5	22.7	31.3

Fuente: Hoja de recolección de datos

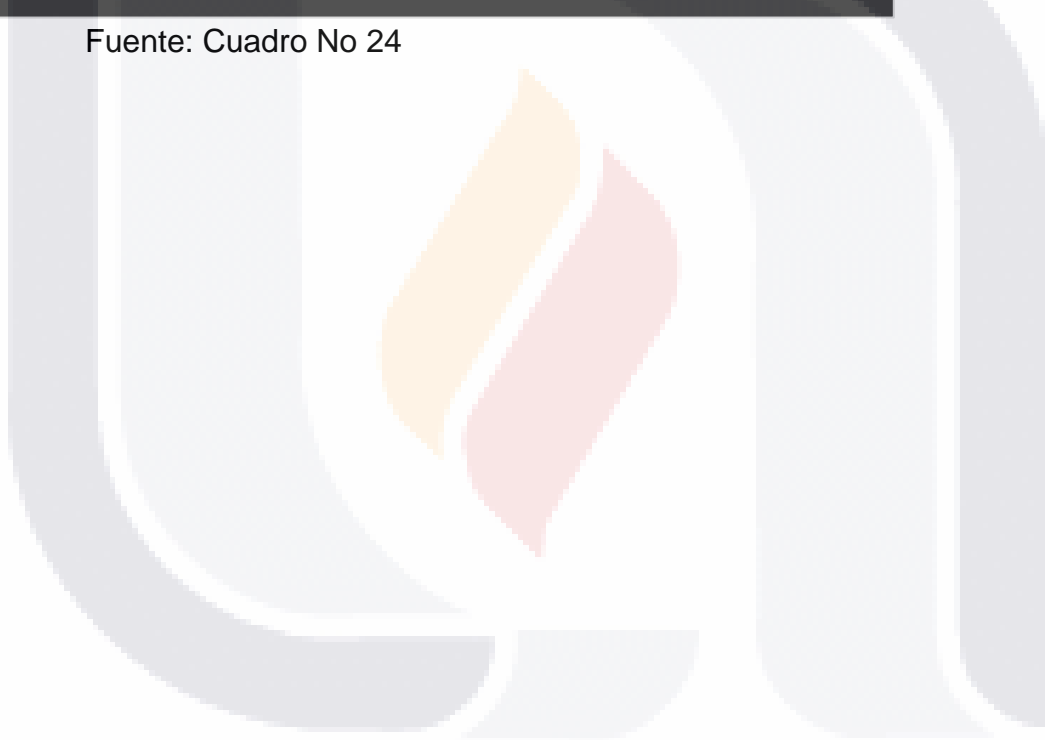
Nota: Lo amarillo son las muertes

Comportamiento de neutrófilos/Linfocitos en pacientes sépticos en UCI (RNL 1°, RNL 2° y RNL 3°). – En el cuadro precedente, se observan las cifras obtenidas en cada muestra hemática por cada uno de los 27 pacientes sépticos analizados, así como el registro de las muertes y sus valores registrados (en amarillo), (Cuadro No 24).

Comportamiento de neutrófilos/Linfocitos en los 27 pacientes sépticos en UCI (RNL 1°, RNL 2° y RNL 3°)



Fuente: Cuadro No 24



## DISCUSIÓN

Se efectuó una investigación acerca del tema “relación neutrófilo/linfocito como marcador pronóstico en pacientes sépticos en UCI del Centenario hospital Miguel Hidalgo de Aguascalientes”, en el periodo de octubre del 2015 a octubre 2018.

El diseño fue de investigación clínica retrospectivo-longitudinal, con tres seguimientos a los valores RNL 1°, 2° Y 3° que corresponden a la relación neutrófilo/linfocito obtenida de la biometría hemática en el 1°, 2° y 3r día de estancia, en 27 pacientes de 16 y más años de edad ingresados a la UCI con diagnóstico primario de sepsis o choque séptico a través de recopilación de datos de los expedientes clínicos, en suma, fueron 11 hombres y 16 mujeres. Para el análisis de la información se utilizaron: hoja de recopilación de datos, escalas SOFA y APACHE II.

Edad avanzada ( $\geq 65$  años): la incidencia de sepsis aumenta desproporcionadamente en pacientes adultos mayores y la edad es un predictor independiente de mortalidad por sepsis<sup>39</sup>. En el estudio realizado en el centenario hospital Miguel Hidalgo de Aguascalientes, para el grupo de edad referido en la literatura, se registró poco menos de un tercio de los pacientes sépticos analizados, lo cual demuestra que, en efecto, se debe considerar a la población de la tercera edad como factor de riesgo para mortalidad. En los países desarrollados los pacientes  $> 65$  años de edad representan más del 60% de todos los episodios de sepsis, sin embargo, en los países latinoamericanos se observa una incidencia importante en pacientes  $< 50$  años, lo cual, en efecto, concuerda con los resultados obtenidos del estudio realizado.

Ya que, de acuerdo a los resultados obtenidos, la presencia de cuadro séptico; en suma  $<$  de 35 años de edad y de 65 y más años, en suma, los dos grupos extremos representaron el 67% del total de los 27 pacientes sépticos estudiados.

Por otra parte, la mortalidad y/o letalidad por cuadro séptico, es poco más de la mitad de la muestra analizada, es decir que hubo una relación de 1:1.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Solamente como comorbilidad, se captó diabetes mellitus, la que como se sabe, es un factor que pudo haber influido en la presencia de mortalidad, e incluso en el agravamiento de los pacientes; por su parte, poco más de la mitad de pacientes sépticos; registraron como sitio de la infección el abdomen (el más dañado), junto con los tejidos blandos, el pulmón y el riñón, situación acorde a lo señalado por la literatura médica y que fueron demandantes de atención médica, incrementando la estadía hospitalaria, con los costos que ello implica.

Al analizar las cifras de neutrófilos/linfocitos, se obtuvo apenas una correlación de Pearson de 0.11, considerándose como baja; sin embargo, en el análisis de cada uno de los tres momentos de la realización de la biometría hemática, RNL 1°, RNL 2° y RNL 3°, para los dos primeros, considerándose la relación con las muertes ocurridas de acuerdo a los valores  $<12$  y  $>12$ , se determinó a través de la prueba estadística Chi cuadrada una  $P > 0.05$  “no significativo”; no así en la RNL 3° donde el resultado de la relación fue “altamente significativa” con  $P < 0.01$ , ya que hubo un mayor número de muertes detectadas con  $>12$  (RNL 1° 8 muertes; RNL 2° 10 muertes; RNL 3° 11 muertes), esta situación también se refleja en el número de casos  $>12$  en cada una de las muestras de la biometría hemática.

En diversos estudios se ha venido mostrado una evolución de la RNL inversa en relación a la mortalidad en pacientes con sepsis, mientras que otros estudios sugieren que no hay asociación con la mortalidad en pacientes sépticos, estas diferencias pueden ser explicadas por la influencia del polimorfismo genético sobre respuesta del sistema inmune del huésped, el cual puede asociarse con una mayor incidencia de sepsis en la población o con una mayor gravedad y mortalidad una vez que la sepsis se ha presentado. En consecuencia, la utilidad clínica de la RNL en pacientes con sepsis, es todavía controversial y requiere mayor investigación.

La sepsis tiene una alta tasa de mortalidad. Las tasas dependen de cómo se recopilan los datos, pero las estimaciones oscilan entre el 10 y el 52%<sup>1,4,22,68</sup>. En estados unidos los datos derivados de los certificados de defunción informan que la sepsis es responsable del 6% de todas las muertes, mientras que los datos de

reclamos administrativos sugieren tasas más altas<sup>82</sup>. Las tasas de mortalidad aumentan linealmente según la gravedad de la enfermedad de la sepsis.

En el estudio realizado en el centenario hospital Miguel Hidalgo de Aguascalientes, se observó que es en la RNL 3° de la biometría hemática donde se refleja que sí pudiera aplicarse como un referente y/o como biomarcador fácilmente accesible para el pronóstico de pacientes sépticos, ya que, de acuerdo a diferentes antecedentes se ha venido mostrando que la RNL es un predictor independiente de mortalidad en diversas circunstancias clínicas; no obstante, aún no existe consenso sobre la relación entre los niveles de la RNL y el pronóstico clínico en pacientes con sepsis admitidos en las unidades de cuidados intensivos.

Las guías actuales, ponen énfasis en la identificación temprana de pacientes infectados que pueden desarrollar sepsis con la finalidad de disminuir la mortalidad asociada a la sepsis.

La evaluación de pacientes críticamente enfermos es a menudo un desafío para los médicos

A pesar de los avances en la medicina, la tasa de mortalidad en pacientes con sepsis sigue siendo alta, diversos estudios epidemiológicos han demostrado que la sepsis es uno de los principales motivos de ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) y representa un problema de salud pública, por lo que es imperativo identificar a los pacientes que tienen un alto riesgo de mortalidad y anticipar los resultados en la fase temprana de la sepsis para proporcionar intervenciones oportunas y adecuadas para estos pacientes.

La evidencia sugiere que la relación neutrófilos a linfocitos (NLR), es un parámetro barato, simple, fácilmente evaluable y reproducible, que se ha utilizado como una herramienta de gravedad y pronóstico en varias situaciones clínicas, incluida la sepsis.

Finalmente, se analizaron los tres resultados de la biometría hemática, con especial atención en el recuento de glóbulos blancos obteniendo la asociación entre la relación de neutrófilos/linfocitos (NLR) o los cambios en NLR y los

resultados en pacientes sépticos tratados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, que pueda reflejar y aclarar la respuesta inmune a la sepsis en pacientes críticamente enfermos. Lo anterior con la finalidad de establecer futuros lineamientos al respecto de toma de decisiones terapéuticas en estos pacientes, que incluso puede tener alcances en índole económica.





## CONCLUSIONES

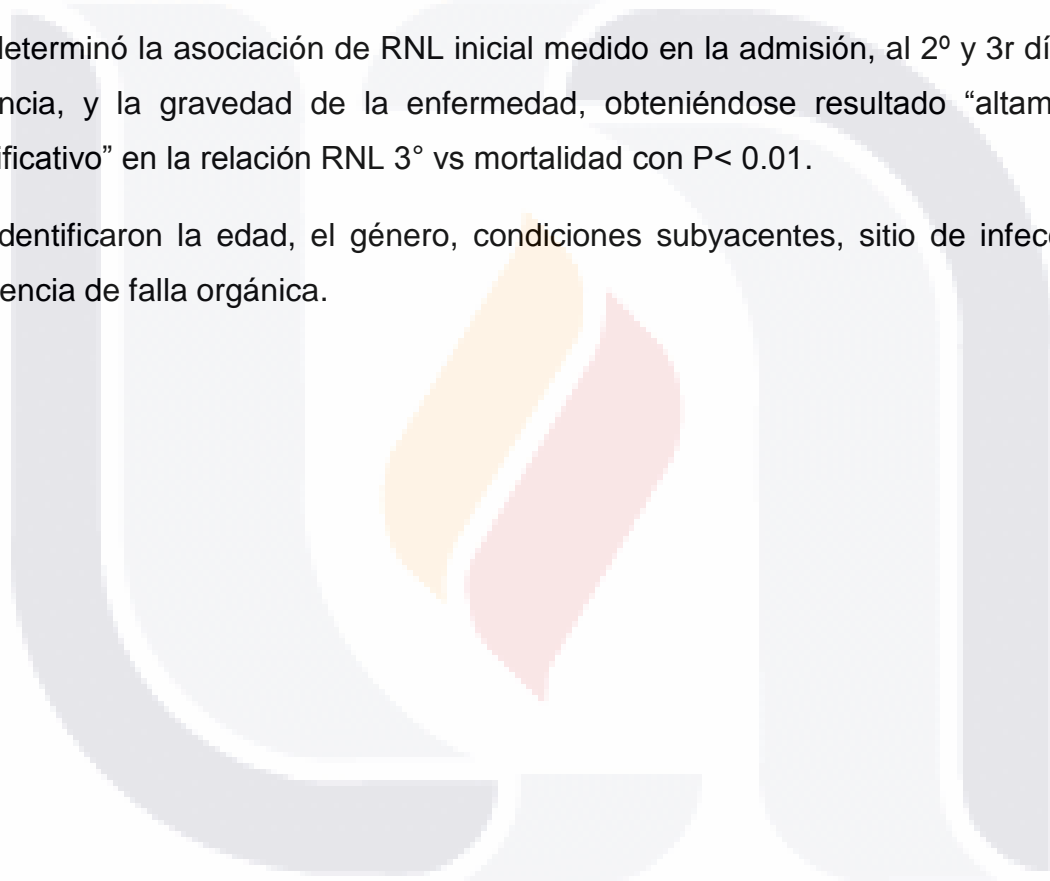
Se cumplió con la evaluación de la asociación entre la relación de neutrófilos/linfocitos (RNL) y los resultados en pacientes sépticos ingresados a la unidad de cuidados intensivos.

Se identificó a los pacientes con diagnóstico de sepsis a su ingreso a UCI.

Se evaluó el índice neutrófilo/linfocitos en los primeros 3 días de estancia en UCI.

Se determinó la asociación de RNL inicial medido en la admisión, al 2º y 3º día de estancia, y la gravedad de la enfermedad, obteniéndose resultado “altamente significativo” en la relación RNL 3º vs mortalidad con  $P < 0.01$ .

Se identificaron la edad, el género, condiciones subyacentes, sitio de infección, presencia de falla orgánica.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Carrillo E., Peña P., Sosa G. Sepsis de las bases moleculares a la campaña para incrementar la supervivencia. Documento de postura. Academia Nacional de Medicina. 2015. CONACYT
2. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348:1546.
3. Elixhauser A, Friedman B, Stranges E. Septicemia in U.S. Hospitals, 2009. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb122.pdf>. Accessed on February 15, 2013.
4. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193:259.
5. Rhee C, Dantes R, Epstein L, et al. Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009-2014. *JAMA* 2017; 318:1241.
6. Serafim R, Gomes JA, Salluh J, Póvoa P. A Comparison of the Quick-SOFA and Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for the Diagnosis of Sepsis and Prediction of Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest* 2018; 153:646.
7. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, et al. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA* 2014; 311:1308.
8. Esper AM, Martin GS. Extending international sepsis epidemiology: the impact of organ dysfunction. *Crit Care* 2009; 13:120.
9. Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care* 2008; 12: R158.
10. Harrison DA, Welch CA, Eddleston JM. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high-quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care* 2006; 10: R42.
11. Danai P, Martin GS. Epidemiology of sepsis: recent advances. *Curr Infect Dis Rep* 2005; 7:329.
12. Uslan DZ, Crane SJ, Steckelberg JM, et al. Age- and sex-associated trends in bloodstream infection: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Arch Intern Med* 2007; 167:834.
13. Pop-Vicas A, Tacconelli E, Gravenstein S, et al. Influx of multidrug-resistant, gram-negative bacteria in the hospital setting and the role of elderly patients with bacterial bloodstream infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30:325.
14. Klotz SA, Chasin BS, Powell B, et al. Polymicrobial bloodstream infections involving *Candida* species: analysis of patients and review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 59:401.
15. Gupta S, Sakhuja A, Kumar G, et al. Culture-Negative Severe Sepsis: Nationwide Trends and Outcomes. *Chest* 2016; 150:1251.
16. Whittaker SA, Mikkelsen ME, Gaieski DF, et al. Severe sepsis cohorts derived from claims-based strategies appear to be biased toward a more severely ill patient population. *Crit Care Med* 2013; 41:945.

17. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:864.
18. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250.
19. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet* 2005; 365:63.
20. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock. *Sepsis-3. JAMA* 2016; 315:801.
21. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, 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; 315:775.
22. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock. *Sepsis-3. JAMA* 2016; 315:762.
23. Ho KM, Dobb GJ, Knuiman M, et al. A comparison of admission and worst 24-hour Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scores in predicting hospital mortality: a retrospective cohort study. *Crit Care* 2006; 10: R4.
24. Escarce JJ, Kelley MA. Admission source to the medical intensive care unit predicts hospital death independent of APACHE II score. *JAMA* 1990; 264:2389.
25. Capuzzo M, Valpioni V, Sgarbi A, et al. Validation of severity scoring systems SAPS II and APACHE II in a single-center population. *Intensive Care Med* 2000; 26:1779.
26. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest* 1991; 100:1619.
27. Wagner DP, Knaus WA, Harrell FE, et al. Daily prognostic estimates for critically ill adults in intensive care units: results from a prospective, multicenter, inception cohort analysis. *Crit Care Med* 1994; 22:1359.
28. A controlled trial to improve care for seriously ill hospitalized patients. The study to understand prognoses and preferences for outcomes and risks of treatments. SUPPORT. The SUPPORT Principal Investigators. *JAMA* 1995; 274:1591.
29. Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, Malila FM. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation APACHE IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients. *Crit Care Med* 2006; 34:1297.
30. Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, et al. Intensive care unit length of stay: Benchmarking based on Acute Physiology and Chronic Health Evaluation APACHE IV. *Crit Care Med* 2006; 34:2517.
31. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998; 26:1793.
32. French-O'Carroll R, Frohlich S, Murphy N, Conlon N. Predictors of outcome in decompensated liver disease: validation of the SOFA-L score. *Ir Med J* 2015; 108:114.
33. Gilli K, Remberger M, Hjelmqvist H, et al. Sequential Organ Failure Assessment predicts the outcome of SCT recipients admitted to intensive care unit. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45:682.

34. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, et al. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001; 286:1754.
35. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med* 2017; 45:486.
36. Murray CJ, Atkinson C, Bhalla K, et al. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. *JAMA* 2013; 310:591.
37. Sands KE, Bates DW, Lanken PN, et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *JAMA* 1997; 278:234.
38. Jones GR, Lowes JA. The systemic inflammatory response syndrome as a predictor of bacteraemia and outcome from sepsis. *QJM* 1996; 89:515.
39. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med* 2006; 34:15.
40. Dremsizov T, Clermont G, Kellum JA, et al. Severe sepsis in community-acquired pneumonia: when does it happen, and do systemic inflammatory response syndrome criteria help predict course? *Chest* 2006; 129:968.
41. Prescott HC, Dickson RP, Rogers MA, et al. Hospitalization Type and Subsequent Severe Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192:581.
42. Netea MG, van der Meer JW. Immunodeficiency and genetic defects of pattern-recognition receptors. *N Engl J Med* 2011; 364:60.
43. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995; 274:639.
44. Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome and the multiple organ dysfunction syndrome. *Ann Intern Med* 1996; 125:680.
45. Xiao W, Mindrinos MN, Seok J, Cuschieri J, et al. A genomic storm in critically injured humans. *J Exp Med*. 2011; 208: 2581-90.
46. West AP, Shadel GS, Ghosh S. Mitochondria in innate immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2011; 11.
47. Cavaillon JM, Adib-Conquy M. Bench to bedside: endotoxin tolerance as a model of leukocyte reprogramming in sepsis. *Crit care*. 2006; 10.
48. Lukaszewicz AC, Grienay M, Resche-Rigon M, Pirrachio R, Faivre V, et al. Monocytic HLA-DR expression in intensive care patients: interest for prognosis and secondary infection prediction. *Crit Care Med*. 2009; 37.
49. Bomer JS, To K, Chang KC, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA*. 2011; 306.
50. Linkermann A, Green DR. Necroptosis. *N Engl J Med*. 2014; 370:455-65.
51. Quartin AA, Schein RM, Kett DH, Peduzzi PN. Magnitude and duration of the effect of sepsis on survival. *JAMA*. 1997;277:1058-63.
52. Perl TM, Dvorak L, Hwang T, Wenzel RP. Long-term survival and function after suspected gram-negative sepsis. *JAMA*. 1995; 274:338-45.
53. Yende S, D'Angelo G, Kellum JA, et al. Inflammatory markers at hospital discharge predict subsequent mortality after pneumonia and sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177:1242-7.

54. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2013;13:862-74.
55. Hotchkiss RS, Nicholson DW. Apoptosis and caspases regulate death and inflammation in sepsis. *Nat Rev Immunol.* 2006;6:813-22.
56. Macias WL, Nelson DR. Severe protein C deficiency predicts early death in severe sepsis. *Crit Care Med.* 2004;32.
57. Otto GP, Sossdorf M, Claus RA, et al. The late phase of sepsis is characterized by an increased microbiological burden and death rate. *Crit Care.* 2011;15.
58. Osuchowski MF, Welch K, Siddiqui J, Remick DG. Circulating cytokine/inhibitor profiles reshape the understanding of the SIRS/CARS continuum in sepsis and predict mortality. *J Immunol.* 2006;177.
59. Osuchowski MF, Welch K, Yang H, et al. Chronic sepsis mortality characterized by an individualized inflammatory response. *J Immunol.* 2007; 179.
60. Xiao H, Siddiqui J, Remick DG. Mechanisms of mortality in early and late sepsis. *Infect Immun.* 2006;74.
61. Drewry AM, Samra N, Skrupky LP, et al. Persistent lymphopenia after diagnosis of sepsis predicts mortality. *Shock.* 2014;42.
62. Kolaczowska E, Kuberski P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2013;13.
63. Hotchkiss RS, Swanson PE, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med.* 1999;27.
64. Wesche DE, Lomas-Neira JL, Perl M, et al. Leukocyte apoptosis and its significance in sepsis and shock. *J Leukoc Biol.* 2005;78.
65. Chang K., Svabek C, Vazquez-Guillamet C, et al. Targeting the programmed cell death ligand 1 pathway reverses T cell exhaustion in patients with sepsis. *Crit Care.* 2014;18.
66. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts- rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy.* 2001;102.
67. De Jager CP, Van Wijk PT, Mathoera RB, et al. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care.* 2010;14.
68. T. Bhat, S. Teli, J. Rijal, y col. Proporción de neutrófilos a linfocitos y enfermedades cardiovasculares: una revisión experta. *Rev. Cardiovasc.* 2013;11.
69. DN Reddan, PS Klassen, LA Szczech, et al. Glóbulos blancos como un nuevo predictor de mortalidad en pacientes en hemodiálisis. *Nephrol.* 2003;18.
70. M. Biyik, R. Ucar, Y. Solak, et al. La proporción de neutrófilos en sangre a linfocitos predice de forma independiente la supervivencia en pacientes con cirrosis hepática. *EUR. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013;25.
71. H. Liu, H. Zhang, G. Wan, y col. Proporción de neutrófilos y linfocitos: un nuevo predictor de pronóstico a corto plazo en la insuficiencia hepática de hepatitis B aguda a crónica. *J. Viral Hepat.* 2014;21
72. N. Alkhouri, G. Morris-Stiff, C. Campbell, y col. Proporción de neutrófilos a linfocitos: un nuevo marcador para predecir la esteatohepatitis y la fibrosis en pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica. *Liver Int.* 2012;32.

73. Saliccioli JD, Marshall D, Pimentel MA, et al. The association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in critical illness: an observational cohort study. *Crit Care*. 2015;19:13.
74. Leligdowicz A, Dodek PM, Norena M, et al. Association between source of infection and hospital mortality in patients who have septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189.
75. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250.
76. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med* 2017; 45:486.
77. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med* 2015; 43:567.
78. Tang Y, Choi J, Kim D, et al. Clinical predictors of adverse outcome in severe sepsis patients with lactate 2-4 mM admitted to the hospital. *QJM* 2015; 108:279.
79. Theerawit P, Na Petvicharn C, Tangsujaritvijit V, Sutherasan Y. The Correlation Between Arterial Lactate and Venous Lactate in Patients With Sepsis and Septic Shock. *J Intensive Care Med* 2018; 33:116.
80. Clec'h C, Fosse JP, Karoubi P, et al. Differential diagnostic value of procalcitonin in surgical and medical patients with septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:102.
81. Gupta S, Sakhuja A, Kumar G, et al. Culture-Negative Severe Sepsis: Nationwide Trends and Outcomes. *Chest* 2016; 150:1251.
82. ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370:1683.
83. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007; 35:1244.
84. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006; 34:344.
85. Liu V, Escobar GJ, Greene JD, et al. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. *JAMA* 2014; 312:90.
86. Leligdowicz A, Dodek PM, Norena M, et al. Association between source of infection and hospital mortality in patients who have septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189:1204.
87. Epstein L, Dantes R, Magill S, Fiore A. Varying Estimates of Sepsis Mortality Using Death Certificates and Administrative Codes--United States, 1999-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65:342.
88. Winters BD, Eberlein M, Leung J, et al. Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review. *Crit Care Med* 2010; 38:1276.
89. Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, et al. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med* 2012; 40:754.
90. Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, et al. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis. *Crit Care Med* 2014; 42:625.

91. Rhodes A, Phillips G, Beale R, et al. The Surviving Sepsis Campaign bundles and outcome: results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis (the IMPReSS study). *Intensive Care Med* 2015; 41:1620.
92. van Vught LA, Klein Klouwenberg PM, Spitoni C, et al. Incidence, Risk Factors, and Attributable Mortality of Secondary Infections in the Intensive Care Unit After Admission for Sepsis. *JAMA* 2016; 315:1469.
93. Prescott HC, Langa KM, Liu V, et al. Increased 1-year healthcare use in survivors of severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190:62.
94. Sasse KC, Nauenberg E, Long A, et al. Long-term survival after intensive care unit admission with sepsis. *Crit Care Med* 1995; 23:1040.
95. Sun A, Netzer G, Small DS, et al. Association Between Index Hospitalization and Hospital Readmission in Sepsis Survivors. *Crit Care Med* 2016; 44:478.
96. Boehme AK, Ranawat P, Luna J, et al. Risk of Acute Stroke After Hospitalization for Sepsis: A Case-Crossover Study. *Stroke* 2017; 48:574.
97. Peres Bota D, Lopes Ferreira F, Mélot C, Vincent JL. Body temperature alterations in the critically ill. *Intensive Care Med* 2004; 30:811.
98. Kreger BE, Craven DE, McCabe WR. Gram-negative bacteremia. IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. *Am J Med* 1980; 68:344.
99. Haase N, Ostrowski SR, Wetterslev J, et al. Thromboelastography in patients with severe sepsis: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2015; 41:77.
100. Neyra JA, Canepa-Escaro F, Li X, et al. Association of Hyperchloremia With Hospital Mortality in Critically Ill Septic Patients. *Crit Care Med* 2015; 43:1938.
101. Tolsma V, Schwebel C, Azoulay E, et al. Sepsis severe or septic shock: outcome according to immune status and immunodeficiency profile. *Chest* 2014; 146:1205.
102. Girard TD, Opal SM, Ely EW. Insights into severe sepsis in older patients: from epidemiology to evidence-based management. *Clin Infect Dis* 2005; 40:719.
103. Krieger JN, Kaiser DL, Wenzel RP. Urinary tract etiology of bloodstream infections in hospitalized patients. *J Infect Dis* 1983; 148:57.
104. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, et al. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 1989; 17:389.
105. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J. Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. French Bacteremia-Sepsis Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:617.
106. Labelle A, Juang P, Reichley R, et al. The determinants of hospital mortality among patients with septic shock receiving appropriate initial antibiotic treatment. *Crit Care Med* 2012; 40:2016.

ANEXOS

SOFA

Escala de SOFA						
Parámetros / Puntuación	0	1	2	3	4	Puntos
Respiratorio (paO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> )	≥400	<400	<300	<200 + SR	<100 + SR	
Coagulación (Plaquetas/mm <sup>3</sup> )	≥150.000	<150.000	<100.000	<50.000	<20.000	
Hepático (bilirrubina mg/dl)	<1.2	1.2 – 1.9	2 – 5.9	6 – 11.9	>12	
Hemodinámico TAM (mmHg)	≥70	<70	-	-	-	
Hemodinámico aminas (mcg/kg/min)	-	-	Dp<5 ó Db	Dp>5 ó A ó NA≤0.1	Dp>15 ó A ó NA>0.1	
SNC (Escala de coma Glasgow)	15	13 – 14	12 – 10	9 – 6	<6	
Renal creatinina (mg/dl)	<1.2	1.2 – 1.9	2 – 3.4	3.5 – 4.9	>5	
Renal diuresis (ml/día)	-	-	-	<500	<200	
<b>Total:</b>						
paO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> : Presión parcial de O <sub>2</sub> /fracción inspiratoria de O <sub>2</sub> , SR: Soporte respiratorio, TAM: Presión arterial media, Dp: Dopamina, Db: Dobutamina, A: Adrenalina, NA: Noradrenalina, SNC: sistema nervioso central						

Resultado	Estado
1 – 2	Normal
2 – 3	8% mortalidad
3 – 4 (un sistema)	Falla orgánica
>12	80% mortalidad
>15	90% mortalidad



Puntuación APACHE II									
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Tª rectal (°C)	> 40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 30
Pres. arterial media	> 159	130-159	110-129		70-109		50-69		< 50
Frec. cardíaca	> 179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	< 40
Frec. respiratoria	> 49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		< 6
Oxigenación: Si FIO2 ≥ 0.5 (AaDO2)	> 499	350-499	200-349		< 200				
Si FIO2 ≤ 0.5 (paO2)					> 70	61-70		56-60	< 56
pH arterial	> 7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Na plasmático (mmol/l)	> 179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 111
K plasmático (mmol/l)	> 6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina * (mg/dl)	> 3,4	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Hematocrito (%)	> 59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Leucocitos (x 1000)	> 39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
<b>Suma de puntos APS</b>									
<b>Total APS</b>									
<b>15 - GCS</b>									
<b>EDAD</b>	<b>Puntuación</b>	<b>ENFERMEDAD CRÓNICA</b>		<b>Puntos APS (A)</b>	<b>Puntos GCS (B)</b>	<b>Puntos Edad (C)</b>	<b>Puntos enfermedad previa (D)</b>		
≤ 44	0	Postoperatorio programado	2						
45 - 54	2	Postoperatorio urgente o Médico	5	<b>Total Puntos APACHE II (A+B+C+D)</b>					
55 - 64	3	<b>Enfermedad crónica:</b>							
65 - 74	5	Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático							
		Cardiovascular: Disnea o angina de reposo (clase IV de la NYHA)							
		Respiratoria: EPOC grave, con hipercapnia, poliotemia o hipertensión pulmonar							
		Renal: diálisis crónica							
		Inmunocomprometido: tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónicas							
≥ 75	6								