

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA**

ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA CRÍTICA Y TERAPIA INTENSIVA

RECuento DE EOSINÓFILOS COMO MARCADOR DE SEVERIDAD Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON SEPSIS Y CHOQUE SÉPTICO DENTRO DE LAS PRIMERAS 72 HORAS DE MANEJO EN EL ÁREA DE CUIDADOS INTENSIVOS EN DOS HOSPITALES DE LA CIUDAD DE QUITO EN EL AÑO 2020.

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN MEDICINA CRÍTICA Y TERAPIA INTENSIVA**

Dr. JOSUE ESTEBAN CASTRO VINTIMILLA

Dr. ROLANDO JAVIER CHILUISA ALOMÍA

DIRECTOR DE TESIS: DR. GERMÁN TORRES

DIRECTOR METODOLÓGICO: DR. ROMMEL ESPINOZA DE LOS MONTEROS

QUITO – 2020

DEDICATORIA

El presente trabajo lo dedico a Dios por darme siempre la fuerza y la voluntad requerida. A mis padres Rodrigo y Rosario por ser las personas que con esfuerzo y afecto hacen todo lo posible para que pueda cumplir mis metas, por impulsarme a salir adelante y brindarme su apoyo incondicional, a ustedes por siempre mi agradecimiento y todo mi amor. A mi hermana Paola por su apoyo y cariño incondicional en todo este proceso de formación, en quien siempre encontré un apoyo y una guía, mi ejemplo a seguir. A mi novia Jessica, por la paciencia y cariño incondicional brindado, por ser el motor de mis días.

Dr. Rolando Chiluisa Alomia.

El trabajo de investigación presentado a continuación esta dedicado principalmente a mis padres, ellos me han brindado dia a dia la fortaleza, coraje y tenacidad, para continuar en este arduo proceso y cumplir una meta mas trazada en mi vida, son mi ejemplo a seguir, pues son los mejores padres.

A mi esposa por su cariño incondicional, trabajo, sacrificio y paciencia, en todo este proceso de formacion y elaboracion de esta tesis.

A mi princesa, Amelia, que desde que supe de su existencia significo para mi mayor dedicacion y lucha para cumplir mis objetivos y poder alcanzar de la mejor forma la obtención del título de especialista.

A mis hermanos, sobrinos, cuñados y amigos mas cercanos, por el apoyo moral he incondicional mostrado, por estar siempre presentes de una u otra forma acompañandome, a lo largo de mi vida.

Dr. Josue Esteban Castro Vintimilla

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darnos la vida.

A la Pontificia Universidad Católica del Ecuador por formarnos como Médicos Intensivistas.

A los Hospitales del IESS y Ministerio de Salud Pública de Quito por contribuir a nuestra formación profesional.

Al Doctor German Torres, por su valiosa ayuda y colaboración como Coordinador del Postgrado de Medicina Crítica y Terapia Intensiva y Director de este trabajo de investigación.

Al Doctor Rommel Espinoza por su valiosa asesoría y contribución en la realización de esta tesis.

A nuestros compañeros del Postgrado de Medicina Crítica y Terapia Intensiva por su amistad incondicional y su grata compañía durante estos 4 años de estudio, sobre todo a los Doctores Josue Castro Veintimilla y César Azua quien con su humildad y compañerismo supieron ganarse un espacio en mi vida, a quienes hoy los veo como mis hermanos que me regaló esta especialidad.

A nuestras familias por el apoyo incondicional.

Dr. Rolando Chiluisa Alomia.

Agradecido con Dios, por sus bendiciones, por sentir su presencia en cada paso que he dado en el transcurso de estos 4 años de carrera.

A mi compañero de tesis, que con gran satisfacción puedo decir es el hermano que la vida me regalo.

A cada uno de mis profesores, colegas amigos que brindaron su tiempo y conocimiento en mi formación como especialista.

A los Drs. German Torres y Rommel Espinoza como director y metodologo respectivamente de este trabajo de investigacion, quienes siempre estuvieron prestos a guiar y encaminar de mejor manera este proyecto.

Dr. Josue Esteban Castro Vintimilla

TABLA DE CONTENIDO

ÍNDICE DE TABLAS.....	VII
ÍNDICE DE FIGURAS.....	VIII
RESUMEN.....	IX
ABSTRACT.....	X
CAPÍTULO I.....	1
1.1.- INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO II.....	3
2.1.- MARCO TEÓRICO.....	3
2.1.1 Antecedentes.....	3
2.1.2 Definiciones.....	4
2.1.3 Etiopatogenia.....	5
2.1.4 Epidemiología.....	6
2.1.5 Diagnóstico.....	7
2.1.6 Tratamiento.....	8
2.1.7 Biometría hemática.....	12
2.1.8 Marcadores de mortalidad e inflamación.....	17
CAPÍTULO III.....	21

3.1.- MATERIALES Y MÉTODOS	21
3.1.1.- Justificación	21
3.1.2.- Plantamiento del problema.....	22
3.1.3.- Pregunta de investigación	22
3.1.4.- Objetivos	23
3.2.- DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	23
3.2.1- Tipo de estudio:.....	23
3.2.2.- Población y muestras:	24
3.2.3.- Criterios éticos	25
3.2.4.- Análisis de datos.	25
CAPÍTULO IV	27
4.1.- RESULTADOS.....	27
a) Análisis Univariado.....	27
Sexo de los pacientes.....	29
Scores de gravedad.....	30
Contaje de eosinófilos	30
Mortalidad	32
b) Análisis Bivariado.....	32

Relación entre conteaje de eosinófilos y mortalidad.....	32
Relación entre conteaje de eosinófilos y gravedad	34
CAPÍTULO V.....	35
5.1.- DISCUSIÓN	35
CAPÍTULO VI	37
6.1.- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	37
BIBLIOGRAFÍA	38
ANEXOS	49

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Recomendaciones sobre diagnóstico y terapéutica inicial en sepsis	8
Tabla 2 Principales parámetros de la serie roja	14
Tabla 3 Principales parámetros de la serie blanca	15
Tabla 4 Variables demográficas según unidad de cuidados intensivos	28
Tabla 5 Información relacionada al comportamiento de eosinófilos en pacientes de terapia intensiva.	31
Tabla 6 Resultados en relación a presencia o ausencia de eosinopenia	33

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Algoritmo de manejo de sepsis según protocolo de Rivers.	10
Figura 2 Morfología de los eritrocitos normales.....	13
Figura 3 Estructura interna del eosinófilo.....	16
Figura 4 Imagen microscópica del eosinófilo	17
Figura 5. Diagrama de cajas y bigotes relacionando edad de los pacientes según sexo y hospital de procedencia.	28
Figura 6. Distribución de la muestra según sexo	29
Figura 7. Diagrama de cajas y bigotes relacionando scores de gravedad y hospital de procedencia.	30
Figura 8. Curva ROC del nivel de eosinófilos en sangre y mortalidad	33
Figura 9 Scores de gravedad en relación a niveles de eosinófilos en sangre a las 72 horas de estancia.	34

RESUMEN

Los niveles de eosinófilos en sangre durante estados de sepsis y choque séptico podrían resultar en adecuados marcadores de mortalidad y gravedad de la enfermedad. El objetivo de este estudio fue determinar la asociación entre el recuento de eosinófilos al ingreso y a las 72 horas, con mortalidad y gravedad en pacientes con sepsis y choque séptico en el área de cuidados intensivos de dos hospitales de Quito en el año 2020. Se trata de un estudio observacional, prospectivo de cohortes en 310 pacientes. La mediana de eosinófilos al ingreso fue de 291,16 células/mm³, y a las 72 horas fue 283,19 células/mm³, sin diferencias estadísticas. La curva ROC como predictor de mortalidad fue de 0,50 para la medición al ingreso y de 0,51 a las 72 horas. Los scores de gravedad no demostraron diferencia estadística entre pacientes eosinopénicos y no eosinopénicos a las 72 horas. La presente investigación determinó que no existe asociación entre niveles de eosinófilos con mortalidad ni gravedad, en enfermos sépticos.

Palabras clave: Eosinófilos, eosinopenia, choque séptico, sepsis, mortalidad.

ABSTRACT

Eosophil levels in the blood during states of sepsis and septic shock could result in adequate markers of mortality and severity of the disease. The objective of this study was to determine the association between the eosinophil count at admission and at 72 hours, with mortality and severity in patients with sepsis and septic shock in the intensive care area of two hospitals in Quito in 2020. It involves from an observational, prospective cohort study in 310 patients. Median eosinophils at admission was 291.16 cells / mm³, and at 72 hours it was 283.19 cells / mm³, without statistical differences. The ROC curve as a predictor of mortality was 0.50 at admission and 0.51 at 72 hours. Severity scores showed no statistical difference between eosinopenic and non-eosinopenic patients at 72 hours. The present investigation determined that there is no association between eosinophil levels with mortality or severity in septic patients.

Key words: Eosinophils, eosinopenia, septic shock, sepsis, mortality.

CAPÍTULO I

1.1.- INTRODUCCIÓN

A nivel mundial la sepsis a suscitado un amplio marco de investigación, con gran impacto en la morbilidad y mortalidad con elevados costes derivados de su atención y manejo (Torio & Andrews, 2013) (Levy, Evans, & Rhodes, 2018). Las implicaciones de la sepsis a nivel mundial denotan una magnitud importante, al punto de ser considerado un problema de salud pública. Estados Unidos registra entre sus causas de mortalidad, a la sepsis y al choque séptico como las principales etiologías, significando costes de atención que sobrepasan los veinte billones de dolares anuales (Henson, 2009)(Torio & Moore, 2016).

Un estudio realizado en el Hospital Carlos Andrade sobre el perfil de la sepsis desde el 2011 hasta el 2016 encontró una tasa de mortalidad de 42.4 % (Ramos et al., 2018). Siendo probable que estas cifras se asemejen a la epidemiología en otras unidades a nivel nacional. La realidad, sin embargo, denota un vacío de información sobre el comportamiento de este fenómenos mórbido en nuestro país. En nuestro medio, la mortalidad asciende al 40 % (Ramos, Cevallos, & Herdoíza, 2018). Es así que se han establecido multiples estrategias con el objetivo de favorecer el pronóstico y la supervivencia.

En la práctica médica habitual, el hemograma o biometría hemática es un estudio imprescindible y de gran valor en la aproximación diagnóstica de un sinnúmero de enfermedades o condiciones patológicas. La utilidad de esta prueba adquiere relevancia en base a la adecuada interpretación de sus múltiples parámetros (Melo Valls & Murciano Carrillo, 2016). En esencia, la evaluación de las líneas celulares y la coagulación son la gran fortaleza de esta investigación laboratorial.

Se ha investigado, la capacidad del conteo de eosinófilos para el diagnóstico de sepsis, informando una adecuada especificidad cuando existe presencia de eosinopenia; en niveles por debajo de 40 células/mm³. (Gil, Magy, Mauny, & Dupond, 2003). Diferenciar adecuadamente entre pacientes infectados y no infectados en muchas ocasiones puede resultar un reto diagnóstico. En este sentido, con objetivo de contar con un marcador que permita objetivar la presencia o ausencia de infección se ha investigado la eosinopenia con resultados alentadores, describiéndose una moderada capacidad para diferenciar entre respuesta inflamatoria e infección (Abidi et al., 2008).

Basados en la sexta edición de las normas APA se ha redactado el presente trabajo en seis capítulos. Los datos se obtuvieron del registro electrónico AS400 en el Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social y en el registro similar para el Hospital Eugenio Espejo. En el primero capítulo se realiza una introducción acerca del estado actual de la patología y medios diagnósticos involucrados en esta tesis.

En el segundo capítulo se ha detallado una revisión profunda y pertinente sobre la sepsis y el choque séptico, tanto a nivel nacional como internacional, abarcando además las herramientas diagnósticas actuales, enfocándose en los marcadores de respuesta inflamatoria y su potencial predictor de muerte.

El tercer capítulo describe los materiales y métodos utilizados, mediante los cuales se consiguieron los datos. También se describen las estrategias de análisis estadístico al que se sometieron los datos.

Los resultados se han incorporado en el cuarto capítulo, mientras que, en el quinto capítulo se ha estructurado la discusión de los datos, contrastando con el conocimiento actual a la luz de la última evidencia. Finalmente, el sexto capítulo se compone de las

conclusiones y recomendaciones obtenidas y enfocadas en relación a los objetivos programados.

Establecidos estos antecedentes se planteó como problema de investigación la importante repercusión de los estados sépticos a nivel mundial y nacional, reflejándose en los costes de manejo y estancia hospitalaria y su relación con los marcadores de inflamación, en virtud de su oportuno abordaje.

Los objetivos de esta tesis fueron establecer si los niveles de eosinófilos en sangre son adecuados marcadores de mortalidad y severidad en pacientes con sepsis y choque séptico en dos unidades de Quito – Ecuador.

CAPÍTULO II

2.1.- MARCO TEÓRICO

Los aspectos conceptuales y revisión del estado de arte pertinente al tema incluye datos involucrados con las clasificaciones actuales, epidemiología mundial y local, estrategias terapéuticas modernas y medidas diagnósticas respaldadas por evidencia. Los datos previamente citados se describen en el siguiente marco teórico.

2.1.1 Antecedentes

Los eventos sépticos son estados mórbidos cuya presencia acompaña a la humanidad desde el inicio de su existencia. A pesar de aquello no es hasta las descripciones de Hipócrates que se tienen datos mejor entendidos, expresando tal condición con términos relacionados a descomposición o infección (Majno, 1991) y

precisamente la palabra sepsis se deriva del griego descomposición (Gyawali, Ramakrishna, & Dhamoon, 2019). A pesar de resultar en una patología muy frecuente y determinante de resultados adversos a lo largo de la historia, particularmente en la era preantibiótica (Durand, Raoult, & Dubourg, 2019) no es sino hasta finales del siglo veinte cuando la sociedades científicas deciden establecer criterios y elaborar definiciones que permitan establecer un lenguaje global (ACCP, 1992).

Surge así la primera definición bajo el término Sepsis-1 que tuvo como objetivo dilucidar entre los múltiples términos utilizado hasta esa fecha, destacando infección, sepsis, septicemia y bacteremia. La dirección científica de estos trabajos científicos estuvo a cargo del doctor Roger Bone (Carillo & Carvajal, 2004). Los siguientes años significarían debates y controversias que derivarían en dos consensos más. EL SEPSIS 2 llevado a cabo en el 2001 y finalmente, en 2016, el SEPSIS 3, de uso vigente.

2.1.2 Definiciones

A partir del SEPSIS 1 se estableció la RIS (respuesta inflamatoria sistémica) como fundamento diagnóstico de la sepsis. Se requerían dos o más de los siguientes hallazgos para establecer la presencia de esta entidad: (1) temperatura por encima de 38 grados o por debajo de 36 grados, (2) frecuencia cardiaca mayor de 90 latidos por minuto, (3) frecuencia cardiaca sobre 20 respiraciones por minuto, (4) leucocitosis o leucopenia (Alvarado, 2014). Las definiciones establecidas fueron las siguientes (Neira & Málaga, 2016):

Sepsis: respuesta inflamatoria sistémica derivada o causada por un proceso infeccioso.

Sepsis grave: Se trata de la asociación de sepsis más disfunción de algún órgano.

Choque séptico: En el contexto de sepsis, se refiere a la hipotensión persistente sin otra causa que la explique.

Continuando con el desarrollo cronológico de las definiciones consensuadas, el SEPSIS 2 aportaría con más parámetros diagnósticos, adicionando algunos datos referentes a hemodinamia, inflamación y perfusión tisular. No obstante de aquello, los conceptos elaborados por el grupo de trabajo del Sepsis 1 no se modificaron (Levy et al., 2003).

Cambios importantes surgieron a partir del Sepsis 3. Las definiciones en base a este consenso se establecerían de la siguiente forma (Singer, 2016):

Sepsis: respuesta disregulada del huesped que genera disfunción orgánica con potencial de mortalidad y resulta secundaria a un proceo infeccioso.

Disfunción multiorgánica: 2 o más puntos del score de daño secuencial orgánico (SOFA).

Sospecha de infección: Se basa en el quick Sofa (qSOFA) el cual incluye solo parámetros clínicos (frecuencia respiratoria mayor o igual a 22 rpm, alteración del sensorio, presión arterial sistólica menor o igual a 100 mm Hg). La intención de este parámetro es fomentar el diagnóstico precoz en salas de hospitalización y su posible derivación a una unidad de cuidados críticos.

Choque séptico: estado de hipotensión (TAM menor a 65 mm Hg) con elevación de lactato sérico mayor a 2 mmol/l y necesidad de soporte vasopresor.

Se elimina de las definiciones el término sepsis grave.

2.1.3 Etiopatogenia

La etiopatogenia de la sepsis se fundamental en la respuesta inmune generada a partir de la presencia de una agente infeccioso (Gyawali et al., 2019). La respuesta inmune innata será disparada por la presencia de microorganismos o sus componentes los mismos

que serán fijados por receptores especializados localizados en múltiples células de respuesta y que se conocen como Toll Like Receptor (TLR) siendo más de diez los reconocidos a la fecha (Vidya et al., 2018).

Tras este reconocimiento se permitirá la activación de factores intracelulares que generarán la activación de genes destinados a desencadenar la respuesta inflamatoria. Entre estos destaca el factor nuclear Kappa Beta (FNkB) (Stearns-Kurosawa, 2011) que será el factor decisivo en la síntesis de mediadores de inflamación. Las implicaciones de la producción y liberación de citoquinas será evidente a nivel endotelial, coagulación y respuesta inflamatoria (Carillo & Carvajal, 2004).

El endotelio no solo reviste las estructuras vasculares, conduce una serie de funciones fundamentales vinculadas con la coagulación, la regulación del flujo sanguíneo y la adhesión celular mediante la expresión de moléculas especializadas para este fin (Gomez, Rugeles, & Jaimes, 2015). Concomitantemente el estado inflamatorio determina la disregulación del equilibrio procoagulante-anticoagulante que perfila la probabilidad de complicaciones orgánicas y sistémicas (Aziz, Jacob, Yang, Matsuda, & Wang, 2013).

2.1.4 Epidemiología

A pesar de los importantes avances en el entendimiento de la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento, la sepsis sigue constituyendo uno de los principales retos de salud en el mundo (Paoli, Reynolds, Sinha, Gitlin, & Crouser, 2018). Estados Unidos reporta anualmente cerca de novecientos mil casos (Rudd et al., 2020) evidenciando una tendencia hacia el incremento año tras año. El impacto sobre las tasas de mortalidad hospitalaria es tal, que el 50% de las muertes suelen deberse a procesos sépticos (Liu et al., 2014).

Evidentemente la severidad de la sepsis influirá en la mortalidad, reportándose tasas de 20% en sepsis y hasta 80% en choque séptico (Martin, 2012). Los días de estancia hospitalaria podrían pasar desde 4.5 días para los pacientes con sepsis frente a 16.5 días que podría significar la hospitalización en aquellos que desarrollaron choque séptico (Paoli et al., 2018). La mortalidad ajustada en los pacientes que no responden a líquidos y se mantienen hipotensos frente a los que no los hacen es de 50% vs 40% con diferencias estadísticas (Singer, 2016).

En un estudio epidemiológico, retrospectivo llevado a cabo en 6 años, en 2835 pacientes ingresados en terapia intensiva de una unidad en Quito, se encontró una mortalidad, para pacientes en choque séptico, del 42.4% a los 28 días y de 53.1% a los 90 días. El promedio de días de hospitalización fue de 10 días. (Ramos et al., 2018).

En el statistical brief de 2016 se ha reportado que el costo hospitalario aproximado que resulta del tratamiento y manejo de la sepsis sobrepasa los veinticuatro millones de dólares (Torio & Moore, 2016). En Ecuador no se dispone de un estudio de costos y la implicación del gasto relacionado a los pacientes sépticos.

La distribución por sexo suele demostrar un equidad entre hombres y mujeres afectos de esta entidad (Paoli et al., 2018). Las causas más frecuentes de sepsis son las alteraciones respiratorias entre las que la neumonía encabeza las estadísticas (Martin, 2012). Cuando se analiza los fallos orgánicos asociados a la sepsis se aprecia como la injuria renal aguda es la más importante (Hoste et al., 2015).

2.1.5 Diagnóstico

Similar a otras condiciones que quebrantan la salud del ser humano, el abordaje diagnóstico se fundamenta en la clínica y los datos derivados del examen físico. Las

pruebas de imagen y laboratorio resultaran en herramientas imprescindibles para fundamentar y estructurar el diagnóstico diferencial y afinar el enfoque etiológico (Vera, 2010). La intensidad principal del diagnóstico en sepsis se basa en descubrir con certeza el foco de la infección y su naturaleza, con el objetivo de establecer medidas oportunas y efectivas para paliar los efectos que de esta se deriven. En este sentido se practicarán estudios de laboratorio e imagen pertinentes. Los cultivos de sangre, orina y cualquier localización que pueda analizarse en busca de gérmenes debe ser enviada de forma temprana y en la medida de lo posible previo al inicio de la antibioticoterapia (Levy et al., 2018).

2.1.6 Tratamiento

La terapéutica destinada a restablecer el desequilibrio generado por la sepsis y el choque séptico ha evolucionado significativamente a lo largo del tiempo. En objetivo de limitar el impacto adverso de la sepsis a nivel mundial, en 2004 se publica por primera ocasión la guía de manejo, denominada Campaña de sobrevivencia de la sepsis (Dellinger et al., 2004), estableciéndose pautas diagnóstico terapéuticas que se han sometido a revisiones periódicas cada 4 años (Dellinger et al., 2013). Si bien la mayor parte de las recomendaciones a través del tiempo se han centrado en el uso oportuno de antibióticos y el control de los focos de infección (Gyawali et al., 2019) la actualidad de las recomendaciones se ha agrupado en los denominados bundles de la primera hora de manejo de sepsis, mismos que recopilan las indicaciones más relevantes en el aspecto de diagnóstico y tratamiento de la sepsis, y que deben ser completados en las 3 y 6 horas de abordaje (Lehman, 2019). La actualización vigente se ha establecido en 2019 y se resume en la siguiente tabla.

Tabla 1 Recomendaciones sobre diagnóstico y terapéutica inicial en sepsis

Bundle de la primera hora
1.- Evaluación de lactato en sangre.
2.- Toma de cultivos previo al uso de antibióticos
3.- Administrar antibióticos de amplio espectro
4.- Infundir cristaloides en dosis de 30 ml/Kg.
5.- Aplicar vasopresor.

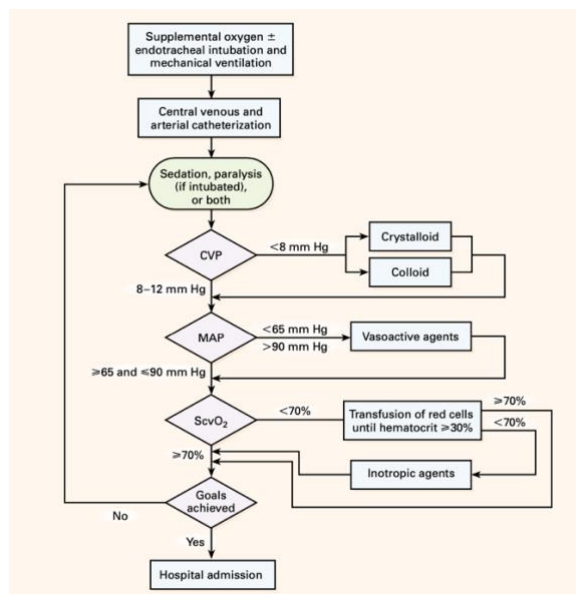
Fuente: Surviving Sepsis Campaign recommends, 2019

Elaborado por: Chiluisa R. y Castro J. (2020)

2.1.6.1 Reanimación hídrica:

A partir de los trabajos de Rivers se abre la controversia sobre la forma correcta de conducir la reanimación de los paciente en choque séptico (Rivers et al., 2001). Iniciando con un enfoque destinado a optimizar datos macrodinámicos sin mayor abordaje de la perfusión tisular pero enmarcado en lo que a la fecha se conoció como terapia dirigida por objetivos, mediante el cual se pretendía conseguir de forma escalonada ciertos parámetros en la sala de emergencia y que a la postre demostrarían un notable impacto sobre la mortalidad, con una reducción de casi 16% en las muertes reportadas entre estos grupos (Rivers et al., 2001). La siguiente imagen resume el algoritmo utilizado en este trabajo.

Figura 1. Algoritmo de manejo de sepsis según protocolo de Rivers.



* CVP: presión venosa central, MAP: presión arterial media, ScVO₂: saturación venosa central.

Fuente: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock, rivers 2001.

Elaborado por: Chiluisa R. y Castro J. (2020)

En el transcurso de los siguientes años, catorce años después de las conclusiones de Rivers, se publican tres estudios similares, el Protocolized Care for Early Septic Shock (ProCESS) from the United States (Yealy et al., 2014), Australasian Resuscitation in Sepsis Evaluation (ARISE) (Peake et al., 2014), and Protocolised Management in Sepsis (ProMISe) (Mouncey et al., 2015). Los resultados obtenidos difirieron con los publicados en 2011 (Osborn, 2017). Si bien, se han reconocido diferencias significativas en la metodología y las características de los pacientes de estos trabajos de investigación, el debate sobre la cantidad de líquidos que se debe administrar no se ha resuelto hasta la fecha, manteniendo una pugna activa entre detractores y promotores de la administración de cantidades preestablecidas de cristaloides.

Al margen de esta situación, se ha demostrado claramente que los balances hídricos positivos se asocian con mortalidad y resultados adversos a nivel pulmonar y renal, constituyéndose como parte de las recomendaciones actuales el hecho de conseguir balances cercanos a la neutralidad (Koonrangsomboon & Khwannimit, 2015).

2.1.6.2 Antibióticos en sepsis:

Claramente el descubrimiento de los antibióticos ha significado un hito histórico en la lucha de la humanidad frente a las infecciones. A pesar de aquello, los diferentes mecanismos de resistencia bacteriana han conducido al agotamiento paulatino del arsenal antibiótico del que se dispone en la actualidad (Bassetti, Peghin, & Pecori, 2016). Desde Kumar se reconoce la importancia del tiempo de administración de estos fármacos en la mortalidad, concluyéndose desde el 2006 que la aplicación antes de la primera hora de manejo permite incrementar la supervivencias de los pacientes (Kumar et al., 2006).

Solo el 50% cumple este parámetro de calidad en la administración de antibióticos. Cada hora que los pacientes en choque séptico no reciban antibióticos incrementan su mortalidad en 2% (Bloos et al., 2017). Otra investigación de Kumar arrojó otro dato de relevancia, la elección inadecuada del antibiótico se asocia con una reducción de 5 veces la probabilidad de supervivencia (Kumar et al., 2009). Finalmente se destaca que la estrategia de descalamiento antibiótico se ha demostrado como segura y aporta beneficios sobre la supervivencia de los pacientes sépticos (Martínez, Plata-Menchaca, Ruiz-Rodríguez, & Ferrer, 2020).

Vasopresores en sepsis

La vasoplejia presente durante la sepsis y en especial durante el choque séptico obliga a la instauración inmediata de soporte vasoactivo. El retraso mayor a 20 horas es un marcador independiente de fallo orgánico (Black et al., 2020). Evidentemente, no contrarrestar la vasodilatación de manera oportuna determinará menor supervivencia y mayores complicaciones (Beck et al., 2014). La norepinefrina se ha perfilado como el medicamento de elección, demostrando superioridad sobre otros fármacos evaluados (Backer, 2010).

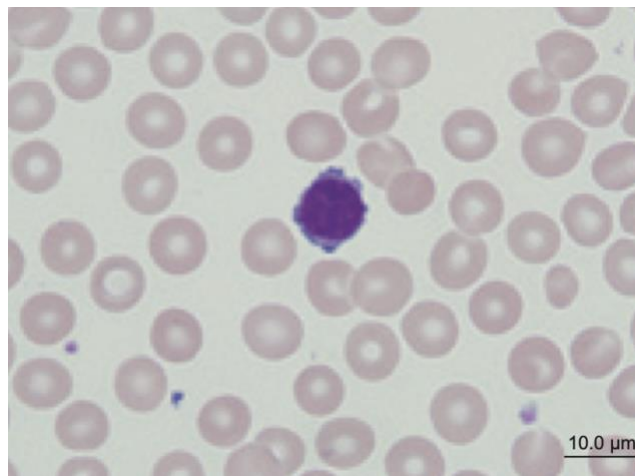
2.1.7 Biometría hemática

El hemograma o biometría hemática es un estudio de laboratorio de gran utilidad en el diagnóstico de múltiples patologías. Este estudio evalúa tres tipos de cuerpos o líneas sanguíneas: leucocitos, eritrocitos y plaquetas. Todos en conjunto se conocen como elementos figurados (González, 2011).

Serie roja: eritrocitos

Son estructuras sin núcleo que constituyen casi el 45% del volumen sanguíneo (figura 2). Los eritrocitos tienen una vida media de 120 días y su forma más joven, capaz de ser observada en un estudio regular de sangre periférica, es el reticulocito (Campuzano Maya, 2008). El hematocrito se refiere al volumen de eritrocitos en relación al plasma. La porción proteica del eritrocito se denomina hemoglobina y es la parte encargada del transporte de oxígeno. Tanto la hemoglobina como el hematocrito varían entre según el sexo, la edad y la ubicación geográfica (González, 2011).

Figura 2. Morfología de los eritrocitos normales



Fuente: Campuzano Maya, G. (2008). Utilidad del extendido de sangre periférica: los eritrocitos. *Med. Lab*, (5), 511–531.

Elaborado por: Chiluisa R. y Castro J. (2020)

El hemograma suele integrar índices eritrocitarios que expresan el volumen celular y la concentración media de hemoglobina a partir de los cuales se suele clasificar la condición del paciente en normocíticos, microcíticos y macrocíticos para el primer índice y en normocrómicos, hipocrómicos e hiperocrómicos para el segundo. La forma anormal de los eritrocitos también puede evaluarse a través del hemograma, siendo dos los tipos de cambios morfológicos posibles: cambios por pérdida de la forma (poiquilocitosis) y variaciones en el tamaño en una misma muestra (anisocitosis) (Campuzano Maya, 2008).

En la práctica clínica, la anemia es uno de los trastornos más frecuentes, y refleja una disminución de eritrocitos o la alteración de funcionalidad, reflejado en la alteración del transporte de oxígeno. Las características de la anemia y su probable etiología pueden ser predichos en base a los índices previamente descritos. (Aixalá & Basack, 2012). El exceso o incremento del valor de eritrocitos conocido como policitemia, es otro diagnóstico al que se puede acceder mediante el hemograma. El diagnóstico diferencial

en este caso suele requerir ampliación de estudios sobre diversas patologías adicionales dado que, la policitemia suele ser la manifestación de una enfermedad más que una patología en si misma (Pérez López & Ramón Mitat, 2016) .

En el siguiente cuadro se resumen los valores normales de la serie roja (López, 2016):

Tabla 2. Principales parámetros de la serie roja

Parámetros	Hombre	Mujer
Hemoglobina	13-14,5 g/dL	12-14 g/dL
Hematocrito	43 %	41%
Volumen corpuscular medio (VCM)	88 Fl	90 Fl
Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM)	34 %	34%

Fuente: La biometría hemática, López Santiago, 2019

Elaborado por: Chiluisa R. y Castro J. (2020)

Plaquetas

Son fragmentos sin nucleo cuyo valor normal varía entre 150 y 450 mil células por mm³, su principal función se centra en ser el escenario sobre el cual ocurren todos los procesos de coagulación (Nava-lópez, 2014). Las alteraciones de esta serie pueden ser tanto numéricas como funcionales implicando el riesgo de sangrado o trombosis según su distribución hacia el rango alto o bajo de sus límites de referencia (Lozano, Navarro-Núñez, Martínez, & Rivera, 2008).

Serie blanca, glóbulos blancos

La línea blanca o leucocitos, son células nucleadas que hacen referencia al tipo celular centrado en la defensa y la inmunidad (López, 2016). Si bien, la metodología de interpretación puede variar, el recuento celular suele ser la principal aproximación y en base a la cual se comprenden gran parte de trastornos hemáticos, encasillando las probabilidades en grupos por exceso o deficiencia. En este sentido la asociación del cuadro clínico con el comportamiento celular resulta relevante para alcanzar aciertos diagnósticos (Dávila-serapio, 2012) .

Los leucocitos se dividen en granulocitos y no granulocitos (Dávila-serapio, 2012). Los primeros incluyen a los neutrófilos, eosinófilos y basófilos mientras que en el segundo grupo encontramos a los monocitos y linfocitos.

Tabla 3. Principales parámetros de la serie blanca

Parámetros	células/milímetro cúbico	Porcentaje
Leucocitos	5000 a 11000	
Neutrófilos	1800 a 7200	54 a 62
Eosinófilos	0 a 700	1 a 3
Basófilos	0 a 150	0 a 1
Linfocitos	1500 a 400	3 a 7
Monocitos	200 a 900	3 a 7

Fuente: Dávila-serapio, M. M. C. F. (2012). *Utilidad de la biometría hemática en la práctica clínica. Leucocitos.* 66(1), 38–46.

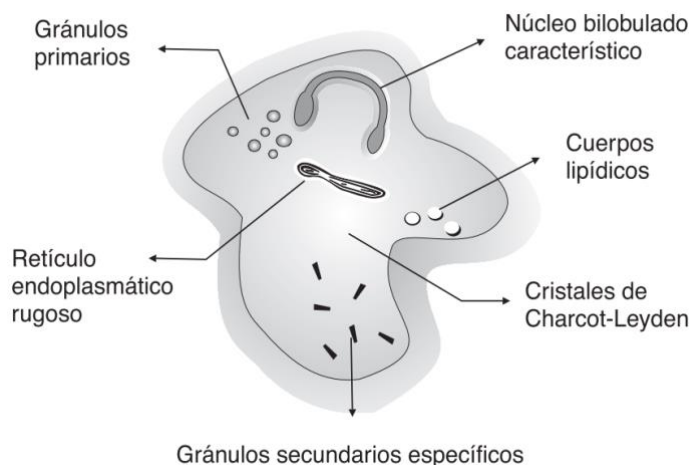
Elaborado por: Chiluisa R. y Castro J. (2020)

Eosinófilos

El eosinófilo es un granulocito de 10-15 nanómetros, bilobulado (Figura 4) (Brito, 2003). De entre todos los granulocitos, suele significar un 3 a 6 % (Fabiola Brito Galeana et al., 2003), representando unas 400 a 500 células por microlitro (Ramirez et al., 2018). Constituyen en una de las principales células productoras de leucotrienos, factor activador de plaquetas y citocinas, teniendo suma importancia el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina 5.

En relación a su constitución morfológica, los eosinófilos están estructurados por tres tipos de gránulos: primarios, secundarios y pequeños. Varios de estas organelas se vinculan con la respuesta alérgica e inflatoria que gobierna la naturaleza de estas células (Figura 3)

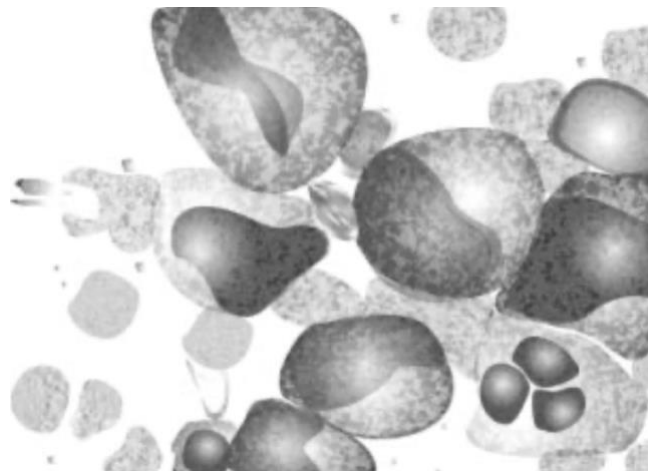
Figura 3. Estructura interna del eosinófilo.



Fuente: Brito, F. (2003). Eosinófilos: revisión de la literatura. *Medigraphic*, 12

Elaborado por: Chiluisa R. y Castro J. (2020)

Figura 4. Imagen microscópica del eosinófilo



Fuente: Brito, F. (2003). Eosinófilos: revisión de la literatura. *Medigraphic*, 12

Elaborado por: Chiluisa R. y Castro J. (2020)

Origen y distribución de los eosinófilos

La génesis de estas células yace en la médula ósea en donde se requiere aproximadamente una semana para completar su formación. La vida media en sangre periférica llega hasta 18 horas para culminar luego en los tejidos de forma sostenida durante 5 días más. Su distribución se realizará preferentemente en tejidos de barrera del ser humano como son las mucosas respiratorias, gastrointestinales y urinarias así como la piel (F, J, & Sonia de Arriba, 2010).

2.1.8 Marcadores de mortalidad e inflamación

Un biomarcador se define como una molécula o sustancia obtenida a partir de una muestra biológica y cuyos valores sugieren un estado de normalidad o patología (León & Loza, 2014). Existen más de 100 biomarcadores que pudieran resultar útiles al estadificar la gravedad del paciente séptico (Aziz et al., 2013). Cabe indicar que ningún marcador ha

demostrado por si solo ser infalible o perfecto, lo cual ha incitado a la posibilidad de construir perfiles o combinación de marcadores para conseguir un mejor rendimiento diagnóstico (León & Loza, 2014).

Con mucho, la procalcitonina y la proteína C reactiva son los más utilizados e investigados. En este sentido, la procalcitonina se ha estudiado como marcador para decidir si la terapia antibiótica puede ser descontinuada con seguridad (Bouadma et al., 2010). La proteína C reactiva también ha demostrado capacidad en relación a expresar estados inflamatorios así como aportes en el ejercicio de diferenciar entre infecciones bacterianas y virales. No obstante de aquello su rendimiento es algo menor que la procalcitonina (Julián-Jiménez, Candel, & González-Del Castillo, 2017).

Cada uno de estos marcadores tiene establecidas condiciones a favor y en contra, que necesariamente deberán ser tomadas en cuenta por el médico que atiende este tipo de patologías para no sobrevalorar o malinterpretar los resultados o distanciarlos del contexto clínico. El mejor biomarcador en definitiva será aquel que demuestre facilidad de medición y bajo coste, asociado a un alto rendimiento diagnóstico, situación que al momento no cumple ningún marcador.

El lactato sérico forma parte en la actualidad de los criterios diagnósticos de choque séptico y se constituye en un marcador bioquímico de perfusión tisular demostrando, además, asociación con pronóstico y mortalidad (Bou Chebl et al., 2017).

Las interleucinas y factor de necrosis tumoral poseen una vida media corta que podría resultar útil en la evaluación precoz de estados inflamatorios, no obstante de aquello, se ha evidenciado una capacidad predictiva baja en pacientes sépticos (Julián-Jiménez et al., 2017).

Eosinófilos como marcadores de inflamación y sepsis

La relación entre choque séptico y las diferentes líneas celulares ha significado un marco de investigación por muchos años, siendo los neutrófilos y el conteo general de leucocitos los más utilizados. La eosinopenia ha sido descrito desde la antigüedad como un marcador de infección, su difusión en la práctica clínica es escasa (López de Toro Martín Consuegra et al., 2010a).

Los fenómenos fisiopatológicos que explican la caída en los valores de eosinófilos durante un episodio séptico no se han podido dilucidar con claridad, sin embargo se considera que este patrón de descenso cuantitativo de podría estar implicado en la interacción como diferentes mediadores de inflamación, particularmente citocinas, entre las que se destaca el factor de necrosis tumoral y varios marcadores de fase aguda (Sanchez, Cuenca, & Guerra, 2017).

Tanto los excesos como las carencias expresadas en los componentes de la línea blanca se utilizan como indicadores de alteración de la homeostasis. La eosinofilia, por ejemplo, acompaña de forma característica a los procesos alérgicos agudos y crónicos así como las infecciones de origen parasitario (Lozano et al., 2008). Por su parte la eosinopenia ha despertado el interés de muchos investigadores al alertar sobre su posible asociación con infecciones, pronóstico y mortalidad en pacientes sépticos (Tinoco-Sánchez, Suárez-Cuenca, & Rubio-Guerra, 2017).

La definición de eosinopenia es variable según los estudios realizados. Hay ciertos autores que han establecidos umbrales tan bajos como 10 células/mm³ (López de Toro Martín Consuegra et al., 2010a), o más altos como de 150 células/mm³ (Swaminathan, Velayutham, & Sundar, 2019). Otras investigaciones han delimitado el mínimo de eosinófilos en 50 células por mm³ (Abidi et al., 2008). La amplia variabilidad denota la

falta de consenso general y en definitiva la gran heterogeneidad entre las investigaciones publicadas.

La forma en que el comportamiento de los eosinófilos en sangre se ha utilizado en la práctica clínica varía según las investigaciones. Para algunos investigadores podría resultar útiles en la campo diagnóstico de infecciones y en la intención de diferenciar la etiología que envuelve al proceso. Gil sostiene que la presencia de eosinopenia por debajo de 40 células/mm³ logra discernir adecuadamente entre paciente afectados por bacterias frente a otros gérmenes. (Gil et al., 2003). El área bajo la curva para discriminar entre pacientes infectados es de 0.72 (Zahar et al., 2011).

Un estudio en pacientes quirúrgicos con peritonitis demostró que los niveles de eosinófilos podían discernir adecuadamente entre paciente que sobrevivieron y los que no (Swaminathan et al., 2019). Este dato estadístico no es concuyente en todos los estudios, siendo variable según la investigación publicada. El estudio egipcio de 2018 no determinó asociación con mortalidad (Salem, Ali, & Hazem, 2018). Al asociar eosinopenia con bacteremia persistente se encontró mejor capacidad predictiva de mortalidad. Durante los primeros siete días puede ser una herramienta util en la predicción de mortalidad de pacientes en estado crítico, con un riesgo relativo de 1.8 que se incrementa en el transcurso de los días, mejorando su capacidad predictiva de muerte para el séptimo día (Zahar et al., 2011).

En cuanto a la evaluación de la severidad, se ha reportado el impacto de la eosinopenia en los pacientes con exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, encontrando fuerte asociación con mortalidad (Holland, Alkhalil, Chandromouli, Janjua, & Babores, 2010). A partir de los datos de Tinoco se concluye que la resolución de la eosinopenia se asocia con reducción concomitante del score SOFA (Tinoco-Sánchez et al., 2017).

La evidencia disponible, sin embargo, es escasa limitando la capacidad de generalizar resultados o tomar decisiones basada en este biomarcador. Se requieren estudios con mejor rigor metodológico que permitan entender el comportamiento y aplicación de este marcador en la practica clínica.

CAPÍTULO III

3.1.- MATERIALES Y MÉTODOS

3.1.1.- Justificación

En relación a la pertinencia de esta investigación, destacamos en primer lugar la alta frecuencia de presentación de eventos sépticos en las unidades de cuidados críticos de nuestro país y su implicación en mortalidad y morbilidad, denotando el esfuerzo de ofrecer información que pueda aportar en el pronóstico y desenlace de esta condición nosológica. En curso de las enfermedades graves, la sepsis se perfila como la causa más importante de morbilidad y mortalidad (Merino-garcı et al., 2017) (Sánchez et al., 2017) (Park, Chun, Choi, & Choi, 2012).

La aparición de marcadores pronósticos de severidad accesibles y coste efectivos podrían resultar relevantes en la evaluación inicial de este tipo de pacientes. Es por esto, que resulta pertinente evaluar la capacidad diagnóstica de los eosinófilos, dada su facilidad de obtención y bajo coste. Tal capacidad, ha sido propuesta como marcador pronostico de severidad relacionado con el estado inflamatorio. (Sanchez et al., 2017) (López de Toro Martín Consuegra et al., 2010a).

Por otra parte, más allá de resultar en una herramienta evaluadora de la gravedad y el nivel de inflamación, también ha revelado su capacidad para predecir mortalidad (Abidi et al., 2008). No obstante, existe un vacío del conocimiento en nuestro medio, estableciendo una necesidad de llenar este requerimiento científico con información pertinente. La factibilidad del proyecto se centra en el bajo costo y en la capacidad de cumplir los horarios proyectados de manera fácil y ágil. La fuente de información y los registros de cada paciente se encuentran a disposición de los investigadores y se cuenta con el apoyo de las unidades involucradas.

La utilidad de los datos que se obtengan de esta investigación, pretenden discernir sobre la posibilidad de incluir, entre las estrategias de evaluación y manejo de pacientes sépticos, la aplicación de un marcador de amplia disponibilidad.

3.1.2.- Plantamiento del problema

Tratándose de una patología de gran prevalencia y con alto impacto sanitario, Con una mortalidad que puede sobrepasar el 50% según las series evaluadas (Zhou et al., 2014) (Langer & Piadena, 1995) (Mayr, Yende, & Angus, 2014) es de suma importancia contar con medios para evaluarla y estadificar la sepsis y el choque séptico en plan de generar medidas terapéuticas efectivas y oportunas. Se requieren probar nuevos sistemas que resulten útiles en la práctica diaria en terapia intensiva con aplicabilidad en el medio local. La falta de información del comportamiento de nuestros pacientes en cuanto a pruebas diagnósticas y predictoras de mortalidad en el contexto de la sepsis genera un vacío de conocimiento que debe ser resuelto.

3.1.3.- Pregunta de investigación

¿El recuento de eosinófilos en las primeras 72 horas de hospitalización en la unidad de cuidados intensivos en pacientes con sepsis y choque séptico se asocia con severidad y mortalidad?

3.1.4.- Objetivos

a) Objetivo General:

Determinar la asociación entre el recuento de eosinófilos al ingreso y a las 72 horas, con mortalidad y gravedad en los pacientes con sepsis y choque séptico en el área de cuidados intensivos de dos hospitales de Quito en el año 2020.

b) Objetivos Específicos:

1.- Describir las características demográficas de los pacientes con sepsis y choque séptico y establecer diferencias en scores de gravedad y mortalidad.

2.- Identificar si existe un nivel de eosinófilos en sangre que se asocia con mortalidad.

3.- Comparar la gravedad de los pacientes a las 72 horas de estancia en terapia intensiva y los niveles de eosinófilos en sangre.

3.2.- DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

3.2.1- Tipo de estudio:

Observacional, prospectivo de cohortes.

3.2.2.- Población y muestras:

La población de interés correspondió a adultos hombres y mujeres, mayores de 18 años que presentaron al ingreso, criterios definidos por el tercer consenso internacional para sepsis y choque séptico, en el Hospital Carlos Andrade Marín, institución que cuenta con una prevalencia de 1375 pacientes por año y en el Hospital Eugenio Espejo de la Ciudad de Quito, en el cual la prevalencia es de 300 pacientes. Período febrero a junio de 2020.

Para un universo de 1675 pacientes, con un nivel de confianza del 95%, precisión del 5%, para una mortalidad esperada de 45%. Asumiendo 0% para la proporción estimada de pérdidas. La muestra calculada fue de 310 pacientes.

$$n = \frac{N \times Z_{\alpha}^2 \times p \times q}{d^2 \times (N-1) + Z_{\alpha}^2 \times p \times q}$$

donde

- N = total de la población
- $Z_{\alpha}^2 = 1,96^2$ (si la seguridad es del 95%)
- p = proporción esperada (en este caso, 5% = 0,05)
- q = 1 - p (en este caso, 1 - 0,05 = 0,95)
- d = precisión (en este caso deseamos un 3%)

Criterios de inclusión:

- Hombres y mujeres mayores de 18 años.

- Cumplimiento de criterios definidos por el tercer consenso internacional para sepsis y choque séptico (SEPSIS III)

Criterios de Exclusión:

- Pacientes en quienes la expectativa de supervivencia sea menor a 48 horas.
- Patología oncológica hemática.
- Asma bronquial.
- Alteraciones atópicas conocidas.
- Infección parasitaria.
- Trauma multisistémico.
- Infección por virus de inmunodeficiencia humana.
- Pacientes en plan de adecuación de esfuerzo terapéutico.

3.2.3.- Criterios éticos:

La recolección de datos se realizó se intervención alguna sobre las medidas diagnósticas y terapéuticas de los pacientes evaluados. Tampoco se procesaron ni se solicitaron muestras biológicas adicionales a las que la práctica diaria habitual indicó. En este sentido se respetaron los principios de bioética en todo momento. La ejecución del estudio no generó ningún riesgo en la evolución de los pacientes, adicional al generado por la patología determinante de su ingreso. El acceso y análisis de la información fue de uso exclusivo de los investigadores. No se utilizaron nombres de pacientes ni número de cédula. A cada paciente se le asignó un número de registro.

3.2.4.- Análisis de datos.

a) Procedimientos de recolección de información

Tanto el Hospital Carlos Andrade Marín como el Hospital Eugenio Espejo cuentan con sistema de registro informático de resultados de estudios de laboratorio a partir del cual se obtuvo la cuantificación de eosinófilos.

Los datos estipulados se registraron en un formulario de llenado manual (ANEXO 1) que incluyó información demográfica, score SOFA, así como el valor total y porcentual de eosinófilos en sangre. A las 24 horas se calculó el score APACHE II. Cumplidas 72 horas se recalculó el score SOFA y APACHE II además de una nueva cuantificación de eosinófilos en sangre. Finalmente se registró la condición vital al alta de la terapia intensiva.

b) Análisis de datos

Todos los datos obtenidos fueron ingresados a una base de datos en el paquete estadístico SPSS versión 24.

b.1) Análisis univariar:

Este estudio contó como variables cualitativas a la mortalidad, choque séptico y sepsis mismas que se analizarán con frecuencias relativas, absolutas y porcentajes. La descripción gráfica se realizará con diagrama de barras.

Las variables cuantitativas propuestas fueron los scores SOFA y APACHE II, la edad y el recuento de eosinófilos. Los resultados se describirán con medias y medianas. Cada variable se sometió a pruebas de normalidad mediante test de Kolmogorov Smirnov.

b.2) Análisis bivariar:

En base a los estudios previamente publicados se analizó la asociación con mortalidad entre aquellos pacientes que presentaron más de 50 eosinófilos en sangre frente a los que presentaron menos o igual de 50 células en relación a su condición de egreso. La prueba utilizada fue de chi cuadrado o test exacto de Fisher según necesidad. La asociación de riesgo se estableció mediante riesgo relativo. La capacidad de predicción de muerte mediante niveles de eosinófilos se analizó mediante curva ROC. La significación estadística se catalogó con un valor de error alfa de 0.05.

CAPÍTULO IV

4.1.- RESULTADOS

El presente estudio incluyó 310 pacientes, los cuales provinieron de dos instituciones de atención de paciente críticos en Quito. El Hospital Carlos Andrade Marín aportó con 154 pacientes mientras que el Hospital Eugenio Espejo lo hizo con 156 pacientes. Los resultados se exponen en relación al análisis univariado y bivariado planificado.

a) Análisis Univariado

Edad expresada en años cumplidos

La prueba de Kolmogorov Smirnov demostró un valor de 0.55 en relación a distribución normal de esta variable. El promedio de edad fue de 54 años con un desvío estandar de 16,3 años. No se encontró diferencias estadísticas en cuanto a edad según sexo de los pacientes ni hospital de procedencia (Figura 1). En la tabla 1 se agrupan los principales resultados según hospital de procedencia.

Tabla 4. Variables demográficas según unidad de cuidados intensivos

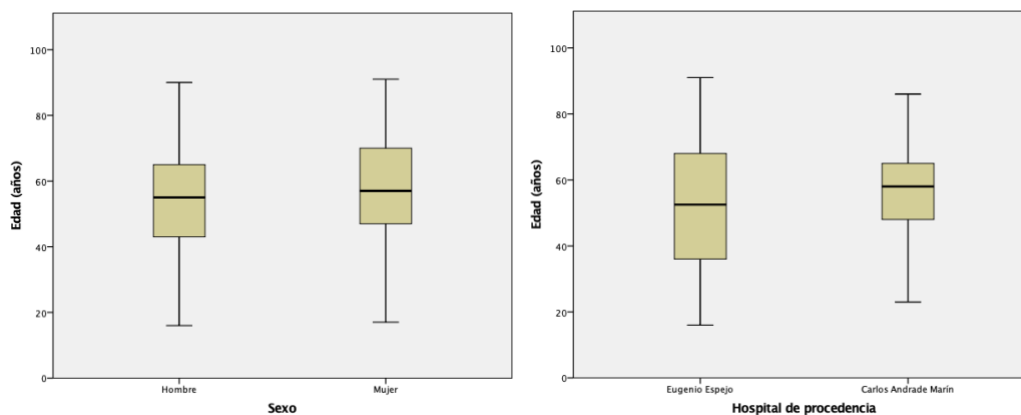
	Hospital Eugenio Espejo (n=156)	Hospital Carlos Andrade Marín (n=154)	<i>P</i>
Variables demográficas			
Edad*	52,5 (36–68)	58 (48–65)	0.017
Sexo H/M, (%)	96 (61,5)/60 (38,5)	113 (73.4)/41(26.6)	0.026
SOFA *	9 (6.25–12)	6 (4–10)	0.000
APACHEII*	18 (16-24)	15 (10–20,25)	0.000

*La medida de tendencia central utilizada es la mediana. Entre paréntesis se expresa el rango intercuartílico.

Fuente: Terapia Intensiva Hospital Carlos Andrade Marín y Eugenio Espejo.

Elaborado por: Chiluisa R. y Castro J. (2020)

Figura 5. Diagrama de cajas y bigotes relacionando edad de los pacientes según sexo y hospital de procedencia.



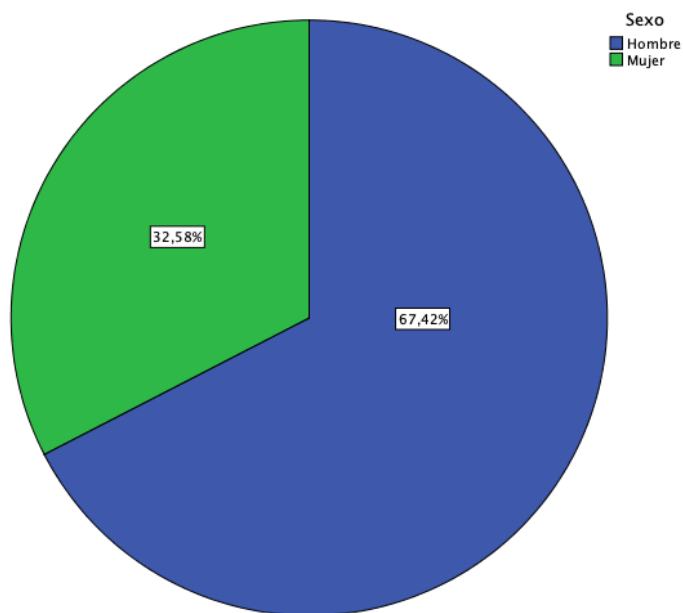
Fuente: Terapia Intensiva Hospital Carlos Andrade Marín y Eugenio Espejo.

Elaborado por: Chiluisa R. y Castro J. (2020)

Sexo de los pacientes

En la muestra global el 67,4% correspondió al sexo masculino y 32,6% al femenino (Figura 2). En relación a la distribución por hospitales el porcentaje de hombres fue de 61,5% y mujeres 38,5% para el hospital Eugenio Espejo mientras en el Hospital Carlos Andrade Marín fue de 73,4 % y 26,6% respectivamente (Tabla 1).

Figura 6. Distribución de la muestra según sexo



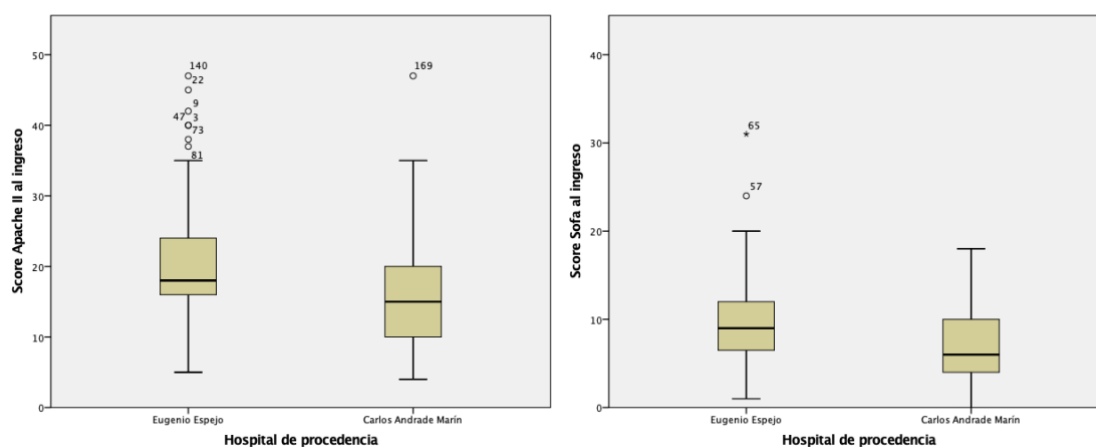
Fuente: Terapia Intensiva Hospital Carlos Andrade Marín y Eugenio Espejo.

Elaborado por: Chiluisa R. y Castro J. (2020).

Scores de gravedad

Los scores de gravedad utilizados fueron el acute acute physiology and chronic health evaluation (APACHE II) y la evaluación de fallo orgánico secuencial (SOFA). Los datos obtenidos demostraron no tener una distribución normal. En este sentido, la mediana de APACHE y SOFA fue de 18 (RIC: 12,7-22) y 8 (RIC: 5-11). El Hospital Eugenio Espejo presentó pacientes con scores de gravedad más altos con diferencia estadística (Figura 3).

Figura 7. Diagrama de cajas y bigotes relacionando scores de gravedad y hospital de procedencia.



Los números por fuera de los intervalos de confianza representan casos atípicos.

Fuente: Terapia Intensiva Hospital Carlos Andrade Marín y Eugenio Espejo.

Elaborado por: Chiluisa R. y Castro J. (2020)

Contaje de eosinófilos

La media de eosinófilos en sangre al ingreso fue de 291,16 células/mm³, mientras que a las 72 horas fue 283,19 células/mm³, sin diferencia estadísticamente significativa. En rango de eosinopenia, catalogada como menor o igual a 50 células se encontraron 53

pacientes, equivalentes a 17,1 % en la muestra inicial, mientras que, a las 72 horas el porcentaje bajó a un 14,2%. En un 5% de la muestra se pudo observar persistencia de la eosinopenia a las 72 horas, mientras que el 8% de los pacientes desarrollaron eosinopenia a las 72 horas (Tabla 2).

Tabla 5 Información relacionada al comportamiento de eosinófilos en pacientes de terapia intensiva.

	Ingreso	72 horas	<i>P</i> valor
Contaje de eosinófilos en sangre	291,16	283.19	0,732
Eosinófilas en sangre menor a 50 células/mm ³ (%)	53 (17,1)	44 (14,2)	0,000
Persistencia de eosinopenia a las 72 horas (%)		18 (5,8)	
Desarrollo de eosinopenia a las 72 horas (%)		26 (8,4)	

*La medida de tendencia central utilizada es la mediana. Entre paréntesis se expresa el rango intercuartílico.

Fuente: Terapia Intensiva Hospital Carlos Andrade Marín y Eugenio Espejo.

Elaborado por: Chiluisa R. y Castro J. (2020)

Mortalidad

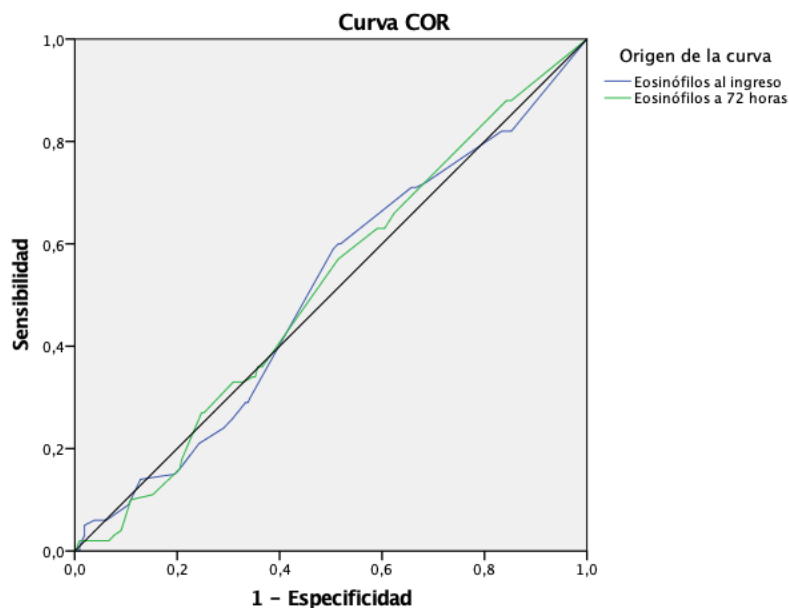
La mortalidad al alta de la terapia intensiva fue del 32,3%. Para el grupo catalogado como eosinopénico al ingreso, la mortalidad fue 34%, mientras que para el grupo con eosinófilos mayores a 50 células/mm³ fue 31,9%. A las 72 horas la mortalidad para cada grupo fue de 27,3% y 33,1% respectivamente.

b) Análisis Bivariado

Relación entre contaje de eosinófilos y mortalidad

La curva ROC para el contaje de eosinófilos en sangre como predictor de mortalidad fue de 0,50 para la medición al ingreso y de 0,51 a las 72 horas (Figura 4).

Figura 8. Curva ROC del nivel de eosinófilos en sangre y mortalidad



Fuente: Terapia Intensiva Hospital Carlos Andrade Marín y Eugenio Espejo.

Elaborado por: Chiluisa R. y Castro J. (2020)

No se encontró diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad entre pacientes que persistieron con eosinopenia y los que no lo hicieron. Desarrollar eosinopenia a las 72 horas no se asoció con mayor riesgo de muerte (RR: 1,07, IC 0,4-2,5) (Tabla 3).

Tabla 6. Resultados en relación a presencia o ausencia de eosinopenia

Eosinófilos menor o igual a 50 cel/mm ³ a las 72 horas (n=44)	Eosinófilos mayor a 50 cel/mm ³ a las 72 horas (n=266)	<i>P</i>

Mortalidad n (%)	12 (27,3)	88 (33,1)	0.445
SOFA 72 horas	8,34 (6.25–12)	8,20 (4–10)	0.840
APACHE II	18 (16-24)	15 (10–20,25)	0.236

Fuente: Terapia Intensiva Hospital Carlos Andrade Marín y Eugenio Espejo.

Elaborado por: Chiluisa R. y Castro J. (2020)

Relación entre contaje de eosinófilos y gravedad

La gravedad evaluada mediante scores se relacionó con el contaje de eosinófilos. Tanto el Apache II como el Sofa no demostraron asociación entre pacientes eosinopénicos y no eosinopénicos a las 72 horas de hospitalización (Tabla 3 y Figura 5).

Figura 9. Scores de gravedad en relación a niveles de eosinófilos en sangre a las 72 horas de estancia.

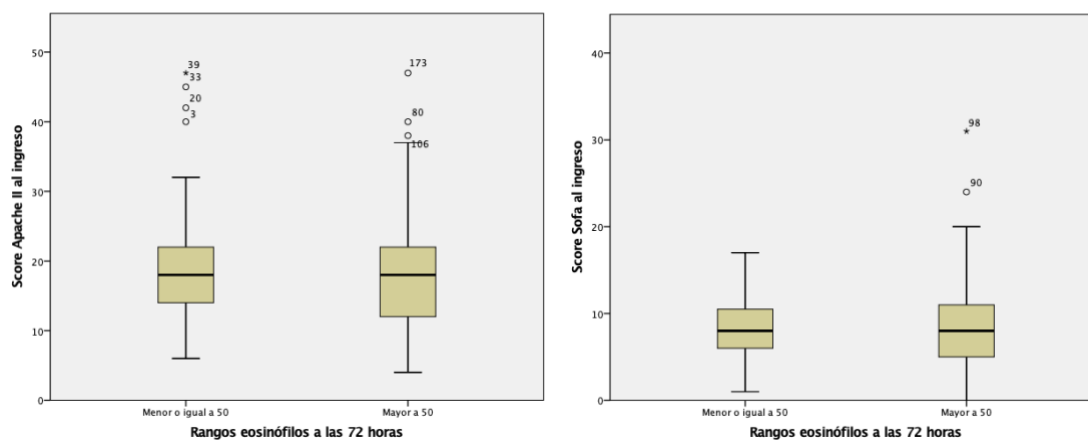


Diagrama de cajas y bigotes comparando pacientes eosinopénicos y no eosinopénicos en relación a scores de gravedad. Los números por fuera de los intervalos de confianza representan casos atípicos.

Fuente: Terapia Intensiva Hospital Carlos Andrade Marín y Eugenio Espejo.

Elaborado por: Chiluisa R. y Castro J. (2020)

CAPÍTULO V

5.1.- DISCUSIÓN

Llevado a cabo en dos unidades de terapia intensiva de alta complejidad en Quito Ecuador, el presente estudio ha evaluado la asociación entre el nivel de eosinófilos en sangre y la mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico.

En los demográficos encontrados el predominio del sexo masculino también ha sido reportado en varias publicaciones de pacientes sépticos (Mouloudi, Katsanoulas, Th, & Cl, 2018) (Tinoco-Sánchez et al., 2017). Los resultados que se reportan en dichas investigaciones, al igual que los presentados en nuestra investigación no han demostrado asociación de riesgo en relación a sexo o la edad.

En relación al principal objetivo planteado, no se evidenció asociación alguna entre el nivel de eosinófilos en sangre y mortalidad o nivel de severidad de los pacientes involucrados. En 2017, el grupo de Tinoco llevó a cabo una evaluación similar en 60 pacientes sépticos, encontrando asociación entre nivel de eosinófilos y severidad de la enfermedad, evaluada mediante score SOFA (Tinoco-Sánchez et al., 2017). Es posible que el tamaño muestral haya influido en esta diferenciación de resultados.

Se han publicado trabajos de investigación en los cuales se ha evidenciado relación entre mortalidad y eosinopenia. Con una curva ROC de 0.86 para predicción de

mortalidad, la investigación de Cano reportó asociación entre mortalidad y eosinopenia (Cano, 2017). Cabe señalar que el grupo investigado se focalizó en pacientes con sépsis abdominal.

Creemos que al no existir un punto de corte para definir con claridad el estado de eosinopenia podría contribuir en la variabilidad de la información publicada hasta la fecha. Algunas recomendaciones han indicado valores límite, incluso desde 10 células/mm³ para mejorar la capacidad discriminadora del nivel de eosinófilos (López de Toro Martín Consuegra et al., 2010b). Abidi, por su parte postula como umbral un nivel de 50 células/mm³ (Abidi et al., 2008). Ambos trabajos han presentado sus datos más bien postulando a los eosinófilos como discriminadores entre infección y no infección.

Los valores reportados de eosinófilos en sangre en nuestra muestra, se ha expresado altamente heterogénea, distante a la gran homogeneidad del trabajo marroquí (Abidi et al., 2008) y más bien similar al trabajo español (López de Toro Martín Consuegra et al., 2010b), demostrando así, la alta probabilidad de factores no detectados en las diferentes investigaciones, que provoquen la disparidad de resultados. La curva de ROC de nuestra investigación ha establecido, sin embargo, que el recuento de eosinófilos no se asocia, ni con mortalidad ni con gravedad en terapia intensiva.

Merino ha señalado datos relevantes que podrían explicar la pobre asociación de recuento de eosinófilos y resultados adversos en terapia intensiva. Para este autor la curva ROC mejora con el paso de los días, obteniendo un valor de 0.81 cuando la evaluación se realizó al momento del alta (Merino, Martínez, Cardemil, & Rodríguez, 2012).

La variabilidad en el tiempo tampoco ha arrojado datos de asociación con mortalidad o gravedad, si bien la descripción citada en la bibliografía internacional a señalado mejor capacidad de evaluación de la modificación de eosinófilos frente a marcadores como el

PCR (Davido et al., 2017) y su implicación con la capacidad de establecer mejoría clínica de los pacientes.

CAPÍTULO VI

6.1.- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1.1.- Conclusiones:

Los datos demográfico reportados en esta investigación son similares a reportes internacionales. Los scores de gravedad y la mortalidad no fueron diferentes según grupos de edad o sexo.

El nivel de eosinófilos en sangre no se asoció con mortalidad en pacientes en choque séptico o con sepsis de dos instituciones de terapia intensiva de Quito-Ecuador.

A las 72 horas de estancia en terapia intensiva, el nivel de eosinófilos no se asoció con gravedad de pacientes en choque séptico o sepsis.

6.1.2.- Recomendaciones:

Recomendamos, en virtud de fortalecer las conclusiones emitidas, que futuras investigación efectúen un análisis de subgrupos para poder establecer con más claridad la capacidad pronóstica del nivel de eosinófilos en sangre. Creemos además que se debería ampliar los tiempos de evaluación hasta periodos mayores a las 72 horas, para definir si la temporalidad influye en los resultados.

A nivel de las prácticas locales e institucionales, no podemos recomendar la utilización del conteo de eosinófilos, como marcador de mortalidad y gravedad en pacientes sépticos hasta no disponer de nuevas investigaciones o datos relacionados.

BIBLIOGRAFÍA

- Abidi, K., Khoudri, I., Belayachi, J., Madani, N., Zekraoui, A., Zeggwagh, A., & Abouqal, R. (2008). Eosinopenia is a reliable marker of sepsis on admission to medical intensive care units. *Critical Care*, *12*(2), 1–10. <https://doi.org/10.1186/cc6883>
- ACCP. (1992). Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Critical Care Medicine*, *20*(6), 864–874.
- Aixalá, M., & Basack, N. (2012). Anemias. *Sociedad Argentina de Hematología*, 31–33. Retrieved from http://www.sah.org.ar/docs/1-78-SAH_GUIA2012_Anemia.pdf
- Alvarado, M. M. (2014). Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS); Aproximación al diagnóstico y tratamiento oportuno. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*, (612).
- Aziz, M., Jacob, A., Yang, W.-L., Matsuda, A., & Wang, P. (2013). Current trends in inflammatory and immunomodulatory mediators in sepsis. *Journal of Leukocyte Biology*, *93*(3), 329–342. <https://doi.org/10.1189/jlb.0912437>
- Backer, D. De. (2010). Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock. *New England Journal of Medicine*, *362*(9).

- Bassetti, M., Peghin, M., & Pecori, D. (2016). The management of multidrug-resistant enterobacteriaceae. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 29(6), 583–594. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000314>
- Beck, V., Chateau, D., Bryson, G. L., Pisipati, A., Zanotti, S., Parrillo, J. E., & Kumar, A. (2014). Timing of vasopressor initiation and mortality in septic shock: A cohort study. *Critical Care*, 18(3). <https://doi.org/10.1186/cc13868>
- Black, L. P., Puskarich, M. A., Smotherman, C., Miller, T., Fernandez, R., & Guirgis, F. W. (2020). Time to vasopressor initiation and organ failure progression in early septic shock. *Journal of the American College of Emergency Physicians Open*, 1(3), 222–230. <https://doi.org/10.1002/emp2.12060>
- Bloos, F., Rüdgel, H., Thomas-Rüdgel, D., Schwarzkopf, D., Pausch, C., Harbarth, S., ... Reinhart, K. (2017). Effect of a multifaceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality: a cluster randomized trial. *Intensive Care Medicine*, 43(11), 1602–1612. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4782-4>
- Bou Chebl, R., El Khuri, C., Shami, A., Rajha, E., Faris, N., Bachir, R., & Abou Dagher, G. (2017). Serum lactate is an independent predictor of hospital mortality in critically ill patients in the emergency department: A retrospective study. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 25(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s13049-017-0415-8>
- Bouadma, L., Luyt, C. E., Tubach, F., Cracco, C., Alvarez, A., Schwebel, C., ... Wolff, M. (2010). Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*, 375(9713), 463–474. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61879-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61879-1)

Brito, F. (2003). Eosinófilos: revisión de la literatura. *Medigraphic*, 12(2), 56–62.

Campuzano Maya, G. (2008). Utilidad del extendido de sangre periférica: los eritrocitos. *Med. Lab*, (5), 511–531.

Cano, E. (2017). *Valor del recuento de eosinófilos como factor predictor de mortalidad en pacientes con peritonitis bacteriana secundaria generalizada en el Hospital Belén de Trujillo*.

Carillo, R., & Carvajal, R. (2004). Sepsis. Conceptos actuales. *Revista de La Facultad de Medicina UNAM*, 47.

Davido, B., Makhloufi, S., Matt, M., Calin, R., Senard, O., Perronne, C., ... Salomon, J. (2017). Changes in eosinophil count during bacterial infection: revisiting an old marker to assess the efficacy of antimicrobial therapy. *International Journal of Infectious Diseases*, 61, 62–66. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.06.005>

Dávila-serapio, M. M. C. F. (2012). *Utilidad de la biometría hemática en la práctica clínica. Leucocitos*. 66(1), 38–46.

Dellinger, R. P., Carlet, J. M., Masur, H., Gerlach, H., Calandra, T., Cohen, J., ... Levy, M. M. (2004). Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Critical Care Medicine*, 32(3), 858–873. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000117317.18092.e4>

Dellinger, R. P., Levy, M., Rhodes, A., Annane, D., Gerlach, H., Opal, S. M., ... Zimmerman, J. L. (2013). Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Critical Care Medicine*, 41(2),

580–637. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31827e83af>

Durand, G. A., Raoult, D., & Dubourg, G. (2019). *International Journal of Antimicrobial Agents Antibiotic discovery : history , methods and perspectives*. 53, 371–382.

F, L., J, P., & Sonia de Arriba. (2010). (PDF) *Función inmunológica del eosinófilo en estado de salud y enfermedad*. (May). Retrieved from https://www.researchgate.net/publication/281449813_Funcion_inmunologica_del_eosinofilo_en_estado_de_salud_y_enfermedad

Fabiola Brito Galeana, D., Yamazaki, M. A., Sara Espinosa Padilla, D. S., Vázquez Tsuji, Ó., Huerta López, J., & Berrón Pérez, R. (2003). Eosinófilos: Revisión de la literatura. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*, 12(2), 56–62. Retrieved from <http://www.medigraphic.com/pdfs/alergia/al-2003/al032d.pdf>

Gil, H., Magy, N., Mauny, F., & Dupond, J.-L. (2003). Value of eosinopenia in inflammatory disorders: un « vieux » marqueur revisité; marker revisited. *La Revue de Medecine Interne*, 24(7), 431–435. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12829215>

Gomez, H. G., Rugeles, M. T., & Jaimes, F. A. (2015). Características inmunológicas claves en la fisiopatología de la sepsis. *Infectio*, 19(1), 40–46. <https://doi.org/10.1016/j.infect.2014.03.001>

González, G. (2011). *Utilidad de la biometría hemática en la práctica clínica. Eritrocitos*. 65(6), 294–300.

Gyawali, B., Ramakrishna, K., & Dhmoon, A. S. (2019). Sepsis: The evolution in

definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Medicine*, 7, 205031211983504. <https://doi.org/10.1177/2050312119835043>

Henson, K. (2009). Making the Most of INTASC Standards. *JAMA - Journal of the American Medical Association Journal*, 18(2), 34–40. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.5804>. Author

Holland, M., Alkhalil, M., Chandromouli, S., Janjua, A., & Babores, M. (2010). Eosinopenia as a marker of mortality and length of stay in patients admitted with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*, 15(1), 165–167. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2009.01651.x>

Hoste, E. A. J., Bagshaw, S. M., Bellomo, R., Cely, C. M., Colman, R., Cruz, D. N., ... Kellum, J. A. (2015). Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Medicine*, 41(8), 1411–1423. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3934-7>

Julián-Jiménez, A., Candel, F. J., & González-Del Castillo, J. (2017). Usefulness of biomarkers to predict bacteremia in patients with infection in the emergency department. *Revista Espanola de Quimioterapia*, 30(4), 245–256.

Koonrangsomboon, W., & Khwannimit, B. (2015). Impact of positive fluid balance on mortality and length of stay in septic shock patients. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 19(12), 708–713. <https://doi.org/10.4103/0972-5229.171356>

Kumar, A., Ellis, P., Arabi, Y., Roberts, D., Light, B., Parrillo, J. E., ... Delgra, S. (2009). Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*, 136(5), 1237–1248.

<https://doi.org/10.1378/chest.09-0087>

Kumar, A., Roberts, D., Wood, K. E., Light, B., Parrillo, J. E., Sharma, S., ... Cheang, M. (2006). Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Critical Care Medicine*, 34(6), 1589–1596. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9>

Langer, M., & Piadena, R. (1995). *The Italian SEPSIS study : preliminary results on the incidence and evolution of SIRS , sepsis , severe sepsis and septic shock*. 244–249.

Lehman, K. D. (2019). Update: Surviving Sepsis Campaign recommends Hour-1 bundle use. *Nurse Practitioner*, 44(4), 10. <https://doi.org/10.1097/01.NPR.0000554123.08252.ae>

León, C., & Loza, A. (2014). Biomarcadores en la sepsis. ¿Simplificando lo complejo? *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 32(3), 137–139. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2014.01.001>

Levy, M. M., Evans, L. E., & Rhodes, A. (2018). The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Critical Care Medicine*, 46(6), 997–1000. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003119>

Levy, M. M., Fink, M. P., Marshall, J. C., Abraham, E., Angus, D., Cook, D., ... Ramsay, G. (2003). 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Medicine*, 29(4), 530–538. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1662-x>

Liu, V., Escobar, G. J., Greene, J. D., Soule, J., Whippy, A., Angus, D. C., & Iwashyna,

- T. J. (2014). Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. *JAMA*, *312*(1), 90–92. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.5804>
- López de Toro Martín Consuegra, I., Sánchez Casado, M., Rodríguez Villar, S., Raigal Caño, A., López Reina Torrijos, P., Velasco Ramos, A., ... Cabezas Martín, H. (2010a). Evaluation of eosinopenia as an infection marker in critical care patients. *Medicina Intensiva / Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias*, *34*(4), 246–253. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2009.11.007>
- López de Toro Martín Consuegra, I., Sánchez Casado, M., Rodríguez Villar, S., Raigal Caño, A., López Reina Torrijos, P., Velasco Ramos, A., ... Cabezas Martín, H. (2010b). Evaluation of eosinopenia as an infection marker in critical care patients. *Medicina Intensiva / Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias*, *34*(4), 246–253. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2009.11.007>
- López, S. (2016). La biometría hemática. *Mex, Acta Pediatr*, *37*(4), 246–249.
- Lozano, M. L., Navarro-Núñez, L., Martínez, C., & Rivera, J. (2008). Platelet alterations. Etiopathogenesis, classification, clinical manifestation, diagnostic and therapeutic approach. *Medicine*, *10*(22), 1465–1474. [https://doi.org/10.1016/S0211-3449\(08\)75412-2](https://doi.org/10.1016/S0211-3449(08)75412-2)
- Majno, G. (1991). The ancient riddle of sigma eta psi iota sigma (sepsis). *The Journal of Infectious Diseases*, *163*(5), 937–945. <https://doi.org/10.1093/infdis/163.5.937>
- Martin, G. S. (2012). Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Infect Ther*, *10*(6), 701–706. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30696-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30696-2)

- Martínez, M. L., Plata-Menchaca, E. P., Ruiz-Rodríguez, J. C., & Ferrer, R. (2020). An approach to antibiotic treatment in patients with sepsis. *Journal of Thoracic Disease*, 12(3), 1007–1021. <https://doi.org/10.21037/jtd.2020.01.47>
- Mayr, F. B., Yende, S., & Angus, D. C. (2014). *Epidemiology of severe sepsis*. 5(1), 4–11.
- Melo Valls, M., & Murciano Carrillo, T. (2016). Interpretación del hemograma y pruebas de coagulación. *Pediatría Integral*, 20(5), 413.e-413.e.
- Merino-garcía, P. A., García, M. M., Andaluz, D., Martí, M., Ballesteros, J. C., & Mari, A. (2017). *Epidemiology and Changes in Mortality of Sepsis After the Implementation of Surviving Sepsis Campaign Guidelines*. <https://doi.org/10.1177/0885066617711882>
- Merino, C. A., Martínez, F. T., Cardemil, F., & Rodríguez, J. R. (2012). Absolute eosinophils count as a marker of mortality in patients with severe sepsis and septic shock in an intensive care unit. *Journal of Critical Care*, 27(4), 394–399. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2011.10.010>
- Mouloudi, E., Katsanoulas, K., Th, A., & Cl, L. (2018). *Eosinophilia : An early marker of adrenal insufficiency in critically ill patients with septic shock ?* 17, 61–70.
- Mouncey, P. R., Osborn, T. M., Power, G. S., Harrison, D. A., Sadique, M. Z., Grieve, R. D., ... Rowan, K. M. (2015). Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *New England Journal of Medicine*, 372(14), 1301–1311. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500896>

- Nava-lópez, J. A. (2014). *Fisiología de la coagulación*. 37, 382–386.
- Neira, E. R., & Málaga, G. (2016). Sépsis-3 y las nuevas definiciones, ¿es tiempo de abandonar SIRS? *Acta Médica Peruana*, 33(3), 217–222.
- Osborn, T. M. (2017). *Severe Sepsis and Septic Shock Trials (ProCESS, ARISE, ProMISe) What is Optimal Resuscitation?* 33, 323–344.
- Paoli, C. J., Reynolds, M. A., Sinha, M., Gitlin, M., & Crouser, E. (2018). Epidemiology and costs of sepsis in the United States-an analysis based on timing of diagnosis and severity level. *Critical Care Medicine*, 46(12), 1889–1897. <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000003342>
- Park, D. W., Chun, B. C., Choi, Y. H., & Choi, J. Y. (2012). *Epidemiological and Clinical Characteristics of Community-Acquired Severe Sepsis and Septic Shock: A Prospective Observational Study in 12 University Hospitals in Korea*. (2), 1308–1314.
- Peake, S. L., Delaney, A., Bailey, M., Bellomo, R., Cameron, P. A., Cooper, D. J., ... Williams, P. (2014). Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *New England Journal of Medicine*, 371(16), 1496–1506. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404380>
- Pérez López, R., & Ramón Mitat, A. (2016). Protocolo diagnóstico de la poliglobulia. *Medicine (Spain)*, 12(20), 1180–1183. <https://doi.org/10.1016/j.med.2016.10.007>
- Ramirez, G. A., Yacoub, M.-R., Ripa, M., Mannina, D., Cariddi, A., Saporiti, N., ... Dagna, L. (2018). Eosinophils from Physiology to Disease: A Comprehensive

- Review. *BioMed Research International*, 2018(Figure 1), 1–28.
<https://doi.org/10.1155/2018/9095275>
- Ramos, E., Cevallos, C., & Herdoíza, A. (2018). Perfil demográfico y epidemiológico de la sepsis en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. *Cambios*, 17(1), 36–41.
- Rivers, E., Nguyen, B., Havstad, S., Ressler, J., Muzzin, A., Knoblich, B., ... Tomlanovich, M. (2001). Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *New England Journal of Medicine*, 345(19), 1368–1377.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa010307>
- Rudd, K. E., Johnson, S. C., Agesa, K. M., Shackelford, K. A., Tsoi, D., Kievlan, D. R., ... Naghavi, M. (2020). Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*, 395(10219), 200–211. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7)
- Salem, M. A., Ali, M. A., & Hazem, A. M. (2018). Eosinopenia as a Diagnostic Marker of Sepsis in Critically Ill Patients. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 70(6), 1012–1024. <https://doi.org/10.12816/0044354>
- Sánchez, B., Ferrer, R., Suarez, D., Romay, E., Piacentini, E., & Gomà, G. (2017). *Declining mortality due to severe sepsis and septic shock in Spanish intensive care units : A two-cohort study in 2005 and 2011*. 41(1), 28–37.
- Sanchez, T., Cuenca, S., & Guerra, R. (2017). Usefulness of eosinopenia as prognostic marker of severity in sepsis. *Medicina Interna de Mexico*, 33(5), 572–579.
<https://doi.org/http://dx.doi.org/10.24245/mim.v33i5.1555>

- Singer, M. (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 315(8), 801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- Stearns-Kurosawa, D. J. (2011). The pathogenesis of sepsis. *Annals of Internal Medicine*, 115(6), 457–469. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-115-6-457>
- Swaminathan, S. P., Velayutham, M., & Sundar, B. V. (2019). Absolute eosinophil count as a reliable prognostic marker in patients with perforative peritonitis: a prospective study. *International Surgery Journal*, 6(2), 330. <https://doi.org/10.18203/2349-2902.isj20190377>
- Tinoco-Sánchez, M., Suárez-Cuenca, J. A., & Rubio-Guerra, A. F. (2017). Utilidad de la eosinopenia como marcador pronóstico de severidad en sepsis TT - Usefulness of eosinopenia as prognostic marker of severity in sepsis. *Medicina Interna de México*, 33(5), 572–579. <https://doi.org/10.24245/mim.v33i5.1555>
- Torio, C. M., & Andrews, R. M. (2013). *STATISTICAL BRIEF # 160 National Inpatient Hospital Costs : The Most*. 31(1).
- Torio, C. M., & Moore, B. J. (2016). Statistical brief #204 national inpatient hospital costs: The most expensive conditions by payer, 2013. *Hcup*, 204, 1–15. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2015.1194.3>
- Vera, O. (2010). Protocolo terapéutico de la sepsis y shock séptico. *Revista Medica La Paz*, 16(1), 45–52. [https://doi.org/10.1016/s0304-5412\(02\)70721-x](https://doi.org/10.1016/s0304-5412(02)70721-x)
- Vidya, M. K., Kumar, V. G., Sejian, V., Bagath, M., Krishnan, G., & Bhatta, R. (2018).

Toll-like receptors: Significance, ligands, signaling pathways, and functions in mammals. *International Reviews of Immunology*, 37(1), 20–36. <https://doi.org/10.1080/08830185.2017.1380200>

Yealy, D. M., Kellum, J. A., Huang, D. T., Barnato, A. E., Weissfeld, L. A., Pike, F., ... Angus, D. C. (2014). A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *New England Journal of Medicine*, 370(18), 1683–1693. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1401602>

Zahar, J. R., Timsit, J. F., Garrouste-Orgeas, M., François, A., Vesim, A., Descorps-Declere, A., ... Adrie, C. (2011). Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: Pathogen species and infection sites are not associated with mortality. *Critical Care Medicine*, 39(8), 1886–1895. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31821b827c>

Zhou, J., Qian, C., Zhao, M., Yu, X., Kang, Y., Ma, X., & Ai, Y. (2014). *Epidemiology and Outcome of Severe Sepsis and Septic Shock in Intensive Care Units in Mainland China*. 9(9), 1–8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107181>

ANEXOS

ANEXO 1.- MATRIZ DE RECOLECCIÓN DE DATOS

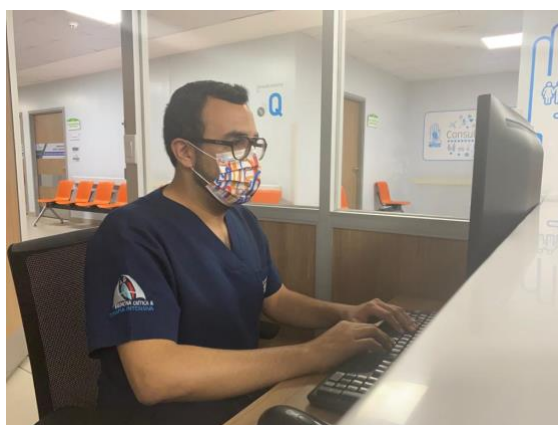
	Datos demográficos
Historia clínica	
Edad	
Sexo	

	Scores de gravedad	
	Ingreso	72 horas
Score Sofa		
APACHE 2		
	Presencia de infección	
	SI	NO
Sepsis		
Choque séptico		
	Datos de laboratorio	
	Ingreso	72 horas
Recuento eosinófilos		
APACHE II		
SOFA		
	Datos al alta	
	Vivo	Muerto
Condición al alta		

ANEXO 2.- FOTOGRAFIAS



[Fotografía de Rolando Chiluisa]. (Quito.2020). Elaboración de la base De datos. Servicio de Cuidados Intensivos HEEE, Quito. Ecuador



[Fotografía de Josue Castro]. (Quito.2020). Elaboración de la base De datos. Servicio de Cuidados Intensivos HCAM, Quito. Ecuador



[Fotografía de Josue Castro y Rolando Chiluisa]. (Quito.2020). Elaboración de la base De datos. Servicio de Cuidados Intensivos HCAM, Quito.

Ecuador



[Fotografía de Rolando Chiluisa]. (Quito.2019). Servicio de Cuidados Intensivos HCAM, Quito. Ecuador