

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN MEDICINA CRÍTICA Y TERAPIA INTENSIVA**

**ASOCIACIÓN ENTRE ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCÍTICO COMO
PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON SEPSIS Y CHOQUE
SÉPTICO EN DOS UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA DE QUITO-
ECUADOR EN EL PERIODO AGOSTO 2022– AGOSTO 2023.**

**TRABAJO PREVIO AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA
CRÍTICA Y TERAPIA INTENSIVA**

AUTORES:

**ANA GABRIELA GODOY RÍOS
HERNÁN DAVID TORO BARRERA**

Director científico: Dr. Germán Torres

Director metodológico: Dr. Álvaro Villacrés

Quito – 2024

DEDICATORIA

Con profundo amor y gratitud, dedico esta tesis a mis padres, Nelson Godoy y Ana Ríos, por ser los pilares fundamentales de mi vida. Gracias por su amor incondicional, su apoyo inquebrantable y por inculcar en mí los valores del esfuerzo, la perseverancia y la honestidad. Su ejemplo ha sido mi guía y mi inspiración en todo momento.

A mis hermanas, por su comprensión, paciencia y palabras de aliento en los momentos difíciles. Su cariño y apoyo han sido un motor para seguir adelante.

A Pablo, por su amor, comprensión y paciencia. A mi abuela tu presencia ha sido una luz en el camino.

MD. ANA GABRIELA GODOY RÍOS

A Dios, por darme la fuerza, sabiduría y capacidad en cada paso de este camino académico.

A mi madre Azucena, a mi tía Margot que me apoyaron en todo momento de mi vida, enseñándome a afrontar las dificultades, guiándome para ser lo que soy, todo esto con amor.

A mi hija Elizabeth, por quien he seguido los caminos de superación, me llenó de cariño, fuerza, valentía y motivación.

A mi novia Claudia, por su paciencia, comprensión, tiempo y amarme, ayudándome a alcanzar todo mi potencial.

A mi hijo Héctor que está por llegar dándome el último impulso para terminar este propósito.

Mi gran deseo que mis dos hijos sean mejores que Yo y que logren cada sueño y meta que se propongan.

Y a ti abuelita Elvita, aunque ya no estas con nosotros tu legado de perseverancia, amor y sacrificio continúa inspirándome todos los días.

Para mí ustedes son el regalo más grande que me ha entregado la vida.

MD. HERNÁN DAVID TORO BARRERA

AGRADECIMIENTOS

Al ser este momento tan especial, queremos expresar nuestro más profundo agradecimiento a todos los que han hecho posible la culminación de este proyecto en gran medida a nuestras familias.

A nuestro director de tesis y coordinador del posgrado, Dr. Germán Torres, a nuestro metodólogo Dr. Álvaro Villacrés, por su guía invaluable, paciencia y por creer en nuestro potencial. Sus enseñanzas y consejos han sido fundamentales para el desarrollo de este trabajo.

A la universidad, a los docentes que han contribuido a nuestra formación académica, por compartir sus conocimientos y por motivarnos a seguir preparándonos.

INDICE DE CONTENIDOS

DEDICATORIA	II
AGRADECIMIENTOS	III
INDICE DE CONTENIDOS	IV
CONTENIDO DE FIGURAS	VI
CONTENIDO DE TABLAS	VII
RESUMEN	VIII
ABSTRACT	IX
CAPÍTULO I	1
1. Introducción	1
CAPÍTULO II	3
2. Marco Teórico	3
3. Perspectiva histórica de la sepsis y el choque septico	3
4. Definición y características de la sepsis y el choque séptico	5
5. mortalidad derivada dela sepsis y choque séptico	6
6. Fisiopatología de la sepsis y el choque séptico.	7
7. Índice Neutrófilo-Linfocítico como marcador pronóstico en la sepsis y el choque séptico.....	9
8. Factores de riesgo y perfil demográfico asociados con la sepsis y el choque séptico. 12	
CAPÍTULO III	12
1. MATERIALES Y MÉTODOS.....	12
2. Justificación	12
3. Problema de investigación.....	13
4. Preguntas de investigación	14
5. Hipótesis	14
6. Objetivos.....	14
7.....	14
Objetivo primario:	14
Objetivos secundarios:	14
8. Diseño de la investigación.....	15
Operacionalización de variables:.....	15
9. Procedimiento de recolección de datos:	16
10. Tipo de estudio:	16
11. Población y muestras:	16
12. Cálculo de muestra:	17
13. Lugar en el cual se realizó la investigación:.....	17
14. Puntos de Inclusión.....	17
15. Puntos de Exclusión	18
16. Análisis de datos.....	18
17. Aspectos bioéticos:	18
18. Procedimiento:.....	19
19. Confidencialidad de la información:	19
20. Consentimiento informado:	20
CAPÍTULO IV.....	20

1. RESULTADOS	20
2. Análisis univariado	20
3. Análisis bivariado	22
4. Análisis multivariado.....	25
CAPÍTULO V	28
1. discusion.....	28
CAPÍTULO VI.....	30
1. Conclusiones	30
2. Recomendaciones	30
BIBLIOGRAFIA	32

CONTENIDO DE FIGURAS

Figura 1 Distribución de las causas infecciosas	22
Figura 2 Curva ROC para índice N/L en tres diferentes momentos de evaluación	24

CONTENIDO DE TABLAS

Tabla 1 Cuadro de operacionalización de variables	15
Tabla 2 Datos demográficos y clínicos en la muestra total	20
Tabla 3 Datos demográficos y clínicos según condición de egreso de UCI.....	23
Tabla 4 Valores de área bajo la curva para cada índice neutrófilo linfocito	25
Tabla 5 Modelo de regresión con punto de corte IN/L de alta sensibilidad y baja especificidad: 4,95 (S:91%, E: 25%).....	26
Tabla 6 Modelo de regresión con punto de corte IN/L de alta especificidad y baja sensibilidad: 16,16 (S:55%, E: 90%).....	26
Tabla 7 Modelo de regresión con punto de corte IN/L para especificidad y sensibilidad equilibrados: 13,1 (S:73%, E: 80%)	27

RESUMEN

La sepsis y el choque séptico determinan una tasa de mortalidad de aproximadamente un 35 %. Existen biomarcadores con capacidad de predicción de mortalidad. Un índice neutrófilo/leucocito elevado puede asociarse con resultados adverso. El objetivo de este estudio fue evaluar la asociación entre el índice neutrófilo-linfocítico (INL) como predictor de mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico en dos unidades de terapia intensiva de Quito-Ecuador en el periodo agosto 2022– agosto 2023. Estudio observacional, de cohorte retrospectiva en 209 pacientes. La mediana de edad fue 57,5 años (RIQ 40 a 74) con predominó de sexo femenino 129 (61,4%). El Hospital Docente de Calderón aportó con el 53,3% de la muestra (112 pacientes). La mortalidad fue del 10,5%. El INL a las 48 horas evidenció una muy buena capacidad de predicción de mortalidad (AUC: 0,80, IC 95%: 0,70-0,90) con un punto de corte de 13,1 (sensibilidad: 73% y especificidad: 80%). Concluimos que el INL es un marcador independiente de mortalidad en la población de estudio.

Palabras clave: sepsis, choque séptico, índice neutrófilo/leucocito, mortalidad.

ABSTRACT

Sepsis and septic shock determine a mortality rate of approximately 35%. There are biomarkers with the ability to predict mortality. An elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) can be associated with adverse outcomes. The objective of this study was to evaluate the association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) as a predictor of mortality in patients with sepsis and septic shock in two intensive care units in Quito, Ecuador, from August 2022 to August 2023. This was an observational, retrospective cohort study of 209 patients. The median age was 57.5 years (IQR 40 to 74), with a predominance of females, 129 (61.4%). The Hospital Docente de Calderón contributed 53.3% of the sample (112 patients). The mortality rate was 10.5%. The NLR at 48 hours showed a very good ability to predict mortality (AUC: 0.80, 95% CI: 0.70-0.90) with a cutoff point of 13.1 (sensitivity: 73% and specificity: 80%). We concluded that the NLR is an independent marker of mortality in the study population.

Keywords: sepsis, septic shock, neutrophil-to-lymphocyte ratio, mortality.

CAPÍTULO I

1. INTRODUCCIÓN

En este estudio se analiza la correlación entre el índice neutrófilo-linfocítico y la mortalidad de pacientes con choque séptico en dos Unidades de Cuidados Intensivos de Quito-Ecuador. El documento detalla estructuradamente cada una de las fases de elaboración de la investigación de acuerdo con el protocolo previamente aprobado para su ejecución.

La sepsis y el choque séptico está dentro de las primeras causas de ingreso a terapia intensiva con una tasa de mortalidad elevada a pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos de los últimos años. La mortalidad alcanza hasta un 40% para Estados Unidos (Adhanom, 2020) y aproximadamente un 35 % para Europa (Bauer et al., 2020). A nivel nacional se reportan cifras cercanas al 40% (Ramos et al., 2018; Salazar et al, 2018; Vélez, 2020b). El coste hospitalario derivado de la atención sanitaria sobrepasa los 20 billones de dólares anuales (Torio & Andrews, 2006).

En la actualidad, se inicia el algoritmo de diagnóstico de choque séptico y sepsis cuando se sospecha o se confirma una infección, seguido por el cálculo del score SOFA en su versión rápida (qSOFA). Si este score indica un puntaje de 2 o más se establece una ampliación en la evaluación del fallo a través del score SOFA (Singer, Deutschman, & Seymour, 2016).

El siguiente paso consiste en determinar si el vasoactivo es necesario para mantener una tensión arterial media igual o superior a 65 mm Hg. El uso de este y la presencia de hipoperfusión tisular, establecida por un nivel de lactato sérico igual o mayor a 2 mmol/l delimita el concepto de choque séptico (Singer, Deutschman, & Seymour, 2016).

Especial interés, ha suscitado la necesidad de vincular diferentes variables clínicas, de laboratorio o microbiológicas como marcadores pronósticos de estos pacientes en las unidades de cuidados críticos. La condición ideal de estos biomarcadores debe aproximar su capacidad diagnóstica o pronóstica a niveles de sensibilidad, especificidad, costos y

facilidad de ejecución adecuados, sin que a la fecha exista el marcador ideal (Barichello et al., 2022). En este sentido, la propia fisiopatología de la sepsis impulsa a buscar en la respuesta inflamatoria la mayor parte de los marcadores pronóstico (Henriquez-Camacho & Losa, 2014).

Entre los múltiples parámetros destacamos reactantes de fase aguda (Yende et al., 2019), quimioquinas y citoquinas (Bonaventura et al., 2020), patrones moleculares asociados a patrones (Larsson et al., 2019) entre otros múltiples parámetros de predicción.

La sobreexpresión inflamatoria durante la sepsis puede ser evaluada a través del incremento de neutrófilos, mientras que la reducción del componente regulador generado por el cortisol se puede establecer por observación de linfopenia. La relación entre los dos elementos constituye el índice neutrófilo / linfocitos que podría evidenciar lesión endotelial e implicarse con el desenlace en terapia intensiva (10).

Esta tesis sigue los lineamientos establecidos por la séptima edición del Manual APA. Esta investigación está organizada en seis capítulos. El primer capítulo aborda los antecedentes, el estado actual de la investigación, el objetivo del estudio y la relevancia de los marcadores en sepsis. El capítulo dos, que aborda las definiciones, fisiopatología y factores de riesgo de la sepsis y el choque séptico, establece el marco teórico de esta investigación. Se revisarán estudios previos sobre su relación con la mortalidad y otros desenlaces clínicos en la terapia intensiva para examinar en detalle el papel del Índice Neutrófilo-Linfocítico como marcador pronóstico en pacientes con sepsis.

El capítulo tercero describe los métodos estadísticos empleados para demostrar o refutar las preguntas de investigación así como las diferentes estrategias para informar los resultados obtenidos. En el cuarto capítulo se presentan los resultados. Esto incluye datos cuantitativos y cualitativos relevantes, organizados de forma lógica y coherente. El quinto capítulo versa sobre la disputa de la investigación encontrada, evaluando los datos en función de la evidencia existente a nivel nacional e internacional, así como dando explicación a los hallazgos. El capítulo final incluye conclusiones y recomendaciones.

El objetivo del estudio fue evaluar la asociación entre el índice neutrófilo-linfocítico como predictor de mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico en dos unidades de terapia intensiva de Quito-Ecuador en el periodo agosto 2022– agosto 2023.

CAPÍTULO II.

2. MARCO TEÓRICO.

En virtud del gran impacto a nivel de salud pública, la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2020, declara a la sepsis como una entidad de implicación mundial, por lo que requiere un nivel prioritario de atención, dadas las cifra alarmantes de mortalidad y la tendencia creciente en su incidencia a lo largo de el tiempo (Adhanom, 2020). A pesar del científico y tecnológico de los últimos años, los pacientes sépticos aun presentan desenlaces desfavorables, significando el 20% de todas las muertes por todas las causas a nivel mundial (Guarino et al., 2023). La carga económica al sistema de salud, tambien destaca globalmente, sobrepasa los 20 billones de dólares anuales (Hollenbeak et al., 2023).

3. PERSPECTIVA HISTÓRICA DE LA SEPSIS Y EL CHOQUE SEPTICO

A lo largo de la historia de la humanidad, las infecciones han sido una constante, con tasas significativas de mortalidad. Esto ha llevado al desarrollo de múltiples enfoques e intervenciones adaptadas a los conocimientos y recursos disponibles en cada período. A pesar de los avances constantes y la tecnología en profundo auge, la mortalidad y los desenlaces no se han podido reducir a cifras aceptables. Definitivamente, fue el surgimiento de la antibioticoterapia la determinante de cambios sustanciales en el pronóstico de estos pacientes, estableciendo un cambio notable en la mortalidad y la posibilidad de ejecutar medidas de control, como intervenciones quirúrgicas, drenaje de abscesos, amputaciones o cualquier otra medida destinada al control del foco de infección (Hutchings et al., 2019; Martínez et al., 2020).

En este contexto, las definiciones, consensos y directrices se fueron fijando de manera tardía hacia finales del siglo XX, cuando se logró establecer una definición clínica de esta

entidad (Gotts & Matthay, 2016). En 1990, el Colegio Americano de Médicos de Tórax y la Sociedad de Medicina Intensiva (SCCM) proporcionaron por primera vez el marco de referencia a través del cual se iniciaría la conceptualización y definición de la terminología, lo que permitiría instaurar un lenguaje común en el ámbito médico y científico (Bone et al., 1992a).

Entre los elementos destacados de este consenso, sobresalió el concepto de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), como piedra angular del diagnóstico. Los componentes de este síndrome fueron fiebre o hipotermia, taquipnea, taquicardia y leucocitosis. La presencia de dos de estos criterios establecía el diagnóstico de respuesta inflamatoria sistémica (Bone et al., 1992b).

En 2001, estos términos y definiciones fueron sometidos a revisión, La respuesta inflamatoria sistémica dejó de ser el centro de la información diagnóstica. Si bien mantenía un papel preponderante se incluyó la presencia de infección documentada o presunta como criterio diagnóstico de sepsis. Para esta época se introdujeron los términos: sepsis grave, al proceso séptico que incluía disfunción orgánica, y shock séptico cuando el curso de la infección establecía hipotensión persistente a pesar de la administración generosa de líquidos (Levy et al., 2003) .

Este necesario proceso de globalización de la información permitió a los investigadores realizar estudios, generar evidencia y perfilar la epidemiología y comportamiento de la sepsis a nivel general, reconociendo así el impacto de las infecciones a diferentes escalas y niveles socioculturales. La más popular de estas publicaciones, fue la Guía de Supervivencia de la Sepsis, misma que inicia su recorrido a inicios del siglo XXI. Publicada en el año 2004 por la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos (SCCM) y la Sociedad de Medicina Intensiva Europea (ESICM) esta guía consigue integrar las mejores recomendaciones según la evidencia de la época sobre medidas diagnóstico terapéuticas (Dellinger et al., 2004).

Los esfuerzos por resumir y objetivar el manejo de esta entidad culminó con la elaboración de los "bundles". La Campaña de Supervivencia a la Sepsis desde el año 2008 incorporó el " bundles de reanimación" para su implementación en 6 horas y el " bundle

de manejo" para 24 horas. En 2018, los bundles de 3 y 6 horas se combinaron en la recomendación vigente que optimiza el tiempo de acción a 1 hora.

Recomendaciones como las que esta guía establece se convirtieron en el protocolo de manejo de muchos hospitales y áreas críticas han convertido en un referente del manejo de la sepsis a nivel mundial, impactando incluso en las tasas de mortalidad de las instituciones que aplican estos preceptos (Levy et al., 2015). Sin embargo, a pesar de los beneficios de mantener estándares de cuidado en el manejo de la sepsis, han surgido controversias sobre ciertas actividades terapéuticas derivadas de estas guías, lo que ha dado lugar a numerosos debates entre partidarios y críticos de su implementación (Choi & McCarthy, 2018).

Finalmente, en febrero de 2016, se llevó a cabo la última actualización, bajo la denominación SEPSIS-3. Dadas las constantes críticas sobre la falta de sensibilidad y especificidad del SIRS, las investigaciones concluyeron en retirar este elemento como parte del diagnóstico, cambiándolo con la evaluación de fallo multiorgánico, tanto en su versión rápida (q SOFA) o completa (SOFA). Destaca en esta actualización el retiro del término sepsis grave (Carillo & Carvajal, 2004; Neira & Málaga, 2016).

4. DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE LA SEPSIS Y EL CHOQUE SÉPTICO

A partir de última revisión SEPSIS-3, el algoritmo diagnóstico optó por un sistema que solventa las deficiencias del SIRS. Para este efecto se establecen herramientas diferencias entre pacientes de hospitalización general y los de cuidado crítico. El qSOFA es la herramienta con mejor área bajo la curva para encontrar posibles pacientes afectados por el curso de una infección. Es un sistema simplificado basado en la escala de fallo orgánico (SOFA). Se establece tres elementos clínicos: conciencia, frecuencia respiratoria (≥ 22 rpm) y presión arterial sistólica (≤ 100 mm Hg). El sistema se activa cuando un paciente presenta dos o más de estos criterios (SINGER, 2016).

En este caso se debe realizar una evaluación completa mediante el score SOFA, el cual puntúa la funcionalidad de seis sistemas orgánicos diferentes: cardiovascular,

respiratorio, hepático, coagulación, renal y neurológico. Las puntuaciones van desde 0 (sin disfunción) hasta 4 (disfunción grave). Disfunción orgánica es catalogada con una puntuación de SOFA ≥ 2 (Carillo & Carvajal, 2004).

Los posibles diagnósticos a partir de estas directrices son: (SINGER, 2016)

Sepsis: disfunción orgánica causada tras una respuesta desregulada del huésped a una infección la cual es potencialmente mortal. El daño suele ser a multinivel.

Choque séptico: hipotensión persistente asociada a disfunción orgánica tras reanimación hídrica óptima. En estos casos, es necesario monitorizar los niveles de lactato y administrar vasopresores para mantener la presión arterial en niveles objetivo.

5. MORTALIDAD DERIVADA DE LA SEPSIS Y CHOQUE SÉPTICO

Como se ha señalado previamente, los avances científicos han conseguido reducir sustancialmente las tasas de mortalidad, no obstante de aquello, las cifras actuales condicionan el 20% de las muertes por cualquier causa (Martin, 2012).

En la última mitad de siglo XX, la incidencia de sepsis se ha incrementado en relación al aumento en la esperanza de vida a nivel mundial, la mejoría en la resolución de patologías previamente incurable así como el amplio arsenal de medicamentos que han permitido sostener el tiempo varias enfermedades crónicas. Al momento, la información disponible indica a la sepsis con un tasa de 0.4/1000 y 1/1000 habitantes América y Europa (Bone et al., 1992c; Merino-garcía et al., 2017; Moss, 2017; Ortiz et al., 2014; Vincent et al., 2006a, 2006b; Záhorec et al., 2005).

La mortalidad intrahospitalaria ha demostrado una tendencia favorable desde un 28% al 18% en los últimos 40 años. Australia y Nueva Zelanda concordaron en este comportamiento (Bauer et al., 2020; Pittard et al., 2017). En Ecuador se reportan cifras cercanas al 40% entre unidades de la seguridad social y del Ministerio de Salud Pública (Ramos et al., 2018; J. W. Vélez, 2020a).

6. FISIO - PATOLOGÍA DE LA SEPSIS Y EL CHOQUE SÉPTICO.

La diversos mecanismos que determinan la respuesta inmune del huesped frente a las infecciones sustenta el complejo comportamiento de la sepsis. Este intrincado proceso inicia con la activación del sistema inmune innato (macrófagos, neutrófilos, monocitos y células Natural Killer) los cuales reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPS) los cuales poseen características específicas según el microorganismo involucrado (Gyawali et al., 2019a; Remick, 2007).

Los más estudiados son los Lipopolisacáridos (LPS), los cuales corresponden a elementos de la membrana externa específicos de las bacterias gramnegativas. Otros muy popularizados son los peptidoglicanos de la pared celular de algunas bacterias. Los ácido lipoteicoico (LTA) también son elementos de la pared celular pero exclusivamente de las bacterias grampositivas. Otros PAMPS son la flagelina y los ácidos nucleicos (Gyawali et al., 2019a; Remick, 2007) .

Para efectos del tema en curso, es importante diferenciar la respuesta generada por agentes infecciosos de aquella producida por moléculas de daño tisular. Los DAMPs o "patrones moleculares asociados al daño" actúan de manera similar a los PAMPS pero su origen es el tejido lesionado, que pueden desencadenar un amplia respuestas inflamatoria e inmunológica. Es así que tras el daño celular, el ADN, ARN citosólicos, el ATP, las histonas, proteínas de choque térmico o el ácido úrico pueden actuar como DAMPS (Chiscano-Camón et al., 2022; Russell et al., 2018).

La manera en que las células de respuesta innata detectan estos patrones, es através de receptores de superficie o intracelulares. Los más populares son los receptores tipo toll (TLRs), los tipo C de leptina, los tipo NOD y tipo RIG-1. En cuanto a los TLRs se sabe que son receptores destinados a reconocer lipopolisacárido (LPS) (Lambden et al., 2018a). Los tipo NOD (dominio de oligomerización de nucleótidos) son más bien de localización citosólica capaces de detectar peptidoglicanos, pueden agregarse en complejos proteicos grandes (inflamomas) que producen IL-1 β , IL-18 y caspasas, claves en el proceso apoptótico. Los de tipo RIG-I (gen inducible por ácido retinoico 1) también se localizan en el citosol y son capaces de reconocer ARN viral de cadena doble.

Finalmente los de tipo C (CLR) reconocen carbohidratos en la superficie microbiana (Faix, 2013; Henriquez-Camacho & Losa, 2014).

Por cualquiera de estas modalidades de reconocimiento, el proceso se traduce en la activación de vías de señalización intracelular que provocan procesos celulares complejos que culminan en la producción de citoquinas proinflamatorias (IL-1 y 6 y el TNF α). Estas sustancias activan a los leucocitos y al complemento como medida de defensa frente a microorganismos, mientras se expresan moléculas de adhesión endotelial, quimiocinas, factor tisular y reactantes de fase aguda que progresaran en un porceso de amplificación de la respuesta. En una porcentaje significativo de casos estos mecanismos sobrepasan el objetivo de defensa y se tornan lesivos contra el propio huesped, situacion de disregulación que caracteriza a la sepsis (Barichello et al., 2022; Yang et al., 2020) .

La probabilidad de interacción de los procesos de inflamación con las vías hemostáticas resulta relevante, por lo que es frecuente encontrar diversos grados de alteración de la coagulación en los pacientes infectados. La explicación a estos fenómenos no se ha dilucidado del todo pero dfinitivemante el factor tisular y la implicación del endotelio en la fisiopatología séptica parecen determinar un importante vínculo con este tipo de alteraciones. Será la magnitud de la activación de la coagulación la que determinará si la clínica del paciente se destaca por descensos variables en el número de plaquetas o el desarrollo de coagulación intravascular diseminada e incluso la muerte. (Simmons & Pittet, 2015). El predominio del trastorno hacia la hipercoagulabilidad podrá incluso generar lesiones isquémicas en cualquier órgano del cuerpo humano. El trastorno por consumo se manifestará más bien como hemorragias (Nava-lópez, 2014).

Otros procesos que de forma adicional impactan en la condición de hipercoagulabilidad hacen referencia al descenso de la concentración tisular de proteína C asi como una baja de actividad fibrinolítica (León & Loza, 2014).

Como parte del curso habitual del proceso séptico, el estado proinflamatorio, en auge durante la fase inicial es progresivamente reemplazado por una condición antagónica de inmunosupresión. Algunos de la fenómenos que caracterizan a este momento de la respuesta es una caída en el nivel sérico de linfocitos T, probablemente secundaria a la

apoptosis de la fase precedente. Por otra parte desciende la producción de IL-6 y TNF α con lo que el estado inflamatorio cede paulatinamente (Sanjuán et al., 2016).

A nivel celular la disrupción de la homeostasis se sitúa en la perfusión. Si bien el perfil hemodinámico de la sepsis involucra vasoplejia con gasto cardiaco elevado, la hipoxia puede explicarse por afectación mitocondrial con alteraciones citopáticas, en las que el flujo sanguíneo hacia las células no es aprovechado, complicando las actividades metabólicas de la célula (Lambden et al., 2018b).

Por otra parte, las variantes hemodinámicas de la sepsis incluyen la posibilidad de afectar la contractilidad miocárdica uni o biventricular. La incidencia de cardiopatía séptica es variable, con tasas que van desde el 20 hasta el 60% (Askari & Messerli, 2019; Narváez et al., 2018). Esta condición podría formar parte del proceso deletéreo de las citoquinas inflamatorias circulantes, situación que le confiere su comportamiento típico de agudo y reversible. Suele existir una diferencia importante con que el choque cardiogénico en el cual la caída de la fracción de eyección se acompaña de presiones de llenado altas. La disfunción puede involucrar tanto la sístole como la diástole. Finalmente, el patrón hipovolémico también puede formar parte del comportamiento hemodinámico y se relaciona con pérdidas hídricas probables por fiebre, vómitos o diarreas así como al estado de vasoplejia venosa con reducción del retorno venoso (Ballesteros et al., 2014; Chiscano-Camón et al., 2022; Vera, 2010).

En la actualidad, el componente endotelial a tomado gran interés al destacar el glicocalix como un elemento fundamental durante el curso de la sepsis. Precisamente esta estructura es fundamental para mantener el equilibrio en el movimiento de líquidos entre los espacios intravascular e intersticial, lo cual permite entender que su disrupción dado el proceso inflamatorio genera un estado de hiperpermeabilidad vascular que contribuye en el agravamiento de la condición vital (J. L. Vélez et al., 2019).

7. ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCÍTICO COMO MARCADOR PRONÓSTICO EN LA SEPSIS Y EL CHOQUE SÉPTICO.

El curso clínico de una patología involucra múltiples desenlaces, algunos de ellos favorables y otros no tan alagadores. Esto ha obligado a plantear una investigación formal

sobre marcadores capaces de predecir el comportamiento de la enfermedad en virtud de establecer medidas oportunas que prevengan desenlaces graves (Faix, 2013).

La condición ideal de estos biomarcadores debe aproximar su capacidad diagnóstica o pronóstica a niveles de sensibilidad, especificidad, costos y facilidad de ejecución adecuados, sin que a la fecha exista el marcador ideal (Barichello et al., 2022). En este sentido, la propia fisiopatología de la sepsis impulsa a buscar, en la respuesta inflamatoria, la mayor parte de los marcadores pronósticos (Henriquez-Camacho & Losa, 2014). Entre los múltiples parámetros destacamos reactantes de fase aguda (Yende et al., 2019), quimioquinas y citoquinas (IL-6, IL-8, IL-10) (Bonaventura et al., 2020), patrones moleculares asociados a patrones (Larsson et al., 2019) entre otros múltiples parámetros de predicción (Linch, 2011).

Entre los más frecuentes en la práctica diaria está la procalcitonina. Esta hormona es un precursor de la calcitonina, vinculada a la homeostasis del calcio. En condiciones normales es indetectable, no obstante algunas situaciones estresantes entre las que se incluyen las infecciones conducen a una producción incrementada por parte de los hepatocitos y macrófagos. Se lo ha catalogado como un biomarcador temprano de supervivencia (Martin, 2012).

En el contexto del impacto de la respuesta inflamatoria a nivel de la coagulación se han investigado múltiples marcadores. Algunos de ellos, son el inhibidor del activador del plasminógeno-1, dímero-D, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial, TAFI y proteína C (Yang et al., 2020)

La interpretación de los datos obtenidos a partir de estos biomarcadores sugiere un análisis cuidadoso, en el cual se pueden concluir supuestos en base a valores de arranque y también en relación a tendencias. Es así que, una parte importante de la información disponible otorga un papel relevante a los niveles basales, asociándolos, a su vez, a desenlaces como mortalidad o estancia hospitalaria. Los cambios en relación al tiempo en el nivel sérico brindan importante información, en especial cuando se desea conocer el impacto de una u otra medida terapéutica en el curso y pronóstico de estos enfermos. Cuándo y cómo medir el biomarcador dependerá de cada prueba, sin que exista un postura formal de las diferentes sociedades sobre el uso de los biomarcadores en la práctica clínica.

En la actualidad, los resultados sobre la capacidad pronóstica de estas pruebas ha discurrido con mucha variabilidad sin alcanzar un nivel de resolución de la incertidumbre en el curso de la enfermedad. Siendo esto evidente, al momento no existe una sola prueba predictora de la mortalidad con un nivel de certeza óptimo.

Por otra parte, existen elementos científicos que obligan a los investigadores a dirigir su atención hacia herramientas de fácil acceso, baratas y simples, que no implican una sobrecarga adicional al sistema de salud y que podrían brindar información útil sobre los desenlaces futuros de los pacientes sépticos. Destaca en este sentido, el uso de parámetros de la biometría hemática, como lo es el índice neutrófilo/linfocito (INL), cuya aplicabilidad se ha evaluado no solo en el ámbito de la sepsis, sino también en procesos nosológicos como neoplasias o eventos cardíacos (Gibson et al., 1938; Hung et al., 2011). Por otra parte, se ha utilizado como predictor de resultados adversos en situaciones de hipertensión, preeclampsia e incluso para establecer complicaciones durante la infección por coronavirus (Ramos-Peñañiel et al., 2020) dada sus capacidad de evaluar la respuesta inflamatoria sistémica.

El comportamiento, por separado, de los componentes de este índice, involucra una movilización en sentido opuesto para cada elemento, denotando un incremento de los neutrófilos y un descenso de los linfocitos durante los estados sépticos (Huang et al., 2020). La integración de las dos variables en el INL, señala que, el incremento del valor del INL durante procesos de infección se asocia con peores resultados. En un estudio de pacientes sanos se estableció que el valor normal del INL es de 1,65 (SD: 0,78-3,53) (Forget et al., 2017).

En sepsis y choque séptico aún se mantiene controversias en el valor pronóstico de este parámetro (Riché et al., 2015; Saliccioli et al., 2015). En la actualidad existen una importante heterogeneidad entre los estudios que evalúan este marcador lo que ha determinado una dificultad en generalizar recomendaciones si bien los datos sugieren que niveles más altos de INL se podrían asociar con resultados adversos (Huang et al., 2020). Un estudio en emergencia encontró una curva ROC de 0,72 (IC:95% 0,69-0,75) en la capacidad de predicción de bacteriemia (Lowsby et al., 2015) mientras que el análisis del MIMIC III concluyó que solo valores de INL sobre 20 podría asociarse a mortalidad .

8. FACTORES DE RIESGO Y PERFIL DEMOGRÁFICO ASOCIADOS CON LA SEPSIS Y EL CHOQUE SÉPTICO.

Entre los factores de riesgo más relevantes, la edad avanzada es la más implicada. Este grupo etario tienen 2.3 veces más probabilidades de morir (Carillo & Carvajal, 2004). Las mujeres tienen una menor incidencia de sepsis sin diferencias significativas en mortalidad. Los diferentes grupos étnicos presentan variabilidad en los datos. En Estados Unidos la incidencia es mayor en personas no blancas, especialmente en raza negra (Angus & Wax, 2001; Gotts & Matthay, 2016). La inmunosupresión es un factor de riesgo para el desarrollo de sepsis, presentado un RR de 3. Ejemplos típicos de inmunodepresión son el SIDA, la cirrosis, la esplenectomía y algunas enfermedades autoinmunes. En el caso particular del cáncer, la sepsis ocurre cuatro veces más que en pacientes sin cáncer, atribuyéndole mayor mortalidad y estancias prolongadas (Gyawali et al., 2019a, 2019b; Zapata, 2011).

Existen factores de riesgo modificables que también se asocian a mayores tasas de sepsis, entre los cuales el beber alcohol se ha demostrado capaz de aumentar el riesgo de sepsis. Por su parte, el tabaco frente al pronóstico de pacientes sépticos es una asociación menos evidente (Faix, 2013; Remick, 2007).

CAPÍTULO III.

1. MATERIALES Y MÉTODOS

2. JUSTIFICACIÓN.

La sepsis causa una mortalidad elevada en UTI, sin que Ecuador sea la excepción (Salazar et al., 2018b; Tarquino et al., 2018; J. W. Vélez, 2020b), todo esfuerzo de acción oportuna en cuanto a vigilancia, diagnóstico o terapéutica puede influir sustancialmente en el pronóstico; situación que se pretende establecer con la evaluación de la capacidad pronóstica del INL, quedando establecida la relevancia social de este objetivo al

plantearse como un posible reductor de mortalidad al permitir seleccionar aquellos pacientes con más riesgo de morir por choque séptico.

La conveniencia de la investigación se sustenta en la propia epidemiología de la sepsis y su impacto a nivel mundial (Adhanom, 2020; Bauer et al., 2020). La necesidad de efectuar esta investigación se centra en reconocer el comportamiento del INL en pacientes sépticos y/o en choque sépticos acorde a la realidad propia de la población ecuatoriana y poder determinar con esto si tal parámetro debe o no ser incluido en las guías y protocolos del país. En dependencia de la información que se obtenga, el INL podrá formar parte de la valoración habitual de pacientes sépticos que llegan a la UTI con implicaciones prácticas, dada su facilidad de cálculo e interpretación.

Finalmente, el valor teórico estriba en la probabilidad de generar información útil ante la escasez de datos en el ámbito de cuidados intensivos en nuestro país, posibilitando el aporte a la comunidad científica que permita generar un camino hacia el rigor científico basado en datos bien estructurados.

3. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

Las implicaciones deletéreas de sepsis y choque séptico a nivel mundial son preocupantes, estableciéndose como una dificultad de salud pública con altos costes y altas tasas de mortalidad, aun cuando las estrategias terapéuticas y diagnósticas han progresado notablemente en los últimos años (Adhanom, 2020). En este ámbito nosológico se han planteado múltiples marcadores destinados a predecir mortalidad en terapia intensiva (UTI), sin que hasta la fecha se haya podido establecer el mejor de ellos.

A pesar de aquello, se requiere que tales marcadores cumplan con varios requisitos entre los que destaca su facilidad de aplicación, uso e interpretación, sin incremento de costes hospitalarios (Barichello et al., 2022). Resulta atractivo utilizar un elemento derivado de una prueba habitual en la valoración de los pacientes infectados, como lo es la biometría hemática, en particular del índice entre neutrófilos y linfocitos (INL).

Al respecto existe variada información, aunque no concluyente de este marcador en el escenario clínico y pronóstico (Huang et al., 2020). Sus implicaciones se dirigen

hacia la posibilidad de reconocer aquellos pacientes con mayor probabilidad de morir en el curso de un cuadro infeccioso grave para con esto enfatizar su monitoreo y vigilancia. En nuestro medio, una investigación ha señalado una mala capacidad predictora de mortalidad de este marcador en estados sépticos (Luis et al., 2019) por lo que se requiere aportar en este ámbito de la información para fortalecer el marco de referencia nacional.

El estudio fue viable en el plazo señalado y requiere de pocos recursos para su desarrollo. En este sentido, se plantea la siguiente pregunta de investigación:

4. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿El índice neutrófilo/linfocito es un marcador de mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico en unidades de terapia intensiva de Quito-Ecuador?

5. HIPÓTESIS

El índice neutrófilo/linfocito se asocia con mortalidad en pacientes con sepsis y/o choque séptico ingresados a terapia intensiva.

6. OBJETIVOS

7.

Objetivo primario:

Evaluar la asociación del índice de neutrófilo/linfocito (INL) con mortalidad de pacientes con sepsis y/o choque séptico en dos unidades de terapia intensiva de Quito-Ecuador en el periodo agosto 2022 – agosto 2023.

Objetivos secundarios:

1.- Establecer el perfil demográfico de los pacientes con sepsis y choque séptico del Hospital General Enrique Garcés y Hospital General Docente de Calderón.

2.- Calcular el índice de neutrófilo/linfocito en tres periodos durante la evolución de los pacientes en terapia intensiva, correspondientes al ingreso, 24 horas y 48 horas.

3.- Determinar la influencia del tipo de infección, la presencia de choque y marcadores de gravedad sobre el índice neutrófilo/linfocito y su capacidad predictora de mortalidad.

8. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Operacionalización de variables:

Tabla 1 Cuadro de operacionalización de variables

Variable.	Definición.	Dimensión.	Indicador.	Escala.	Tipo.
Edad	Periodo en años desde el nacimiento hasta el momento de inclusión al estudio	18 o más	Años	Razón	Cuantitativa
Sexo	Genotipo animal que clasifica a las especies como machos y hembras	0: Femenino 1: Masculino	Porcentaje	Nominal	Cualitativa
Sepsis	Fallo orgánico derivado de una infección	0: No 1: Sí	Porcentaje	Nominal	Cualitativa
Choque séptico	Sepsis asociada a necesidad de vasoactivo que presenta lactato sérico > a 2 mmol/l	0: No 1: Sí	Porcentaje	Nominal	Cualitativa
Origen de la sepsis	Foco primario de infección	0: Respiratoria 1: Abdominal 2: SNC 3: Asociada a catéter	Porcentaje	Nominal	Cualitativa

		4: Partes blandas 5: Urinaria			
SOFA	Escala de fallo multiorgánico	0 a 28	Puntaje	Razón	Cuantitativa
APACHE II	Score de Gravedad a las 24 horas	0 a 34	Puntaje	Razón	Cuantitativa
Neútrófilos	Polimorfonucleares pertenecientes a línea blanca	2500 a 8000 mil/mm ³	Contaje sérico	De intervalo	Cuantitativa
Linfocitos	Mononucleares pertenecientes a la línea blanca	1000 a 4000 mil/mm ³	Contaje sérico	De intervalo	Cuantitativa
Índice neutrófilo/linfocito	División del contaje absoluto de neutrófilos entre el número de linfocitos	Normal <1,65	Clasificación de lactato	Nominal	Cualitativo
Mortalidad en UCI	Condición a la salida de la UTI	0: Vivo 1: Fallecido	Porcentaje.	Nominal	Cualitativo

9. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

Las variables a recolectar se detallaron en el cuadro de operacionalización de variables (Tabla 1). Dichas variables se estructuraron en una ficha de recolección de datos (Anexo 1). El procedimiento de recolección se apegó a lo estipulado en el cronograma del protocolo de investigación. Se realizó la revisión de historias clínicas y bitácoras en un aproximado de 4 a 5 documentos por día.

10. TIPO DE ESTUDIO:

Estudio observacional, analítico de cohorte retrospectiva

11. POBLACIÓN Y MUESTRAS:

El estudio incluyó personas adultas con diagnóstico confirmado o sospechado de sepsis y/o choque séptico ingresados a Terapia Intensiva del Hospital Docente de Calderón y Enrique Garcés.

12. CÁLCULO DE MUESTRA:

Fórmula con la que se calculó la muestra:

$$Z^2_{1-\alpha/2} \frac{\left[\frac{(1-p_1)}{p_1} + \frac{(1-p_2)}{p_2} \right]}{\log_e(1-\alpha)^2}$$

Se ha utilizado un cálculo de muestra para contraste de hipótesis en estudios de cohorte. Dado que no se cuenta con información local, de relevancia, se ha decidido utilizar datos de una de las bases de datos más importantes como lo es la MIMIC-III (Ye et al., 2020). El análisis de datos de mortalidad en terapia intensiva ha brindado una incidencia en el grupo con INL en el cuartil de >20,25 de 21% mientras que la incidencia en el grupo con INL < a 20,25 fue de 12%. Utilizando un nivel de confianza de 95%, un poder estadístico del 80% y asumiendo que no se presentarán pérdidas en el curso de la investigación, la muestra necesaria es de 209 pacientes.

13. LUGAR EN EL CUAL SE REALIZÓ LA INVESTIGACIÓN:

Hospital General Enrique Garcés. Quito- Ecuador, Av. General Enríquez 17 0131. Sector Chilibulo. Teléfono: (02)2650273. Institución Pública

Hospital general docente de Calderón. Provincia de Pichincha, cantón Quito, parroquia Calderón, Barrio Sierra Hermosa, calle Capitán Giovanni Calles 170201 y Derbi, teléfonos PBX (593 2) 3952 700. Institución Pública

14. PUNTOS DE INCLUSIÓN

Pacientes adultos, mayores de 18 años, independiente del sexo, con diagnóstico de sepsis y/o choque séptico según criterios de definición actual SEPSIS 3 (Singer,

Deutschman, Seymour, Shankar-Hari, Annane, Bauer, Bellomo, Bernard, Chiche, Coopersmith, Hotchkiss, Levy, Marshall, Martin, Opal, Rubenfeld, van der Poll, et al., 2016)

Sepsis: Foco de infección + SOFA $> 0 = 2$

Choque séptico: sepsis + necesidad de vasoactivo + lactato $> 0 = 2$ mmol/l

15. PUNTOS DE EXCLUSIÓN

Muerte en terapia intensiva antes de 24 horas de estancia.

No disponer de biometría hemática en alguno de los periodos establecidos para esta investigación

Enfermedades en las cuales la fórmula leucocitaria se encuentre alterada por situaciones diferentes a la sepsis: neoplasias hematológicas.

16. ANÁLISIS DE DATOS

El análisis de los datos se estructuró en cuatro partes. La primera contiene el análisis univariado para lo cual las variables nominales se expresaron en frecuencias absolutas y relativa mientras que las variables numéricas mediante medidas de tendencia central y dispersión. La segunda parte se refiere al análisis bivariado para cuyo efecto se aplicaron pruebas paramétricas y no paramétrica según análisis de normalidad. La fuerza de asociación se reportó mediante odds ratio.

La tercera sección evaluó la capacidad de un modelo de regresión logística ajustado a la capacidad del INL para predecir mortalidad en relación a variables demográficas, scores de gravedad, hospital de origen y presencia de sepsis o choque. Finalmente se determinará un punto de corte de INL con mejor sensibilidad y especificidad (Youden) para predecir mortalidad a través de una curva ROC. Las Pruebas de hipótesis se analizaron a un nivel de significancia de 5% ($p:0,05$). Los datos se analizaron en el sistema informático SPSS versión 24.

17. ASPECTOS BIOÉTICOS:

La investigación actual está en línea con los estándares internacionales de ética para estudios en seres humanos de la Organización Mundial de la Salud y la Declaración de Helsinki de 2008. En virtud de la naturaleza del estudio y su metodología, los investigadores no intervinieron en ninguna fase de atención de los pacientes, por lo que se garantizará todos los derechos a la mejor atención posible, protegiendo los principios de autonomía, no maleficencia, beneficencia y justicia.

Es importante aclarar que todos los pacientes, sea por voluntad propia o por juicio de un afamiliar cercano, que ingresan a terapia intensiva aceptan ser atendidos y sometidos a los medios diagnóstico o terapéuticos requeridos plasmando su firma de consentimiento informado de ingreso.

Si bien, se requirió la información derivada de un estudio de laboratorio, el presente proyecto no solicitó realización de ningún tipo de prueba, en ningún momento de su desarrollo.

Los investigadores, director de tesis y director metodológico declaran no tener ningún conflicto de interés

18. PROCEDIMIENTO:

Los datos requeridos se obtuvieron de las evaluaciones habituales de los pacientes en terapia intensiva. Recalcando que no se modificaron los protocolos o los lineamientos de cada unidad. En consecuencia, no se generaron costos adicionales ni se requirió una aprobación expresa de los pacientes para la obtención de dichos datos.

19. CONFIDENCIALIDAD DE LA INFORMACIÓN:

Las variables señaladas se incluyeron en la base de datos bajo un código propio para cada paciente, sin que se requiera nombres o documentos de identidad. La codificación se realizó con las dos primeras letras del nombre y el apellido junto a los dos primeros dígitos de la cédula.

20. CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Dado que la información requerida para los objetivos de esta investigación fue la derivada de los protocolos de las unidades incluidas, sin afectar en la conducta a seguir por los médicos a cargo de los pacientes, no se utilizó consentimiento informado. Sabiendo que este documento busca acuerdos formales entre el paciente y el médico, para buscar las mejores opciones de atención y cuidado (27) no se ha considerado relevante la presencia del documento al no vulnerar bajo ningún concepto el acuerdo médico-paciente.

CAPÍTULO IV

1. RESULTADOS

El estudio incluyó un total de 210 pacientes con diagnóstico de sepsis atendidos en dos unidades de cuidados intensivos de Quito-Ecuador.

2. ANÁLISIS UNIVARIADO

Ninguna variable numérica presentó distribución normal por lo que se optó por describir medianas y rangos intercuartílicos. Por bisagras de Turkey se obtuvo una mediana de edad de 57,5 años (RIQ 40 a 74) en una muestra donde predominó el sexo femenino 129 (61,4%). El Hospital Docente de Calderón aportó con el 53,3% de la muestra (112 pacientes). Se reportaron 22 muertes equivalentes al 10,5% (Tabla 2).

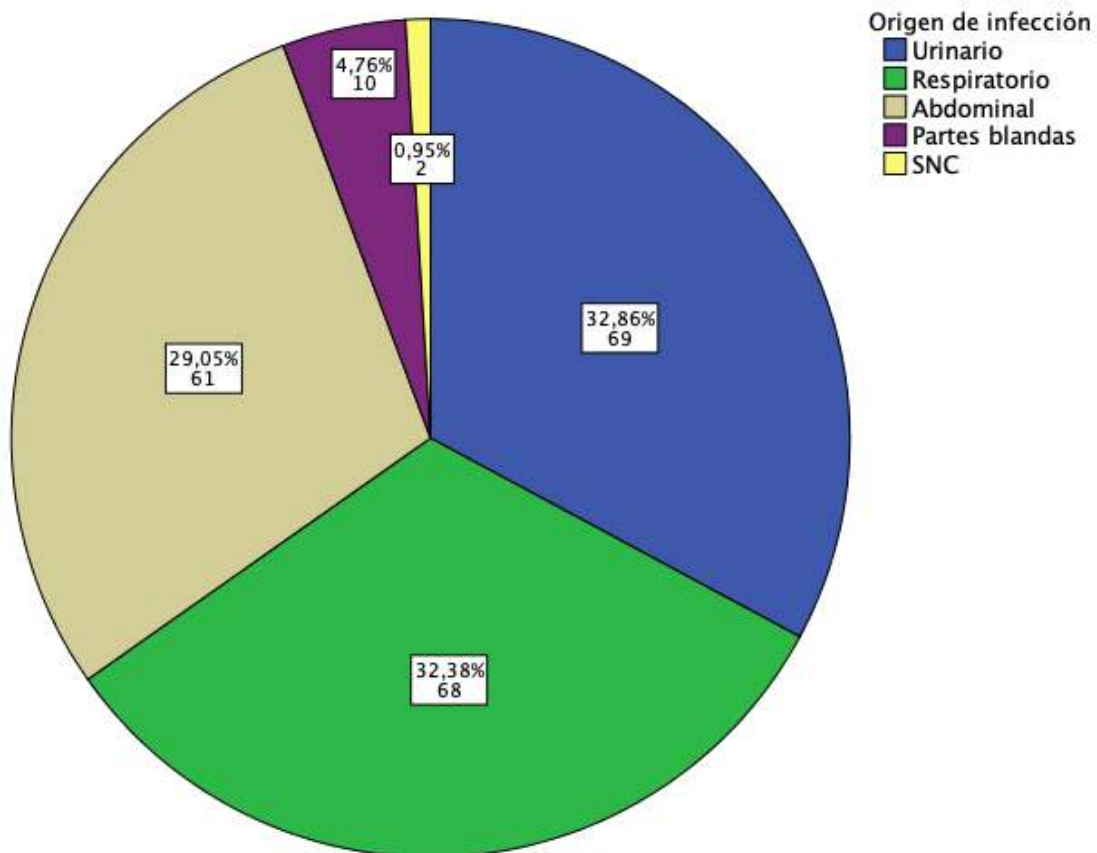
Tabla 2 Datos demográficos y clínicos en la muestra total

Variable.	Global n:210	HEG n:98	HGC n:112	P valor
Edad, mediana (RIQ)	57,5 (40-74)	57 (38-72)	57,5 (42-75)	0,62
Sexo femenino, n (%)	129 (61,4)	72 (73,5)	57 (50,9)	<0,05
SOFA, mediana (RIQ)	8 (5-15)	7 (4-10)	9 (7-11)	<0,05
APACHE II, mediana (RIQ)	15 (12-18)	16 (12-18)	15 (11-19)	0,99
Choque séptico n, (%)	181 (86,2)	91 (92,9)	90 (80,4)	<0,05

Etiología infecciosa				
Respiratoria, n (%)	68 (32,4)	23 (23,5)	45(40,2)	-
Abdominal, n (%)	61 (29)	32 (32,7)	29 (25,9)	-
SNC, n (%)	2 (1)	1 (1)	1(0,9)	-
Asociado a CVC, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Partes blandas, n (%)	10 (4,8)	2 (2)	8 (7,1)	-
Urinario, n (%)	69 (32,9)	40 (40,8)	29 (25,9)	-
Endocarditis, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Neutrófilos de ingreso*	13 (8,8-17,6)	12.3 (8,4-17,7)	13.2 (8,8-17,2)	0,94
Linfocitos de ingreso*	0,9 (0,6-1,5)	1 (0,7-1,64)	0,9 (0,6-1,3)	<0,05
IN/L ingreso	12 (7,1-24)	11 (6-23)	15,5 (7,8-24,6)	0,13
IN/L 24 horas	10 (6,3-16)	10 (7-15)	11 (6,1-16,4)	0,13
IN/L 48 horas	8,7 (5-13)	8 (5-11)	9,03 (5-14,62)	0,64
Mortalidad en UCI, n (%)	22 (10,5)	10 (10,2)	12 (10,7)	0,90

*Contaje en mil/mm³, RIQ: rango intercuartílico, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, SNC: Sistema nervioso central, CVC: catéter venoso central, IN/L: Índice neutrófilo-linfocito, UCI: unidad de cuidados intensivos.

El foco urinario fue la causa más frecuente de infección seguido por la respiratoria y abdominal. Los casos de infecciones de partes blandas y sistema nervioso central no superaron el 5% y no se reportaron casos de infección asociada al catéter ni endocarditis (Figura 1).

Figura 1 Distribución de las causas infecciosas

Elaborado por: Godoy y Toro (2024).

Al ingreso a terapia intensiva, la mediana de neutrófilos fue de 13 mil células / mm³ (RIQ: 8,8-17,6) sin diferencias estadísticas entre hospitales. Por su parte el contaje de linfocitos fue de 900 células / mm³ . La tendencia del índice N/L fue al descenso entre las tres fases de evaluación.

3. ANÁLISIS BIVARIADO

Cuatro variables demostraron diferencias estadísticamente significativas entre hospitales de análisis. La primera, en relación al predominio femenino en la muestra del Hospital Enrique Garcés. En el segundo caso, el score SOFA fue más alto para los pacientes del Hospital de Calderón pero sin relevancia clínica. La tercera diferencia estadística fue una mayor cantidad de pacientes en choque séptico para el Hospital Enrique

Garcés. Finalmente, el conteo de linfocitos fue discretamente más alto al ingreso en pacientes del Hospital Enrique Garcés.

Al agrupar la muestra entre pacientes vivos y muertos, el análisis bivariado reveló diferencias estadísticamente significativas en el sexo entre los pacientes, predominando el femenino. El resto de variables clínicas y demográficas no demostró diferencias relevantes. Por su parte, el único índice neutrófilo-linfocito que demostró asociación fue aquel que se llevó a cabo a las 48 horas desde el ingreso a UCI ($p < 0,001$) (Tabla 3).

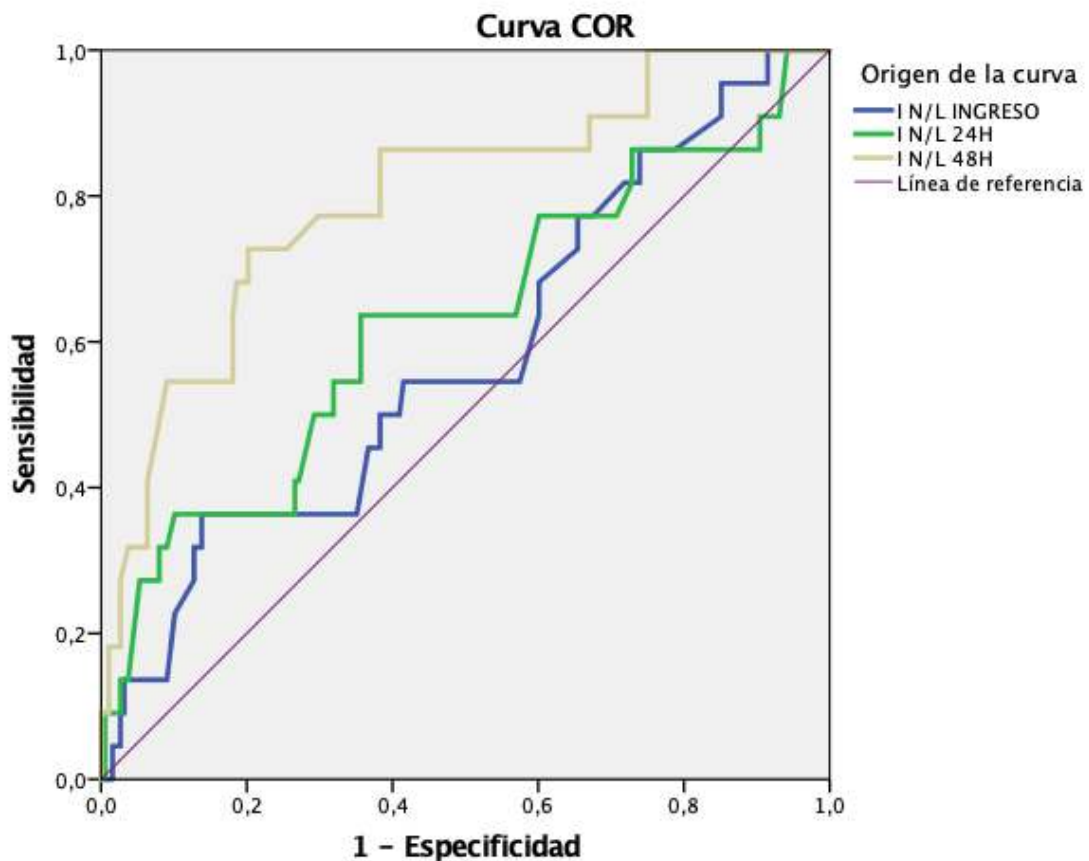
Tabla 3 Datos demográficos y clínicos según condición de egreso de UCI

Variable	Vivos n:188	Muertos n:22	p
Edad, mediana (RIQ)	56 (39,5-74)	62,5 (42-74)	0,44
Sexo femenino, n (%)	115 (61,2)	14 (63,6)	<0,05
SOFA, mediana (RIQ)	8 (5-11)	9 (8-10)	0,06
APACHE II, mediana (RIQ)	15 (12-18)	16 (13-20)	0,28
Choque séptico n, (%)	162 (86,2)	19 (86,4)	0,98
Etiología infecciosa			
Respiratoria, n (%)	63 (33,5)	5(22,7)	-
Abdominal, n (%)	51 (27,1)	10 (45,5)	-
SNC, n (%)	2 (1,1)	0(0)	-
Asociado a CVC, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Partes blandas, n (%)	7 (3,7)	3 (13,6)	-
Urinario, n (%)	65 (34,6)	4 (18,2)	-
Endocarditis, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Neutrófilos de ingreso*	12.5 (8,7-17,2)	14.6 (8,8-18)	0,30
Linfocitos de ingreso*	0,9 (0,6-1,5)	1 (0,5-1,5)	0,83
IN/L ingreso	12 (7-23,6)	16,7 (8,9-33)	0,22
IN/L 24 h	10 (6,2-15,8)	14,4 (9-25)	0,05
IN/L 48 h	7,6 (4,9-11,4)	18 (11-26)	<0,001

*Contaje en mil/mm³, RIQ: rango intercuartílico, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, SNC: Sistema nervioso central, CVC: catéter venoso central, IN/L: Índice neutrófilo-linfocito, UCI: unidad de cuidados intensivos.

Se realizó una curva ROC para los tres valores del índice N/L evaluados: al ingreso, 24 horas y 48 horas. La medición inicial no demostró capacidad de discriminación en relación al desenlace de mortalidad. La segunda evaluación, a las 24 horas, registró una curva aceptable. Por último, la evaluación a las 48 horas evidenció una muy buena capacidad de predicción de mortalidad (AUC: 0,80, IC 95%: 0,70-0,90). Estos datos se resumen en la figura 2 y tabla 4.

Figura 2 Curva ROC para índice N/L en tres diferentes momentos de evaluación



IN/L: índice neutrófilo leucocito, COR: Característica Operativa del Receptor

Tabla 4 Valores de área bajo la curva para cada índice neutrófilo linfocito

Variable	AUC	IC, 95%
IN/L ingreso	0,58	0,45-0,71
IN/L 24 h	0,63	0,49-0,77
IN/L 48 h	0,80	0,70-0,90

IN/L: índice neutrófilo leucocito, IC: intervalo de confianza

El índice de Youden para la evaluación al ingreso a UCI encontró un punto de corte de 29,5, para una sensibilidad de 36% y una especificidad de 86%. Para la medición a las 24 horas el punto de mejor sensibilidad y especificidad fue 12,1 (sensibilidad: 64% y especificidad:63%). Finalmente, el índice N/L a la 48 horas fue 13,1 para una sensibilidad de 73% y una especificidad de 80% .

Con base solo en el índice a las 48 horas, se realizaron dos tipos de puntos de corte adicionales. El primero con alta sensibilidad y baja especificidad (91% y 25%): 4,95. El segundo con alta especificidad y baja sensibilidad (55%, 90%): 16,16.

En el caso del punto de corte de 13,1 para la valoración a las 48 horas con equilibrio entre especificidad y sensibilidad, el likelihood ratio positivo (LR+) fue de 3,59 y el likelihood ratio negativo (LR-) fue de 0,34. El índice con alta sensibilidad y baja especificidad presentó un LR+ de 1,21 y LR- de 0,36. El punto de corte con alta especificidad y baja sensibilidad alcanzó un LR+ de 5,40 y LR- de 0,51.

La muestra se dicotomizó para cada uno de estos puntos de corte. El de alta sensibilidad no demostró asociación con mortalidad, mientras que los puntos de corte con alta especificidad y aquel con equilibrio entre sensibilidad y especificidad si lo hicieron. El OR en el primer caso fue de 10,67 (IC,95%: 4,07-27,99) y de 10,53 (IC,95%: 3,86-28,71) para el segundo.

4. ANÁLISIS MULTIVARIADO

Se utilizó el método intro de regresión logística binaria para investigar las relaciones entre el índice N/L medido a las 48 horas y mortalidad. Al modelo se le agregaron variables con posible ingerencia en los resultados. Dichas variables fueron, el hospital de origen, la edad y el sexo, el score SOFA y APACHE II de ingreso y la presencia o no de choque séptico. Dado que la investigación a arrojado tres puntos de corte establecidos en el análisis bivariado, se decidió construir un modelo diferente por cada punto de corte. El primero de ellos con el punto de corte en 4.95 (Tabla 5), el segundo con punto de corte en 16,16 (Tabla 6) y el tercero con el corte en 13,1 (Tabla 7).

Tabla 5 Modelo de regresión con punto de corte IN/L de alta sensibilidad y baja especificidad: 4,95 (S:91%, E: 25%)

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	IC,95%	
HEG	,098	,501	,039	1	,844	1,103	,413	2,945
Sexo Femenino	,081	,491	,027	1	,869	1,084	,414	2,841
Edad	,009	,012	,601	1	,438	1,009	,986	1,032
Choque séptico	-,354	,717	,244	1	,622	,702	,172	2,861
SOFA	,062	,068	,826	1	,363	1,064	,931	1,216
Apache II	,007	,039	,033	1	,855	1,007	,932	1,088
IN/L 48 h	1,146	,771	2,211	1	,137	3,146	,694	14,250
Constante	-4,063	1,244	10,670	1	,001	,017		

Tabla 6 Modelo de regresión con punto de corte IN/L de alta especificidad y baja sensibilidad: 16,16 (S:55%, E: 90%)

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	IC,95%	
HEG	,279	,548	,259	1	,611	1,322	,451	3,871

Sexo								
Femenino	-,096	,531	,033	1	,857	,909	,321	2,571
Edad	,007	,012	,352	1	,553	1,007	,984	1,031
Choque séptico	-,699	,780	,802	1	,370	,497	,108	2,295
SOFA	,060	,075	,652	1	,419	1,062	,918	1,230
Apache II	-,019	,043	,197	1	,657	,981	,901	1,068
IN/L 48 h	2,414	,524	21,217	1	,000	11,176	4,002	31,213
Constante	-2,916	1,065	7,498	1	,006	,054		

Tabla 7 Modelo de regresión con punto de corte IN/L para especificidad y sensibilidad equilibrados: 13,1 (S:73%, E: 80%)

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	IC,95%	
HEG	,594	,557	1,141	1	,286	1,812	,609	5,395
Sexo								
Femenino	-,156	,532	,086	1	,770	,856	,302	2,429
Edad	,008	,012	,442	1	,506	1,008	,984	1,033
Choque séptico	-,914	,795	1,324	1	,250	,401	,084	1,902
SOFA	,070	,075	,870	1	,351	1,073	,925	1,244
Apache II	-,022	,043	,250	1	,617	,978	,899	1,065
IN/L 48 h	2,508	,554	20,464	1	,000	12,275	4,142	36,379
Constante	-3,391	1,142	8,812	1	,003	,034		

Solo el segundo y tercer modelo demostraron que el índice N/L tiene adecuada capacidad predictiva de mortalidad sin otras variables asociadas. En el modelo con el punto de corte de 16,6 la prueba de Hosmer y Lemeshow indica un adecuado ajuste. El r cuadrado de Nagelkerke señala que las variables utilizadas explican un 22% del desenlace. Para el punto de corte de 13,1 la prueba de bondad de ajuste también fue adecuada, mientras que el r cuadrado establezca un 24% de explicación de la variable resultado a través de las variables del modelo.

CAPÍTULO V

1. DISCUSION

La relevante situación de la sepsis a nivel mundial y la intrigante fisiopatología que gobierna sus procesos ha impulsado esta investigación con enfoque en biomarcadores como predictores de mortalidad.

A partir de los datos obtenidos se ha podido constatar como el índice neutrófilo/linfocito puede resultar útil en la evaluación del paciente séptico en relación a su pronóstico durante su estancia en terapia intensiva. Si bien nuestro estudio evaluó el índice en tres ocasiones durante la evolución de los pacientes, solo el cálculo del mismo a las 48 horas aportó importante información sobre el desenlace de los pacientes ofreciendo asociación con mortalidad tanto en el análisis bivariado como multivariado.

En el campo de los biomarcadores en sepsis la posibilidad de optar por aquellos de implementación fácil y alta disponibilidad resulta conveniente y rentable, lo cual presenta al índice N/L como atractivo para el ejercicio clínico. Basicamente, este índice expresa el potencial desequilibrio entre neutrófilos y linfocitos durante procesos de inflamación sistémica propios de la sepsis y el choque séptico (Faix, 2013; Henriquez-Camacho & Losa, 2014; León & Loza, 2014).

A pesar de limitada información sobre el impacto de este índice se conoce en la actualidad que mientras más alto es el valor del índice el pronóstico en pacientes con sepsis es desfavorable sin que exista un punto de corte claramente establecido. En el metanálisis de Huang la información establecida a partir de 14 estudios se apreció importante variabilidad metodológica y demográfica. Los valores de corte oscilaron entre 4.36 y 23.8 sin que se puede establecer el corte ideal para el pronóstico de la sepsis (Huang et al., 2020). En la conclusión de este estudio se señaló que el diseño del estudio, el valor de corte del índice y la etnia no afectaron el valor pronóstico en pacientes con sepsis.

En estudio propsectivo de 5034 pacientes hospitalizados se encontró un valor de corte \geq

7,95 como predictor de mortalidad, basados en metodologías similares a las realizadas en nuestra investigación a través de modelos bivariados y multivariados. En este caso, este estudio incluyó una población con diagnósticos adicionales a la sepsis (Di Rosa et al., 2023). En este estudio la población presentó una edad media 86 años lo que generó divergencia entre la comparabilidad de los datos con nuestra investigación. Basados en nuestra información se requería un punto de corte más alto para generar predicciones óptimas, probablemente cercano a 11.

En un análisis retrospectivo de 411 pacientes italianos, diagnosticados de COVID-19 con aproximadamente 72 años, la curva ROC para el índice fue de 0.772 (especificidad :71,9% y sensibilidad 72,9%). Sugieren en esta investigación, de forma similar a nuestros datos, evidencia para señalar este biomarcador como predictor independiente de mortalidad (Regolo et al., 2022). La principal diferencia en nuestra investigación fue el perfil de infecciones presentes.

En cuanto a la mortalidad encontrada en la investigación esta fue de 10%, comparativamente menor a otras investigaciones tanto locales como internacionales. En Colombia se han reportado estudios cuya tasa de mortalidad es próximo al 45% (Ortiz et al., 2014; Rodríguez et al., 2011). EE.UU reconoce una mortalidad de 33.69% mientras que en países europeos es de 34,57% (Bauer et al., 2020). En Tokio los datos señalan un alcance de 25% (Ryoo et al., 2018).

En Ecuador, el Hospital del Seguro Social de Quito (Ramos et al., 2018) expresó en una investigación sobre pacientes sépticos, datos demográficos similares. Destacamos, sin embargo, que en la mayor parte de las investigaciones se presenta un discreto predominio masculino, diferente a lo encontrado en nuestra tesis.

Entre las limitaciones del estudio destacamos la probabilidad de introducción de sesgos de selección y de información propios de la metodología retrospectiva, que podrían afectar los resultados y conclusiones. Dado que la muestra se calculó con base en prevalencias y proporciones previas de estudios grandes pero de otras localidades, el tamaño muestral pudo ser inadecuado para detectar asociaciones más sutiles en el contexto local.

Aunque el modelo de regresión binaria estableció información categórica sobre el impacto del índice sobre la mortalidad es difícil identificar marcadores independientes de la mortalidad utilizando únicamente este índice, otras investigaciones sugieren multicausalidad en este desenlace, esto sugiere que otras variables que no hayan sido consideradas, podrían haber afectado la interpretación de los resultados.

CAPÍTULO VI

1. CONCLUSIONES

El perfil demográfico observado se caracterizó por una mediana de edad de 57 años, con predominio del sexo femenino. El choque séptico fue preponderante en la muestra de estudio, siendo la sepsis urinaria la causa más frecuente. Esto resultó relevante al advertir esta fuente etiológica como aviso de en la evaluación y control de esta entidad.

Se pudo calcular con éxito el índice de neutrófilo/linfocito en los tres periodos programados, lo que garantiza la integridad de los datos y la fiabilidad de los resultados obtenidos.

Se estableció que el índice de neutrófilo/linfocito, cuando fue medido a las 48 horas, demuestra una significativa capacidad predictiva de mortalidad. Esta condición establece la importancia clínica de este marcador como un predictor de resultados adversos en pacientes con sepsis y choque séptico.

Los datos obtenidos sugieren que el índice de neutrófilo/linfocito es un marcador independiente de mortalidad en la población de estudio ya que los modelos establecidos no encontraron otras variables asociadas a la muerte de los pacientes.

2. RECOMENDACIONES

Según este estudio, el índice de neutrófilo/linfocito podría ser útil como predictor de mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico.. Sin embargo, las limitaciones propias de los estudios retrospectivos establecen la necesidad de fortalecer las hipótesis establecidas por lo que se recomienda realizar estudios prospectivos con un diseño más

robusto que incluya una cohorte más amplia de pacientes y un seguimiento a largo plazo, como seguimientos de 30 y 90 días.

Dada la relevancia clínica de los hallazgos, consideramos que la información lograda a nivel local, abona hacia el conocimiento del comportamiento de la sepsis aplicada a la realidad nacional lo que se sugiere la realización de estudios similares a nivel nacional para obtener una visión más completa de la aplicación de este índice. Con esto se podría dilucidar si los resultados son consistentes.

Considerando la facilidad y el bajo costo en la aplicación de este índice, se recomienda su implementación en las unidades de cuidados intensivos del país como una herramienta de estratificación del riesgo en pacientes con sepsis y choque séptico lo que proporcionaría una base para la implementación de estrategias y protocolos mejor estructurados a los ya establecidos, contribuyendo a la identificación temprana de los pacientes en riesgo de muerte mejorando los resultados clínicos y los costes de atención.

BIBLIOGRAFIA

- Adhanom, T. (2020). *GLOBAL REPORT ON THE EPIDEMIOLOGY AND BURDEN OF SEPSIS Current evidence , identifying gaps and future directions.*
- Angus, D. C., & Wax, R. S. (2001). *Epidemiology of sepsis: An update.* 29(7).
- Askari, A. T., & Messerli, A. W. (2019). Cardiovascular Hemodynamics. In A. T. Askari & A. W. Messerli (Eds.), *JAMA: The Journal of the American Medical Association* (Vol. 204, Issue 8). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-19131-3>
- Ballesteros, M. A., Miñambres, E., & Fariñas, M. C. (2014). Sepsis y shock séptico. *Medicine (Spain)*, 11(57), 3352–3363. [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(14\)70784-X](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(14)70784-X)
- Barichello, T., Generoso, J. S., Singer, M., & Dal-Pizzol, F. (2022). Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis—a narrative review. In *Critical Care* (Vol. 26, Issue 1). BioMed Central. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03862-5>
- Bauer, M., Gerlach, H., Vogelmann, T., Preissing, F., Stiefel, J., & Adam, D. (2020). Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019— results from a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, 24(1), 239. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02950-2>
- Bonaventura, A., Carbone, F., Vecchié, A., Meessen, J., Ferraris, S., Beck, E., Keim, R., Minetti, S., Elia, E., Ferrara, D., Ansaldo, A. M., Novelli, D., Caironi, P., Latini, R., & Montecucco, F. (2020). The role of resistin and myeloperoxidase in severe sepsis and septic shock: Results from the ALBIOS trial. *European Journal of Clinical Investigation*, 50(10). <https://doi.org/10.1111/eci.13333>

- Bone, R. C., Balk, R. A., Cerra, F. B., Dellinger, R. P., Fein, A. M., Knaus, W. A., Schein, R. M. H., & Sibbald, W. J. (1992a). Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*, *101*(6), 1644–1655. <https://doi.org/10.1378/chest.101.6.1644>
- Bone, R. C., Balk, R. A., Cerra, F. B., Dellinger, R. P., Fein, A. M., Knaus, W. A., Schein, R. M. H., & Sibbald, W. J. (1992b). Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest*, *101*(6), 1644–1655. <https://doi.org/10.1378/chest.101.6.1644>
- Bone, R. C., Balk, R. A., Cerra, F. B., Dellinger, R. P., Fein, A. M., Knaus, W. A., Schein, R. M. H., & Sibbald, W. J. (1992c). Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*, *101*(6), 1644–1655. <https://doi.org/10.1378/chest.101.6.1644>
- Carillo, R., & Carvajal, R. (2004). Sepsis. Conceptos actuales. *Revista de La Facultad de Medicina UNAM*, *47*.
- Chiscano-Camón, L., Plata-Menchaca, E., Ruiz-Rodríguez, J. C., & Ferrer, R. (2022). Pathophysiology of septic shock. *Medicina Intensiva*, *46*, 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2022.03.017>
- Choi, J. J., & McCarthy, M. W. (2018). The surviving sepsis controversy: a call to action for hospital medicine. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, *16*(12), 889–892. <https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1547192>
- Dellinger, R. P., Carlet, J. M., Masur, H., Gerlach, H., Calandra, T., Cohen, J., Gea-Banacloche, J., Keh, D., Marshall, J. C., Parker, M. M., Ramsay, G., Zimmerman, J. L., Vincent, J.-L., & 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>

- Di Rosa, M., Sabbatinelli, J., Soraci, L., Corsonello, A., Bonfigli, A. R., Cherubini, A., Sarzani, R., Antonicelli, R., Pelliccioni, G., Galeazzi, R., Marchegiani, F., Iuorio, S., Colombo, D., Burattini, M., Lattanzio, F., & Olivieri, F. (2023). Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) predicts mortality in hospitalized geriatric patients independent of the admission diagnosis: a multicenter prospective cohort study. *Journal of Translational Medicine*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04717-z>
- Faix, J. D. (2013). Biomarkers of sepsis. In *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* (Vol. 50, Issue 1, pp. 23–36). <https://doi.org/10.3109/10408363.2013.764490>
- Forget, P., Khalifa, C., Defour, J. P., Latinne, D., & Pel, M. C. Van. (2017). What is the normal value of the neutrophil - to - lymphocyte ratio ? *BMC Research Notes*, 10–13. <https://doi.org/10.1186/s13104-016-2335-5>
- Gibson, P. H., Croal, B. L., Cuthbertson, B. H., Small, G. R., Ifezulike, A. I., Gibson, G., Jeffrey, R. R., Buchan, K. G., El-shafei, H., & Hillis, G. S. (1938). *Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting*. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.06.043>
- Gotts, J. E., & Matthay, M. A. (2016). Sepsis: Pathophysiology and clinical management. In *BMJ (Online)* (Vol. 353). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/bmj.i1585>
- Guarino, M., Perna, B., Cesaro, A. E., Maritati, M., Spampinato, M. D., Contini, C., & De Giorgio, R. (2023). 2023 Update on Sepsis and Septic Shock in Adult Patients: Management in the Emergency Department. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 12, Issue 9). MDPI. <https://doi.org/10.3390/jcm12093188>

- Gyawali, B., Ramakrishna, K., & Dhamoon, A. S. (2019a). Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Medicine*, 7, 205031211983504. <https://doi.org/10.1177/2050312119835043>
- Gyawali, B., Ramakrishna, K., & Dhamoon, A. S. (2019b). Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Medicine*, 7, 205031211983504. <https://doi.org/10.1177/2050312119835043>
- Henriquez-Camacho, C., & Losa, J. (2014). Biomarkers for Sepsis. *BioMed Research International*, 2014, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2014/547818>
- Hollenbeak, C. S., Henning, D. J., Geeting, G. K., Ledebor, N. A., Faruqi, I. A., Pierce, C. G., Thomas, C. B., & O’Neal, H. R. (2023). Costs and Consequences of a Novel Emergency Department Sepsis Diagnostic Test: The IntelliSep Index. *Critical Care Explorations*, 5(7), E0942. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000942>
- Huang, Z., Fu, Z., Huang, W., & Huang, K. (2020). Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: A meta-analysis. *American Journal of Emergency Medicine*, 38(3), 641–647. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.10.023>
- Hung, H., Chen, J., Yeh, C. Y., Changchien, C., Tang, R., Hsieh, P., Tasi, W., You, J., You, Y., Fan, C., Wang, J., & Chiang, J. (2011). *Effect of preoperative neutrophil – lymphocyte ratio on the surgical outcomes of stage II colon cancer patients who do not receive adjuvant chemotherapy*. 1059–1065. <https://doi.org/10.1007/s00384-011-1192-x>
- Hutchings, M. I., Truman, A. W., & Wilkinson, B. (2019). Antibiotics: past, present and future. *Current Opinion in Microbiology*, 51, 72–80. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.10.008>

- Lambden, S., Creagh-Brown, B. C., Hunt, J., Summers, C., & Forni, L. G. (2018a). Definitions and pathophysiology of vasoplegic shock. In *Critical Care* (Vol. 22, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2102-1>
- Lambden, S., Creagh-Brown, B. C., Hunt, J., Summers, C., & Forni, L. G. (2018b). Definitions and pathophysiology of vasoplegic shock. In *Critical Care* (Vol. 22, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2102-1>
- Larsson, A., Tydén, J., Johansson, J., Lipcsey, M., Kultima, K., & Mandic-havelka, A. (2019). Calprotectin is superior to procalcitonin as a sepsis marker and predictor of 30-day mortality in intensive care patients. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 0(0), 1–6. <https://doi.org/10.1080/00365513.2019.1703216>
- 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., Fink, M. P., Marshall, J. C., Abraham, E., Angus, D., Cook, D., Cohen, J., Opal, S. M., Vincent, J. L., & Ramsay, G. (2003). 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Critical Care Medicine*, 31(4), 1250–1256. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B>
- Levy, M. M., Rhodes, A., Phillips, G. S., Townsend, S. R., Schorr, C. A., Beale, R., Osborn, T., Lemeshow, S., Chiche, J.-D., Artigas, A., & Dellinger, R. P. (2015). Surviving Sepsis Campaign. *Critical Care Medicine*, 43(1), 3–12. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000723>
- Linch, S. N. (2011). *The individual and unique roles for eosinophils and interleukin-5 in the innate immune response to sepsis. July.*

- Lowsby, R., Gomes, C., Jarman, I., Lisboa, P., Nee, P. A., Vardhan, M., Eckersley, T., Saleh, R., & Mills, H. (2015). Neutrophil to lymphocyte count ratio as an early indicator of blood stream infection in the emergency department. *Emergency Medicine Journal*, 32(7), 531–534. <https://doi.org/10.1136/emered-2014-204071>
- Luis, J., Páez, V., Paúl, A., Hidalgo, C., Andrés, P., Páez, V., Xavier, S., Moscoso, A., Pablo, H., & Suárez, A. (2019). *Índices neutrófilo / linfocitos y plaquetas / linfocitos como predictores de mortalidad en sepsis factors of sepsis mortality*. 44(1), 57–67.
- 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>
- Merino-garcı, P. A., Garcı, 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>
- Moss, M. (2017). *Epidemiology of Sepsis : Race , Sex , and Chronic Alcohol Abuse*. 41(October).
- Narváez, I., Canabal, A., Martín, C., Sánchez, M., Moron, A., Alcalá, J., Giacoman, S., & Magro, M. (2018). Incidencia y evolución de la miocardiopatía séptica en una cohorte de pacientes con sepsis y shock séptico. *Medicina Intensiva*, 42(5), 283–291. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2017.08.008>
- 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.
- Ortíz, G., Dueñas, C., Rodríguez, F., Barrera, L., & Rosa, G. D. La. (2014). *Epidemiology of sepsis in Colombian intensive care units*.
- Pittard, M. G., Huang, S. J., McLean, A. S., & Orde, S. R. (2017). Association of positive fluid balance and mortality in sepsis and septic shock in an Australian cohort. *Anaesthesia and Intensive Care*, 45(6), 737–743. <https://doi.org/10.1177/0310057x1704500614>
- Ramos, É., 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), 34–39.
- Ramos-Peñañiel, C. O., Santos-González, B., Flores-López, E. N., Galván-Flores, F., Hernández-Vázquez, L., Santoyo-Sánchez, A., De Oca-Yemha, R. M., Bejarano-Rosales, M., Rosas-González, É., Olarte-Carrillo, I., Martínez-Murillo, C., & Martínez-Tovar, A. (2020). Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte, monocyte-to-lymphocyte and lymphocyte-to-platelet ratios for the prognosis of COVID-19-associated complications. *Gaceta Médica de Mexico*, 156(5), 413–419. <https://doi.org/10.24875/GMM.20000458>
- Regolo, M., Vaccaro, M., Sorce, A., Stancanelli, B., Colaci, M., Natoli, G., Russo, M., Alessandria, I., Motta, M., Santangelo, N., Fiorito, L., Giarrusso, O., Giangreco, F., Arena, A., Noto, P., Ciampi, C., Carpinteri, G., & Malatino, L. (2022). Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) Is a Promising Predictor of Mortality and Admission to Intensive Care Unit of COVID-19 Patients. *Journal of Clinical Medicine*, 11(8). <https://doi.org/10.3390/jcm11082235>

- Remick, D. G. (2007). Pathophysiology of sepsis. *American Journal of Pathology*, *170*(5), 1435–1444. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.060872>
- Riché, F., Gayat, E., Barthélémy, R., Dorze, M. Le, & Matéo, J. (2015). Reversal of neutrophil-to-lymphocyte count ratio in early versus late death from septic shock. *Critical Care*, 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1144-x>
- Rodríguez, F., Barrera, L., De La Rosa, G., Dennis, R., Dueñas, C., Granados, M., Londoño, D., Molina, F., Ortiz, G., & Jaimes, F. (2011). The epidemiology of sepsis in Colombia: A prospective multicenter cohort study in ten university hospitals. *Critical Care Medicine*, *39*(7), 1675–1682. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318218a35e>
- Russell, J. A., Rush, B., & Boyd, J. (2018). Pathophysiology of Septic Shock. *Critical Care Clinics*, *34*(1), 43–61. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2017.08.005>
- Ryoo, S. M., Lee, J., Lee, Y. S., Lee, J. H., Lim, K. S., Huh, J. W., Hong, S. B., Lim, C. M., Koh, Y., & Kim, W. Y. (2018). Lactate Level Versus Lactate Clearance for Predicting Mortality in Patients with Septic Shock Defined by Sepsis-3. *Critical Care Medicine*, *46*(6), E489–E495. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003030>
- Salazar, S., Guerrero, F., & Pozo, G. del. (2018a). Caracterización demográfica y epidemiológica de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, de 2014-2015 y 2016. *Cambios*, *17*.
- Salazar, S., Guerrero, F., & Pozo, G. del. (2018b). Caracterización demográfica y epidemiológica de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, de 2014-2015 y 2016. *Cambios*, *17*.
- Salciccioli, J. D., Marshall, D. C., Pimentel, M. A. F., Santos, M. D., Pollard, T., Celi, L. A., & Shalhoub, J. (2015). *The association between the neutrophil-to- lymphocyte*

ratio and mortality in critical illness: an observational cohort study. 1–8.

<https://doi.org/10.1186/s13054-014-0731-6>

Sanjuán, A. R., Cervera, E., Villa, G. V., & Amarís, P. J. V. (2016). *Revisión de tema :*

Biomarcadores neuronales y gliales como estrategia de clasificación cuantitativa de la severidad del trauma craneoencefálico Review: Neuronal and glial biomarkers as quantitative approach to classify the severity of traumatic brain. 32(2), 302–318.

Simmons, J., & Pittet, J. F. (2015). The coagulopathy of acute sepsis. In *Current Opinion in Anaesthesiology* (Vol. 28, Issue 2, pp. 227–236). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000163>

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>

Singer, M., Deutschman, C. S., & Seymour, C. (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 315, Issue 8, pp. 801–810). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>

Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J.-D., Coopersmith, C. M., Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., Marshall, J. C., Martin, G. S., Opal, S. M., Rubenfeld, G. D., van der Poll, T., Vincent, J.-L., & Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 801. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>

Tarquino, E., Tituaña, R., Eduardo, C., Salas, C., Sebastián, A., Almeida, H., Cristina, M., & Rosales, G. (2018). *Perfil demográfico y epidemiológico de la sepsis en la*

- Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín Epidemiologic and demographic profile of sepsis in the Intensive Care. 17(1), 36–41.*
- Torio, C. M., & Andrews, R. M. (2006). *National Inpatient Hospital Costs: The Most Expensive Conditions by Payer, 2011.*
- Vélez, J. L., Montalvo, M., Aguayo, S., Vélez, P. A., Velarde, G., Jara González, F. E., & Barboza-Meca, J. (2019). Glicocálix endotelial: relevancia clínica y enfoque traslacional. *Horizonte Médico (Lima), 19(4), 84–92.*
<https://doi.org/10.24265/horizmed.2019.v19n4.12>
- Vélez, J. W. (2020a). *Epidemiología de la sepsis en cuidados intensivos del Hospital Eugenio Espejo* [Universidad de São Paulo].
<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17144/tde-02122020-104811/publico/JorgeWashingtonVelez.pdf>
- Vélez, J. W. (2020b). Epidemiología de la sepsis en cuidados intensivos del Hospital Eugenio Espejo . In *Universidad de Sao Paulo.*
- 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)
- Vincent, J.-L., Sakr, Y., Sprung, C. L., Ranieri, V. M., Reinhart, K., Gerlach, H., Moreno, R., Carlet, J., Le Gall, J.-R., & Payen, D. (2006a). Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Critical Care Medicine, 34(2), 344–353.*
<https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000194725.48928.3a>
- Vincent, J.-L., Sakr, Y., Sprung, C. L., Ranieri, V. M., Reinhart, K., Gerlach, H., Moreno, R., Carlet, J., Le Gall, J.-R., & Payen, D. (2006b). Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Critical Care Medicine, 34(2), 344–353.*
<https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000194725.48928.3a>

- Yang, H., Du, L., & Zhang, Z. (2020). Potential biomarkers in septic shock besides lactate. In *Experimental Biology and Medicine* (Vol. 245, Issue 12, pp. 1066–1072). SAGE Publications Inc. <https://doi.org/10.1177/1535370220919076>
- Ye, W., Chen, X., Huang, Y., Li, Y., Xu, Y., Liang, Z., Wu, D., Liu, X., & Li, Y. (2020). The association between neutrophil-to-lymphocyte count ratio and mortality in septic patients: a retrospective analysis of the MIMIC-III database. *Journal of Thoracic Disease*, 12(5), 1843–1855. <https://doi.org/10.21037/jtd-20-1169>
- Yende, S., Kellum, J. A., Talisa, V. B., Palmer, O. M. P., Chang, C. H., & Filbin, M. R. (2019). *Long-term Host Immune Response Trajectories Among Hospitalized Patients With Sepsis*. 2(8), 1–15. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.8686>
- Záhorec, R., Firment, J., Straková, J., Mikula, J., Malík, P., Novák, I., Zeman, J., & Chlebo, P. (2005). *Epidemiology of Severe Sepsis in Intensive Care Units in the Slovak Republic*. 3, 122–128. <https://doi.org/10.1007/s15010-005-4019-2>
- Zapata, J. P. (2011). Sepsis: la otra cara de la respuesta inmune. *Iatreia*, 24(2), 179–190. [papers2://publication/uuid/93ABCFF6-40BA-4DB1-9D42-B97650EFF93F](https://doi.org/10.1007/s15010-005-4019-2)

