



**UNIVERSIDAD VERACRUZANA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
DIRECCIÓN REGIONAL SUR
DELEGACIÓN REGIONAL VERACRUZ NORTE
UMAE H.E. No. 14 C.M.N. "ADOLFO RUIZ CORTINES", VERACRUZ, VER.**



TESIS

**“ÍNDICE NEUTROFILO LINFOCITARIO COMO MARCADOR DE SEVERIDAD EN PACIENTE CON
SEPSIS DE ORIGEN PULMONAR ATENDIDOS EN EL DEPARTAMENTO DE URGENCIAS DE LA
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD 14 ADOLFO RUIZ CORTINES, VERACRUZ,
VERACRUZ”**

DRA. ENID GEORGINA DURAN PIMENTEL
RESIDENTE DE MEDICINA DE URGENCIAS

DR ARMANDO MUÑOZ PÉREZ
DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

DR GUSTAVO MARTÍNEZ MIER.
JEFE DE DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

DRA JUDITH QUISTIAN GALVAN
JEFE DE DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

DR RUBÉN RODRÍGUEZ BLANCO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO.

DRA WENDY MARILU RAMOS HERNÁNDEZ
ASESOR METODOLÓGICO

NÚMERO DE REGISTRO DEL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN: R-2020-3001-049

INDICE

Resumen	4
Abstract	6
Introducción	8
Justificación	14
Pregunta de Investigacion	15
Objetivos	16
Metodología	17
Hipotesis	18
Material y Metodos	19
Variables de estudio	20
Consideraciones eticas	22
Recursos	23
Resultados	24
Discusión	31
Conclusión	33
Bibliografía	34
Anexos	36



UNIVERSIDAD VERACRUZANA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
DIRECCIÓN REGIONAL SUR
DELEGACIÓN REGIONAL VERACRUZ NORTE

UMAE H.E. No. 14 C.M.N. "ADOLFO RUIZ CORTINES", VERACRUZ, VER.



RESUMEN

TITULO: Índice neutrófilo linfocitario como marcador de severidad en paciente con sepsis de origen pulmonar atendidos en el departamento de urgencias de la unidad médica de alta especialidad 14 Adolfo Ruiz Cortines, Veracruz, Veracruz

INTRODUCCION: La sepsis, un síndrome de anormalidades fisiológicas, patológicas y bioquímicas inducidas por una infección, aunque existen diversos métodos para evaluar la severidad y la mortalidad de la sepsis basados en escalas y biomarcadores, no todos están disponibles en las instituciones de salud por su costo. El índice de neutrófilos/linfocitos es adecuado predictor de gravedad y mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico.

OBJETIVO: Evaluar la asociación entre el índice neutrófilo-linfocitario y la severidad de la Sepsis de origen Pulmonar en el servicio de Urgencias.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizará un estudio observacional, en el que se incluirán pacientes con diagnóstico de Sepsis de Origen Pulmonar de la UMAE 14 del IMSS en Veracruz, de Enero del 2020 a agosto 2020. Analizaremos por medidas de tendencia central y análisis multivariado. Los pacientes serán divididos para su estudio de acorde al grado de severidad marcado por el índice neutrófilo linfocitario punto de cohorte 10. Se considerará significancia estadística $p < 0.05$

RESULTADOS: se seleccionaron 134 pacientes, la mediana de la escala APACHE II fue 8 ± 5 puntos; la mediana de la escala SOFA fue 4 ± 4 puntos; la mortalidad de la muestra fue 24,6%. Se utilizó como indicador a los pacientes con INL mayor a 10. Encontrando un área bajo la base (AUC) de 0.687 con intervalo de confianza del 95% con límite inferior de 0.648 y superior de 0.826. Se realiza una correlación bivariado de Spearman con Rho Spearman 0.062 con una sensibilidad de 91% especificidad del 94%, VPP 94 y VPN 91. De acuerdo al punto de Corte para INL mayor de 10 se obtiene que un total de 74 pacientes (55%), de los cuales 16 (21%) se correlacionan con un SOFA mayor a 9 de un total de 22 pacientes. Encontrando mayor disfunción orgánica en aquellos pacientes con un INL igual o mayor de 10.

CONCLUSIONES: Con base en los resultados del estudio, se concluye que el índice neutrófilos-linfocitos es un mal predictor de mortalidad en sepsis de origen pulmonar. Sin embargo es adecuado predictor de Gravedad un INL igual o mayor de 10 se correlaciona con un SOFA mayor a 9 con mayor riesgo de desarrollar falla orgánica múltiple.

ABSTRACT

TITLE: Lymphocyte neutrophilic index as a marker of severity in a patient with sepsis of pulmonary origin treated in the emergency department of the high specialty medical unit 14 Adolfo Ruiz Cortines, Veracruz, Veracruz.

INTRODUCTION: Sepsis, a syndrome of physiological, pathological and biochemical abnormalities induced by an infection, although there are various methods to assess the severity and mortality of sepsis based on scales and biomarkers, not all of them are available in health institutions due to their cost. The neutrophil / lymphocyte index is an adequate predictor of severity and mortality in patients with sepsis and septic shock.

OBJECTIVE: To evaluate the association between the neutrophil-lymphocyte index and the severity of Sepsis of Pulmonary origin in the Emergency Department.

MATERIAL AND METHODS: An observational study will be carried out, which will include patients with a diagnosis of Sepsis of Pulmonary Origin from the UMAE 14 of the IMSS in Veracruz, from January 2020 to August 2020. We will analyze by measures of central tendency and multivariate analysis. The patients will be divided for their study according to the degree of severity marked by the neutrophil lymphocyte index cohort point 10. Statistical significance will be considered $p < 0.05$

RESULTS: 134 patients were selected, the median of the APACHE II scale was 8 ± 5 points; the median of the SOFA scale was 4 ± 4 points; the mortality of the sample was 24.6%. Patients with INL greater than 10. We found an area under the base (AUC) of 0.687 with a 95% confidence interval with a lower limit of 0.648 and an upper limit of 0.826. A bivariate spearman correlation is performed with Rho Spearman 0.062 with a sensitivity of 91%, specificity of 94%, PPV 94 and NPV 91. According to the Cohort point for INL greater than 10, a total of 74 patients (55%) were obtained, of which 16 (21%)

correlated with a SOFA greater than 9 out of a total of 22 patients. Finding greater organic dysfunction in those patients with an INL equal to or greater than 10.

CONCLUSIONS: Based on the results of the study, it is concluded that the neutrophil-lymphocyte index is a poor predictor of mortality in sepsis of pulmonary origin. However, it is an adequate predictor of Severity an INL equal to or greater than 10 is correlated with a SOFA greater than 9 with a higher risk of developing multiple organ failure.

ÍNDICE NEUTRÓFILO LINFOCITARIO COMO MARCADOR DE SEVERIDAD EN PACIENTE CON SEPSIS DE ORIGEN PULMONAR ATENDIDOS EN EL DEPARTAMENTO DE URGENCIAS DE LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD 14 ADOLFO RUÍZ CORTINES, VERACRUZ, VERACRUZ

La sepsis, un síndrome de anormalidades fisiológicas, patológicas y bioquímicas inducidas por una infección, es un problema importante de salud pública, que representa más de \$ 20 mil millones (5.2%) del costo total de los hospitales en los EE. UU. En 2011. La incidencia reportada de sepsis está aumentando, que probablemente reflejen el envejecimiento de las poblaciones con más comorbilidades, mayor reconocimiento y, en algunos países, codificación favorable al reembolso. Aunque se desconoce la verdadera incidencia, las estimaciones conservadoras indican que la sepsis es una causa principal de mortalidad y enfermedad crítica en todo el mundo. Además, existe una creciente conciencia de que los pacientes que sobreviven a la sepsis a menudo tienen discapacidades físicas, psicológicas y cognitivas a largo plazo con importantes implicaciones sociales y de atención médica. (1)

En México cada día se presentan 30 casos nuevos de sepsis, de los cuales mueren 9 enfermos, lo que representa que cada 2.6 horas, muere un paciente por sepsis. La tasa de mortalidad en nuestro país es del 30%, predominado en instituciones públicas, lo cual se relaciona a diversos factores como el mayor número de enfermos que se atiende, su gravedad, inmunocompromiso, comorbilidades, déficit de tecnología y personal especializado, y acceso limitado a medicamentos. No existen estadísticas oficiales de la incidencia y mortalidad asociada a sepsis, lo que ha condicionado subestimar e infradiagnosticar la sepsis como causa de letalidad. (2)

La sepsis se define como un trastorno orgánico potencialmente mortal provocado por una respuesta desregulada del huésped a la infección. La disfunción orgánica se puede identificar como un cambio agudo en la puntuación total de SOFA ≥ 2 puntos como consecuencia de la infección. Se puede suponer que el puntaje inicial de SOFA es cero en pacientes que no se sabe que tienen disfunción orgánica preexistente. (1)

De los múltiples agentes patógenos, se sabe que las bacterias son los microorganismos principalmente implicados en la aparición de la sepsis grave. Entre éstas, la primera causa actualmente identificada son las bacterias gram-positivas, a diferencia de los registros de hace más de 10 años, en los que predominaban las bacterias gramnegativas.¹ Los microorganismos grampositivos aislados más frecuentemente son *S. aureus* y *S. pneumoniae* y los gramnegativos más comunes son *E. coli*, *Klebsiella spp* y *Pseudomonas aeruginosa*. (2)

Entre los principales focos infecciosos a los que se ha atribuido la sepsis grave y choque séptico se encuentra, en primer lugar, la neumonía (aproximadamente la mitad de los casos registrados), seguida de infecciones intraabdominales, de las vías urinarias e infecciones primarias del torrente sanguíneo. (2).

A pesar de contar con diversas herramientas para el diagnóstico y múltiples escalas pronósticas que permiten sistematizar la atención de los pacientes con Sepsis de origen Pulmonar en urgencias, la aplicabilidad clínica puede verse limitada por la diversidad de variables involucradas en el cálculo del riesgo (3).

Es importante entender los mecanismos fisiopatológicos que los desencadenan, ya que no sólo la virulencia de los microorganismos desencadenantes conlleva a la respuesta sistémica, más bien es la cascada de citocinas que desencadena. La infección sistémica por bacterias gramnegativas es la situación que más se estudia en modelos experimentales y humanos. El factor de virulencia más constante de estos microorganismos gramnegativos es una endotoxina que forma parte de la membrana celular externa de la bacteria, es un lipopolisacárido que se libera hacia el torrente sanguíneo cuando hay lisis bacteriana. La respuesta inicial del huésped es liberar un reactante hepático de fase aguda denominado proteína fijadora de lipopolisacárido, que tiene un peso aproximado de 65 kDa y concentraciones séricas de 2-20 µg/mL, pero puede incrementarse hasta 100 µg/mL en caso de inflamación sistémica. Esta proteína fijadora de lipopolisacárido forma un complejo con el lipopolisacárido bacteriano que cataliza la unión de éste al receptor CD14 en el macrófago, lo que resulta en síntesis de citocinas proinflamatorias. Otro papel de la proteína fijadora de lipopolisacárido es unir este último con lipoproteínas de alta densidad, lo que neutraliza el lipopolisacárido y, en

teoría, se logra el equilibrio durante la endotoxemia. La proteína fijadora de lipopolisacárido también tiene efectos de opsonización que facilitan la fagocitosis de bacterias gramnegativas. (12,13)

La respuesta inmunitaria es correctamente controlada y por lo general se autorregula de manera efectiva para limitar las infecciones y promover la reparación celular y tisular. Normalmente este equilibrio se da a través de la cascada de citocinas: proinflamatorias, como el TNF- α , las interleucinas 1 y 12 y el interferón gamma, y señales antiinflamatorias, como interleucinas 10, 4 y 6 y el factor de crecimiento transformador beta, el antagonista del receptor de interleucina 1 y algunas prostaglandinas. En el caso de que predomine la respuesta proinflamatoria sobreviene la sepsis; sin embargo, en el caso de que predomine la respuesta antiinflamatoria ocurre un estado de inmunosupresión relativa. (14)

Durante la sepsis las células endoteliales pierden trombomodulina y heparansulfato (que actúa como cofactor para la antitrombina III), se incrementa la síntesis de factor tisular que impide la activación de proteína C que, al igual que su cofactor, la proteína S inactiva los cofactores para la respuesta procoagulante, principalmente los factores Va y VIIIa, lo que modifica el equilibrio procoagulante-anticoagulante con franco predominio procoagulante, que provoca trombosis microvascular en diversos órganos, hipoperfusión celular y disfunción orgánica múltiple. (15)

Ahora bien, es importante determinar cómo los procesos inflamatorios sistémicos llevan a un estado de vasodilatación generalizada y está determinado principalmente por el óxido nítrico (NO). La síntesis del óxido nítrico por la célula endotelial, catalizada por la familia de las óxido nítrico sintasas a partir del aminoácido Larginina, es responsable del tono vasodilatador, esencial para la regulación de la presión arterial y una síntesis excesiva puede ser responsable de la hipotensión resistente del choque séptico. Las citocinas proinflamatorias estimulan la liberación masiva endotelial de esta sustancia al inducir la expresión de una isoforma, diferente de la habitual, de la enzima sintasa de óxido nítrico. Además, esta liberación desmesurada de óxido nítrico desencadena un mecanismo de actuación diferente del habitual. En condiciones fisiológicas, el óxido nítrico ejerce sus efectos mediante la activación de la fracción soluble de la enzima

guanilato ciclasa, con el consiguiente aumento en la concentración del segundo mensajero guanosina monofosfato cíclico (cGMP). En este nuevo marco hiperproductor, el óxido nítrico actúa independientemente de la cGMP, ya sea aumentando la ribosilación de ADP en las proteínas plaquetarias inactivando enzimas mitocondriales, o dañando el ADN, en definitiva, causando daño celular intenso irreversible en la microcirculación, lo que lleva a la vasodilatación generalizada y, por ende, a un estado de hipoperfusión generalizada que produce un estado de choque. (16)

La respuesta inflamatoria sistémica en el paciente séptico tiene correspondencia con una disminución en la apoptosis de los neutrófilos con la consecuente neutrofilia –clave en la inmunidad innata a la infección– reflejando el daño tisular; así mismo hay aumento en la apoptosis de los linfocitos, aspecto que se relaciona con supresión del sistema inmune y disfunción orgánica múltiple, inducida por la familia del factor de necrosis tumoral alfa. (4)

Desde el punto de vista clásico, los neutrófilos son fagocitos inmaduros y de vida media corta. Es conocida su capacidad de liberar enzimas proteolíticas y radicales libres de oxígeno, contribuyendo activamente en el daño producido durante los procesos inflamatorios.

En el territorio vascular, los neutrófilos interaccionan con el endotelio liberando diversas proteínas de sus gránulos que generan instrucciones moleculares para reclutar y activar otras células inflamatorias. Además, los leucotrienos, que son parte de su arsenal, se caracterizan por poseer una importante capacidad quimiotáctica. Todas estas acciones amplifican el proceso inicial y desencadenan un efecto inmunorregulador importante. (5)

La linfocitopenia refleja la fuerza y la intensidad del evento estresante, así como la resistencia y la capacidad de adaptación del sistema inmune y recientemente, algunos autores han descrito resultados positivos comparables con la Proteína C Reactiva. (6)

Las alteraciones de los linfocitos inducidas por la sepsis incluyen linfopenia severa debido al aumento de la apoptosis, la disminución de la proliferación de células T y de la producción de citoquinas además del aumento del porcentaje de células T reguladoras. La presencia de éstas se asocian con aumento de la mortalidad y el riesgo de las

infecciones nosocomiales. En los pacientes con shock séptico con un desenlace fatal, el porcentaje de CD19 + CD23 + fue menor que en los pacientes de supervivencia. La expresión de células B fue mayor en los pacientes con sepsis grave y se asoció con mortalidad. Los mecanismos moleculares que se prevé sean los causantes de los fenómenos de apoptosis, mediados por la disminución de la expresión de proteínas antiapoptóticas en pacientes sépticos posteriormente a cinco días de evolución, así como la reducción de la actividad de la caspasa. (12)

En el contexto del paciente crítico, se ha observado que la presencia de apoptosis linfocitaria es un factor predictivo de mortalidad, así como también la disminución en el número de linfocitos, la disminución de los NK (Natural Killer) y la incapacidad de recuperación de la linfopenia son también asociados a aumento de la mortalidad. (12)

La relación neutrófilos-linfocitos (RNL) ha sido utilizada en distintos tipos de tumores malignos, enfermedad coronaria, patologías inflamatorias como apendicitis aguda y pancreatitis; sin embargo los últimos reportes en la literatura médica mundial enfocan el estudio de este marcador inflamatorio como factor pronóstico de bacteriemia, dada su extrema facilidad, rapidez y costo-efectividad, sumado al buen rendimiento diagnóstico que puede ofrecer. (7)(8)

Representa una combinación de dos marcadores; neutrófilos, que representan el mediador activo no específico que inicia la primera línea de defensa, y linfocitos, que representan el componente regulador o protector de la inflamación. Lo que podría representar el INL en cuanto a superioridad con otros parámetros de leucocitos, es su estabilidad, con menor influencia por factores fisiológicos, patológicos y físicos. (9)

Zahorec fue el primero en proponer el uso del índice neutrófilos-linfocitos como marcador de infección, reportando que cuando se compara el conteo de neutrófilos con el de linfocitos en sangre periférica, se logra un indicador de pronóstico adecuado. Los índices neutrófilos-linfocitos (INL) y plaquetas-linfocitos (IPL), son la relación entre el conteo absoluto de neutrófilos o plaquetas dividido para el conteo absoluto de linfocitos, respectivamente. En el caso del INL, la neutrofilia o la linfopenia resultan en un índice alto, mientras que la linfocitosis o la neutropenia resultan en un índice bajo. Valores altos indican un predominio de factores proinflamatorios en la patogenia de la enfermedad.

Se ha demostrado que un INL con puntos de corte superiores a 10 predicen una supervivencia global más pobre en pacientes con cuadros infecciosos. (17).

Respecto al punto de corte de la RNL en pacientes sin patología oncológica, en el 2014 se publicó el estudio por The National Health and Nutrition Examination Survey (NAHNES) en Nueva York, en el cual se incluyeron 9.427 pacientes, el objetivo fue establecer un punto de corte de la RNL dependiendo de la raza a la que pertenecían, encontrándose una RNL de 1,76 para pacientes de raza negra, 2,0 para hispanos y de 2,24 para pacientes de raza blanca. (10).

El análisis de la sensibilidad y la especificidad de distintos niveles del índice neutrófilo/linfocito permitió generar 3 grupos de riesgo de alteración del cociente albúmina/creatina urinario: riesgo bajo con un cociente neutrófilo/linfocito $< 1,5$, riesgo intermedio con cociente neutrófilo/linfocito entre 1,5 y 3 y riesgo alto con un cociente neutrófilo/linfocito > 3 .

JUSTIFICACION

Entre los diversos parámetros leucocitarios, el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos (índice neutrófilo/linfocito [INL]) se asocia de forma significativa a los niveles de citocinas proinflamatorias y con el desarrollo y progresión.

Se diseñaron diversos métodos para evaluar la severidad y mortalidad de la sepsis, con escalas como APACHE II, SOFA y biomarcadores como reacción en cadena de la polimerasa, lactato sérico, procalcitonina, SvO₂ o TREM-1, entre otros, mismos que, desafortunadamente, no tenemos disponibles en la sala de urgencias por lo que es importante buscar nuevas alternativas y de bajo costo para evaluar de manera rápida esta afección. Es el objetivo de este protocolo establecer la asociación clínica y bioquímica siendo el punto de cohorte < 10 de ratio INL.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El índice neutrófilo linfocitario es un marcador de severidad en paciente con sepsis de origen pulmonar atendidos en el departamento de urgencias de la UMAE 14?

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar la asociación entre el índice neutrófilo-linfocitario y la severidad de la Sepsis de origen Pulmonar en el servicio de Urgencias.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Conocer los datos clínicos de Sepsis Pulmonar en pacientes atendidos en la Unidad Médica de Alta Especialidad No 14.
2. Evaluar la severidad de la Sepsis de Origen Pulmonar en pacientes atendidos la Unidad Médica de Alta Especialidad No 14.
3. Comparar los datos clínicos y severidad de Sepsis de origen Pulmonar en pacientes atendidos en la Unidad Médica de Alta Especialidad No 14.

METODO

Estudio observacional de recolección de datos de los pacientes ingresados en el servicio de Urgencias Médicas de la UMAE 14 Veracruz con diagnóstico de sepsis de origen pulmonar y de análisis multivariado y medidas de tendencia central.

HIPOTESIS

HIPOTESIS

El índice neutrófilo-linfocitario es un marcador que sirve para evaluar la severidad de la Sepsis de origen Pulmonar en pacientes atendidos en el servicio de Urgencias de la Unidad Médica de Alta especialidad 14.

HIPOTESIS NULA

El índice neutrófilo-linfocitario no es un marcador que sirve para evaluar la severidad de la Sepsis de origen Pulmonar en pacientes atendidos en el servicio de Urgencias de la Unidad Médica de Alta especialidad 14.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO: observacional

LUGAR DE ESTUDIO: Hospital de Especialidades UMAE 14 del Instituto Mexicano del Seguro Social, en Veracruz, Ver. México.

POBLACION DE ESTUDIO: Pacientes que ingresan a urgencias en la UMAE14 del IMSS en Veracruz, Ver. De Enero del 2020 a agosto 2020.

UNIDAD DE ESTUDIO: Pacientes con diagnóstico de Sepsis de Origen Pulmonar.

CRITERIOS DE LA SELECCIÓN DE MUESTRA

CRITERIOS DE INCLUSION:

1.- Pacientes con diagnóstico de Sepsis de Origen Pulmonar atendidos en la UMAE 14 en el departamento de Urgencias de enero 2020 a agosto 2020.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

1.- Se excluyeron pacientes con neoplasias o que habían recibido quimioterapia o radioterapia, con insuficiencia hepática y renal crónica, hepatitis crónica, tuberculosis, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y uso de glucocorticoides durante los tres meses previos.

CRITERIOS DE ELIMINACION:

1.- Expedientes Incompletos.

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Indicador	Escala de Medición
DEPENDIENTE				
Neutrófilos	Los neutrófilos son leucocitos de tipo granulocito es el tipo de leucocito más abundante de la sangre	Neutrófilos Absolutos	Células/Microlitro de sangre	Cuantitativa
Linfocitos	Tipo de célula inmunitaria elaborada en la médula ósea; se encuentra en la sangre y el tejido linfático.	Linfocitos Absolutos	Células/Microlitro de sangre	Cuantitativa
Indice Neutrofilo-Linfocitario	La relación entre el conteo absoluto de neutrófilos dividido entre el conteo absoluto de linfocitos	Neutrófilos absolutos entre linfocitos Absolutos	Mayor o Menor de 10	Cuantitativa de Razón
Estado de Egreso	Es el estado clínico al termina la estancia en una institución sanitaria asistencial	Lo relatado en el expediente clínico	Vivo/ Fallecido	Cualitativa Nominal
INDEPENDIENTE				
EDAD	Es el tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona hasta el momento actual.	La edad de un paciente se mide en años o meses.	Años	Cuantitativa de razón
SEXO	Se refiere al género biológico con el que nace una persona	El sexo de una persona puede ser masculino y femenino	Masculino/ Femenino	Cualitativa Nominal
Severidad de la Sepsis Escala SOFA	Acrónimo Sequential Organ Failure Assessment de un Sistema de puntuación donde se asigna diariamente de 1	Lo relatado en el expediente clínico.	0-1 >2 <9 >11	Cuantitativa

	a 4 puntos a cada uno de los sistemas que Evalúa.			
Mortalidad calculada por APACHE II a las 24 horas	Escala pronostica de mortalidad que mide el índice de severidad de una enfermedad así como la descripción cuantitativa del grado de la disfunción orgánica del paciente, utilizando variables preestablecidas.	Lo relatado en el expediente clínico	<p>Porcentual:</p> <p>2.3%</p> <p>4.3%</p> <p>8.6%</p> <p>16.4%</p> <p>28.6%</p> <p>56.4%</p> <p>70%</p>	Cuantitativa
Mortalidad	Numero de defunciones por lugar, intervalo de tiempo y causa	Porcentaje de muertes en relación a sepsis de origen pulmonar	Numero de defunciones por 100 entre el total de la muestra	Cuantitativa de Razón
Comorbilidades	Enfermedades que ocurren en la misma persona. Pueden ocurrir al mismo tiempo	La que registre e propio paciente en el expediente	Diabetes Mellitus hipertensión arterial	Cualitativa nominal
Diabetes Mellitus tipo 2	Trastorno metabólico que se caracteriza por Hiperglicemia	Paciente con antecedentes de DM2 registrado en el expediente	Diabetes Mellitus 2	Cualitativa nominal
Hipertensión arterial sistémica	Enfermedad crónica caracterizada por un incremento continuo de las cifras de presión sanguínea	Pacientes con antecedentes de HAS registrado en el expediente	hipertensión arterial sistémica	Cualitativa nominal

ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se realizó una vez fu aprobado por el comité local de investigación, el cual se ajustó a las normas éticas internacionales, a los lineamientos institucionales, así como también a la Ley General de Salud en materia de experimentación científica en seres humanos en sus artículos 13, 16 y 20 y a la declaración de Helsinki de 1964 la cual, aclara que la investigación médica en seres humanos debe tener supremacía sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad y cuyo propósito debe ser el mejorar el procedimiento preventivo, diagnóstico y terapéutico dando así la protección a la vida bajo conocimientos científicos; y sus modificaciones de Tokio en 1975 (nunca se debe aceptar la tortura, nunca proporcionar las facilidades instrumentales para favorecer a esa y nunca estar presente en estudios bajo tortura), Venecia en 1983, Hong Kong en 1989 y Escocia en el 2000. La constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, artículo 4° publicado en el Diario Oficial de la Federación el 6 de abril de 1990. La ley General de Salud, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984. El reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la Salud, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 6 de enero de 1987. El acuerdo por lo que se crea la Comisión Interinstitucional de Investigación en Salud publicado en el Diario Oficial de la Federación el 22 de octubre de 1983. Los acuerdos 5/95 al 55/95 del H. Consejo Técnico del IMSS referente a la modernización.

Los investigadores del presente estudio no realizarán intervención alguna; solamente se abocarán a revisar los expedientes clínicos de los pacientes que fueron diagnosticados con Sepsis de Origen Pulmonar a fin de documentar cuales fueron las manifestaciones clínicas de los pacientes, la severidad de la enfermedad, y el tratamiento que recibieron. Este estudio no requiere de consentimiento informado, sin embargo, se respetarán los derechos de los pacientes como el anonimato y la confidencialidad. El protocolo se presentará al comité local de ética e investigación y se iniciará una vez que haya sido autorizado.

RECURSOS

RECURSOS MATERIALES: Expedientes clínicos.

RECURSOS HUMANOS: Dra. Enid Georgina Duran Pimentel (Residente de tercer año de Urgencias Médicas) se encargará de buscar los expedientes clínicos de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión, recabar datos requeridos en la hoja de recolección, analizar los resultados, preparar una tesis.

FISICOS:

1 Lap Top

Software

Paquete SPSS y Minitab

FINANCIAMIENTO: Este trabajo no requiere financiamiento externo, ya que se cuenta con los recursos necesarios dentro de la UMAE # 14.

FACTIBILIDAD: Esta investigación es factible dado que no requiere financiamiento o recursos extras de los que se cuentan.

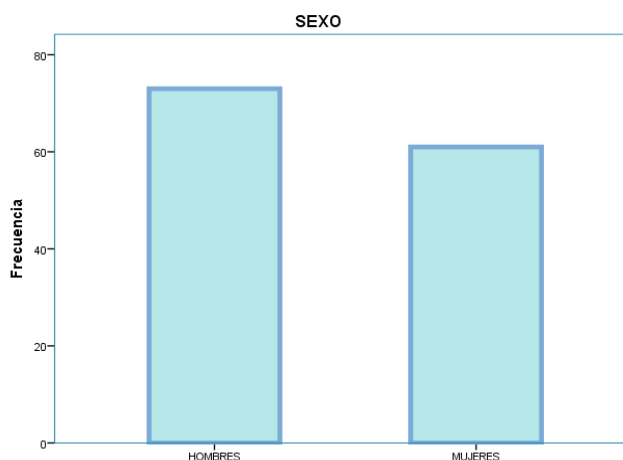
ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Por medio de medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y análisis multivariado donde se analizara la relación entre variables y motivada por variables.

Paquete SPSS y Minitab

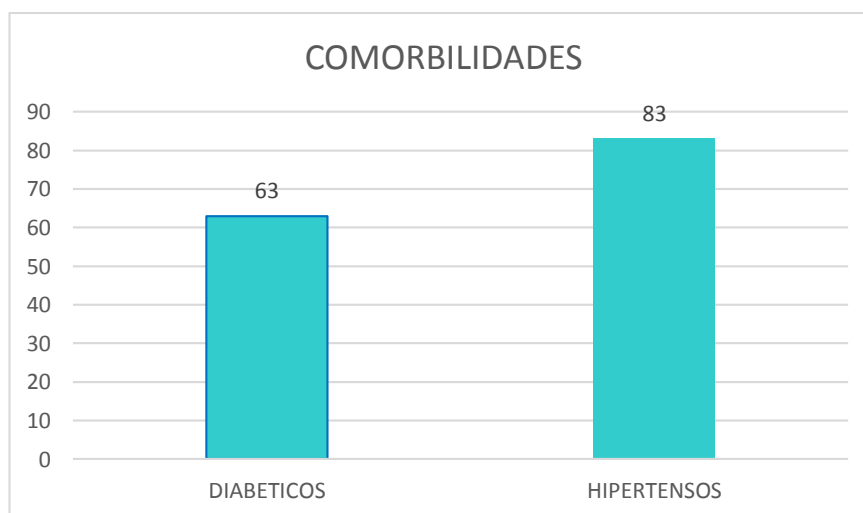
RESULTADOS

En el periodo de Enero de 2020 a Agosto del 2020 se capturaron 164 casos de pacientes atendidos por sepsis Pulmonar considerados la población inicial del estudio. De éstos, 134 casos cumplieron con los criterios de inclusión al estudio. Se excluyeron 30 casos por considerarlos con enfermedades que pudieran modificar el estado inmunológico o la respuesta inflamatoria del enfermo, se obtuvo una muestra total de 134 pacientes de los cuales 73 (54.4%) pacientes son del Sexo Masculino y 61 (45.1%) del sexo femenino (Grafica 1). El grupo etario con mayor frecuencia fue el perteneciente entre los 56-66 años con una edad media de 57.7 años \pm 14.9, con una edad mínima 26 años edad máxima 95 años.



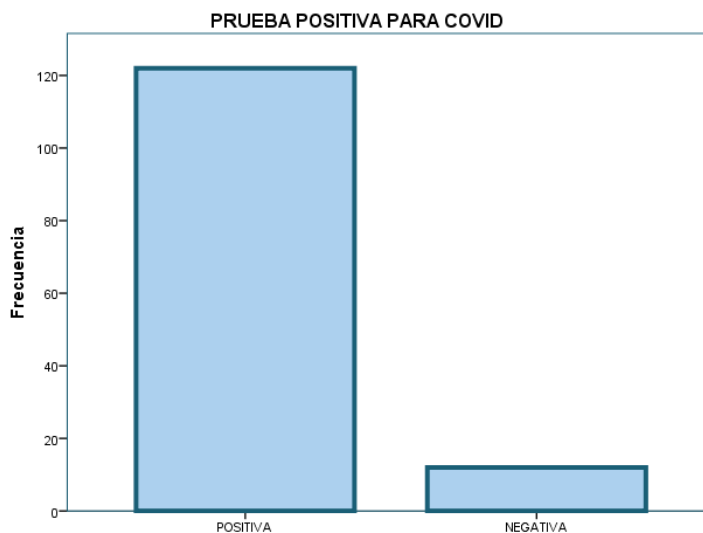
Grafica 1. Distribución de acorde a Sexo
Fuente: expedientes Médicos

Las comorbilidades presentes en el grupo de estudio, 63 (44%) pacientes presentaban antecedentes de diabetes Mellitus, 83 (61.9%) pacientes con antecedentes de Hipertensión arterial sistémica. (Grafica 2)



Grafica 2. Frecuencia de Diabetes Mellitus 2 e Hipertensión Arterial sistémica.
Fuente: expedientes Médicos

Se estudió a todos los pacientes que cursaron con sepsis de Origen Pulmonar independientemente el agente Etiológico de los cuales en solo 12 (8.3%) pacientes se relacionaron con otra etiología diversa a Neumonía por Sars Cov 2. (Grafica 3).



Grafica 3
Fuente: expedientes Médicos

De acorde a la PaO₂/FiO₂ se clasificaron a los pacientes en 3 grupos, SIRA Leve 200-300, Moderado 199-100 y Grave menor de 100. Cumpliendo criterios 77 (55.4%) pacientes de los cuales 23 (17.2%) presentaron SIRA leve, 44 (32.8%) SIRA Moderado, 10 (7.5) SIRA Grave. De este grupo los pacientes que presentaron mayor mortalidad fueron los pertenecientes a SIRA grave en un 70% (7), los pacientes con SIRA moderado con una mortalidad del 43% (19) y con SIRA leve 17.3% (4). (Tabla 1)

Severidad por PAFI*Supervivencia tabulación cruzada

			Supervivencia		Total
			Vivo	Muerto	
Severidad por PAFI	Grave	Recuento	3	7	10
		% del total	2.2%	5.2%	7.5%
	Moderado	Recuento	25	19	44
		% del total	18.7%	14.2%	32.8%
	Leve	Recuento	19	4	23
		% del total	14.2%	3.0%	17.2%
	Normal	Recuento	54	3	57
		% del total	40.3%	2.2%	42.5%
Total	Recuento	101	33	134	
	% del total	75.4%	24.6%	100.0%	

Tabla 1
Fuente: expedientes Médicos

Se agrupo el INL obteniendo 6 grupos los cuales se correlaciono a través de una tabla de contingencia 2x2 la mortalidad en el grupo con INL mayor a 15, con un total de 45.4% (15) con una sensibilidad del 45%, especificidad del 76%, con un valor predictivo positivo 38% y un valor predictivo negativo de 81%(Tabla 2).. De acorde a nuestro punto de corte la mortalidad fue del 33% (10) con una sensibilidad del 30%, especificidad del 80%, con un valor predictivo positivo 33% y un valor predictivo negativo de 78%. (Grafica 4)

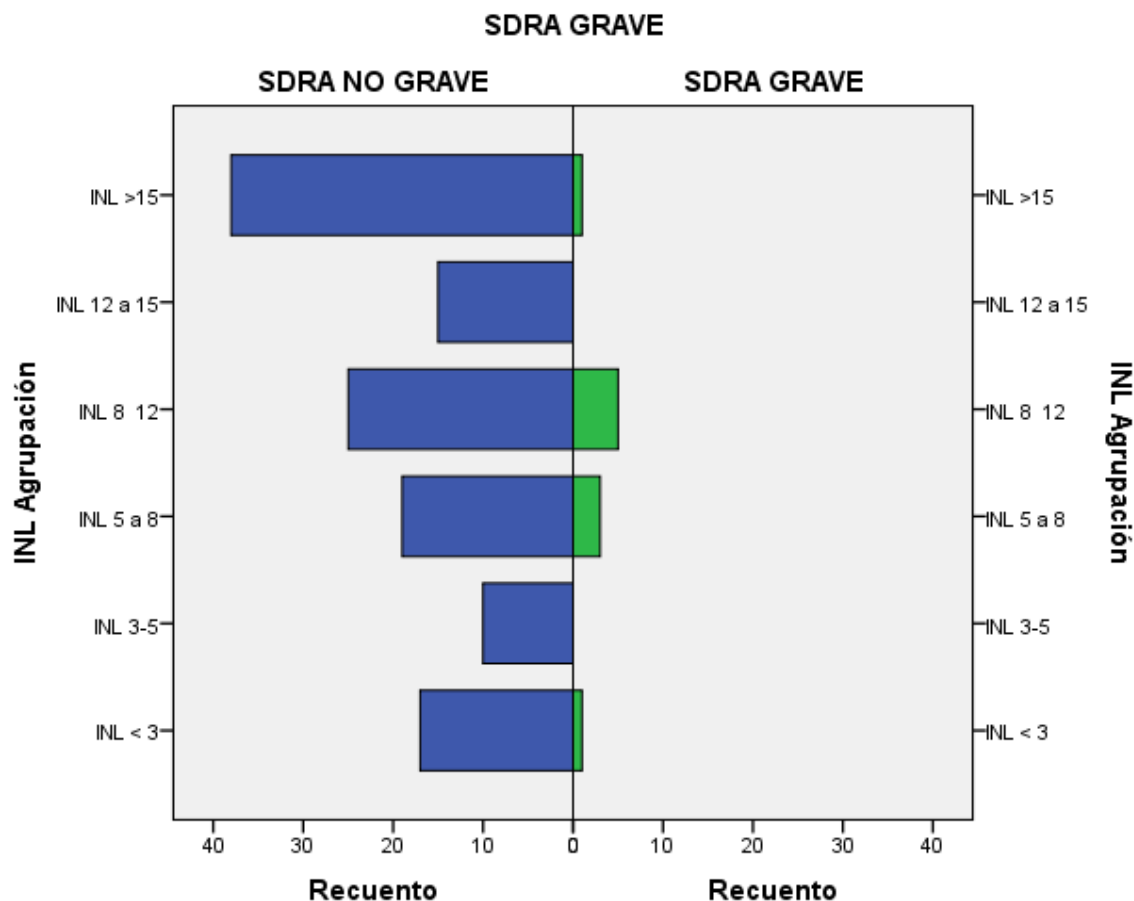
Severidad por PAFI*INL Agrupación*Supervivencia tabulación cruzada

Recuento

Supervivencia			INL Agrupación					Total	
			INL < 3	INL 3-5	INL 5 a 8	INL 8 12	INL 12 a 15		INL >15
Vivo	Severidad por PAFI	Normal	14	6	13	3	7	11	54
		Leve	3	4	0	6	3	3	19
		Moderado	0	0	5	8	2	10	25
		Grave	0	0	0	3	0	0	3
		Total	17	10	18	20	12	24	101
Muerto	Severidad por PAFI	Normal	0		0	2	1	0	3
		Leve	0		1	0	0	3	4
		Moderado	0		0	6	2	11	19
		Grave	1		3	2	0	1	7
		Total	1		4	10	3	15	33
Total	Severidad por PAFI	Normal	14	6	13	5	8	11	57
		Leve	3	4	1	6	3	6	23
		Moderado	0	0	5	14	4	21	44
		Grave	1	0	3	5	0	1	10
		Total	18	10	22	30	15	39	134

Tabla 2

Fuente: expedientes Médicos



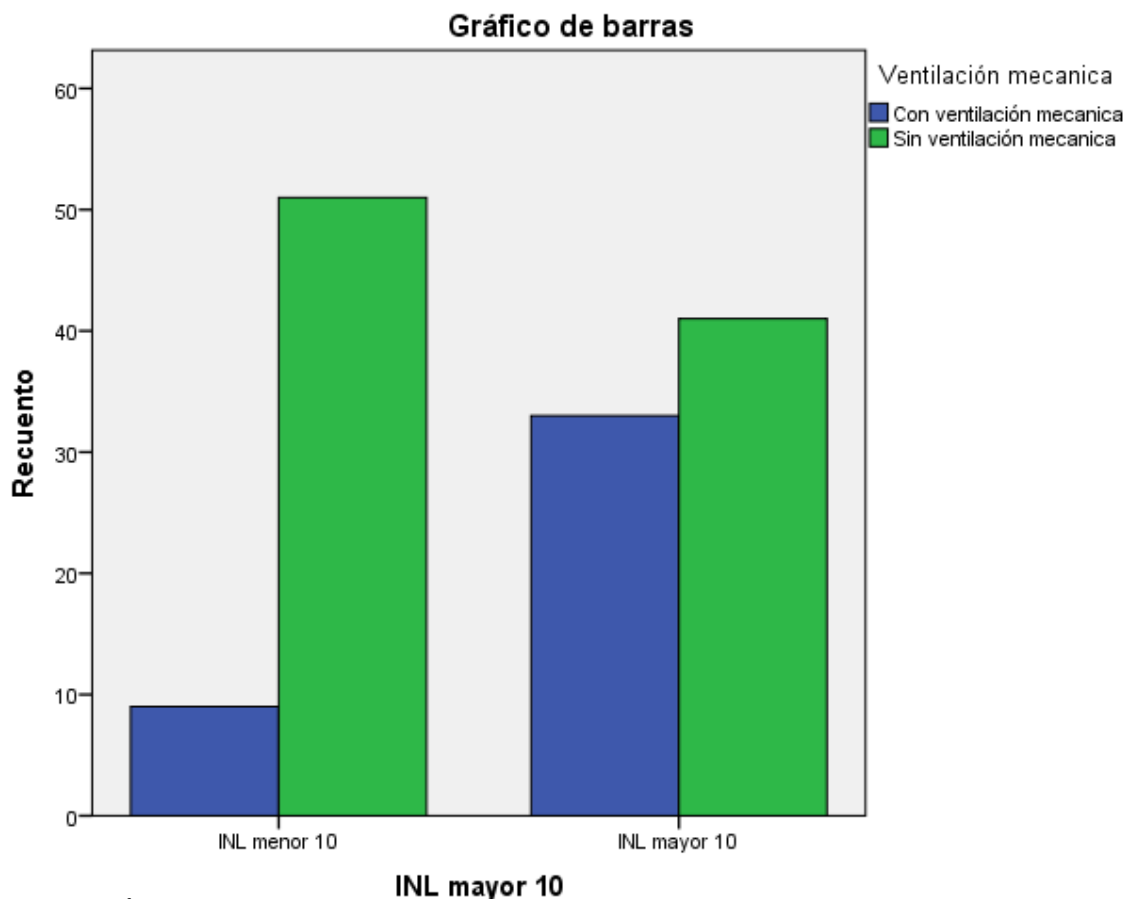
Gráfica 4
Fuente: expedientes Médicos

Del total de la población 42 (19.7%), pacientes ameritaron manejo avanzado de la vía aérea, de los cuales 33 pacientes (24.6%) presentaron un INL mayor a 10 y solo 9 pacientes (6.7%) un INL menor a 10 (Tabla 3). La mortalidad fue del 71% (20) de pacientes con apoyo mecánico ventilatorio (Gráfica 5).

INL mayor 10*Ventilación mecánica tabulación cruzada

			Ventilación mecánica		Total
			Con ventilación mecánica	Sin ventilación mecánica	
INL mayor 10	INL mayor 10	Recuento	33	41	74
		% del total	24.6%	30.6%	55.2%
INL menor 10	INL menor 10	Recuento	9	51	60
		% del total	6.7%	38.1%	44.8%
Total		Recuento	42	92	134
		% del total	31.3%	68.7%	100.0%

Tabla 3
Fuente: expedientes Médicos



Grafica 5
Fuente: expedientes Médicos

Disfunción orgánica múltiple

Se utilizó como indicador de severidad una puntuación de escala APACHE II superior a 12 puntos, encontrando un total de 32 (23.8%) pacientes con escala APACHE mayor a 12. Se utilizó como indicador el INL 10 o mayor de 10, ya que mostraba mejor indicador de sensibilidad del 88 % y especificidad de 88%. Se realizó una correlación bivariada de Spearman con Rho Spearman 0.001 con coeficiente de correlación de -0.222 con una sensibilidad de 75 especificidad del 50, VPP 35 y VPN 85. (Tabla 4)

SEVERIDAD POR APACHE II *INL Agrupación*Supervivencia tabulación cruzada

Recuento

Supervivencia			INL Agrupación						Total
			INL < 3	INL 3-5	INL 5 a 8	INL 8 12	INL 12 a 15	INL >15	
Vivo	SEVERIDAD POR APACHE II	APACHE menor de 12 puntos	14	8	16	18	12	20	88
		APACHE II => 13 puntos	3	2	2	2	0	4	13
	Total		17	10	18	20	12	24	101
Muerto	SEVERIDAD POR APACHE II	APACHE menor de 12 puntos	1		2	3	3	5	14
		APACHE II => 13 puntos	0		2	7	0	10	19
	Total		1		4	10	3	15	33
Total	SEVERIDAD POR APACHE II	APACHE menor de 12 puntos	15	8	18	21	15	25	102
		APACHE II => 13 puntos	3	2	4	9	0	14	32
	Total		18	10	22	30	15	39	134

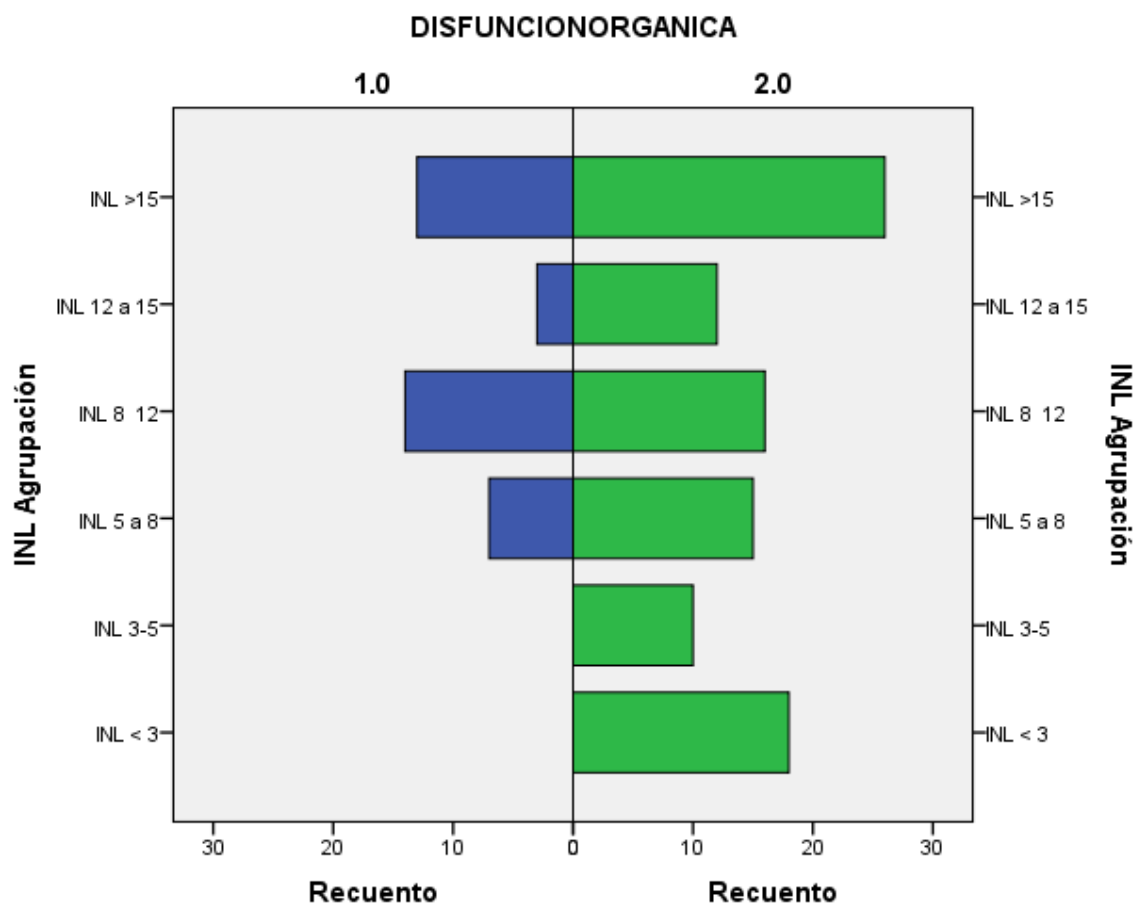
Tabla 4

Fuente: expedientes Médicos

Índice neutrofilocitario (INL)

Se utilizó como indicador a los pacientes con INL mayor a 10. Encontrando un área bajo la base (AUC) de 0.687 con intervalo de confianza del 95% con límite inferior de 0.648 y superior de 0.826. Se realiza una correlación bivariado de spearman con Rho Spearman 0.062 con una sensibilidad de 91% especificidad del 94%, VPP 94 y VPN 91.

De acuerdo al punto de Cohorte para INL mayor de 10 se obtiene que un total de 74 pacientes (55%), de los cuales 16 (21%) se correlacionan con un Sofa mayor a 9 de un total de 22 pacientes. Encontrando mayor disfunción orgánica en aquellos pacientes con un INL igual o mayor de 10. (Grafica 6)



Grafica 6
Fuente: expedientes Médicos

Mortalidad

Del total de la muestra las condiciones de egreso hospitalario fueron 101(75%) pacientes vivos, 33 defunciones (24.6%). Al relacionar el INL no se encontró una diferencia significativa en la supervivencia de los pacientes. (Tabla 5)

INL mayor 10*Supervivencia tabulación cruzada

Recuento		Supervivencia		Total
		Vivo	Muerto	
INL mayor 10	INL mayor 10	49	25	74
	INL menor 10	52	8	60
Total		101	33	134

Tabla 5
Fuente: expedientes Médicos

DISCUSIÓN

Se efectuó una investigación acerca del tema índice neutrófilo linfocitario como marcador de severidad en paciente con sepsis de origen pulmonar atendidos en el departamento de urgencias en el periodo Enero- Agosto 2020.

La mediana de edad de los pacientes en este trabajo fue de 57 años, lo que indica que se trata de pacientes adultos maduros, no coincidiendo esto con los hallazgos de Yeally, et al.(18), quienes sostienen que la edad es uno de los factores con mayor asociación con las complicaciones de la sepsis . En los países desarrollados la edad mayor a 65 años representa más del 60% de los episodios de sepsis, sin embargo en los países latinoamericanos se observa una incidencia importante en los pacientes menores a 50 años. Como comorbilidad se captó Diabetes Mellitus e Hipertensión arterial lo que como se sabe es un factor que influye en la presencia de mortalidad.

El promedio de puntos en la escala APACHE II a su ingreso en este estudio fue de 8, la mayoría de los pacientes que sobreviven tienen un APACHE entre nueve y 15 puntos, mientras que los que fallecen, generalmente tienen puntuaciones iniciales de entre 19 y 25 puntos (19).

La escala SOFA al ingreso obtuvo una puntuación media de cuatro puntos. Lo que está por debajo del punto de corte para predecir mortalidad, que es de 11 puntos. La escala SOFA obtuvo un área bajo la curva de 0.78 con una sensibilidad del 76.4% y una especificidad del 64.5%. Estos resultados son ligeramente inferiores a los obtenidos por Wang, et al., para quienes esta escala obtuvo un área bajo la curva de 0.8; con un punto de corte de 7.6 con sensibilidad del 79.9% y especificidad del 78.5%, ambos valores, superiores a los obtenidos en esta investigación. Para Marín y Soto (20), la escala SOFA tiene un rendimiento similar al APACHE II en la predicción de mortalidad.

La variación en la cifra de estas líneas celulares, traduce un proceso inflamatorio, con incremento de citoquinas circulantes, y el INL se asocia de forma significativa a los niveles de citocinas proinflamatorias y con el desarrollo y progresión de las enfermedades cardiovasculares. Gálvez, et al (3). Describen una relación directamente proporcional entre el puntaje obtenido en la escala APACHE II y el incremento de este

índice, ambos con una relación significativa con la mortalidad del paciente con shock séptico.

En diversos estudios se ha mostrado una evolución de la respuesta neutrófilo linfocitaria inversa en relación a la mortalidad en pacientes con sepsis, mientras que en otros estudios sugieren que no hay asociación con la mortalidad en paciente sépticos esta diferencia puede estar dada por la influencia del polimorfismo genético sobre respuesta del sistema inmune del huésped el cual puede asociarse con una mayor incidencia de sepsis de la población o con una mayor gravedad o mortalidad una vez que la sepsis se ha presentado.

El valor propuesto de INL puede ser de utilidad como un tamizaje en la sala de urgencias para decidir en conjunto con el criterio clínico, la ruta de atención del paciente. Los valores de corte del INL que han sido propuestos son de 10, con una sensibilidad 91% y especificidad de 94%.

En nuestro estudio se evaluaron los datos del hemograma al momento del diagnóstico, momento clave para el triage y la decisión de la complejidad que requerirá el paciente para su tratamiento y seguimiento. No se consideró la variación longitudinal del INL en función del tiempo y la evolución clínica. A partir de este trabajo, se podrían realizar estudios prospectivos que evaluaran los cambios en el INL en relación al curso evolutivo y de esta forma, conocer mejor la utilidad del índice en otros escenarios.

CONCLUSIONES

Secundario a la situación epidemiológica actual se documentaron más casos relacionados a Neumonía secundaria por Sars Cov 2. Con base en los resultados del estudio, se concluye que el índice neutrófilos-linfocitos es un mal predictor de mortalidad en sepsis de origen pulmonar. Sin embargo es adecuado predictor de Gravedad un INL igual o mayor de 10 se correlaciona con un SOFA mayor a 9 con mayor riesgo de desarrollar falla orgánica múltiple. Su amplia disponibilidad, bajo costo y el hecho de ser parte de los exámenes paraclínicos de rutina que se realizan al momento del ingreso en el área de urgencias de cualquier unidad hospitalaria. Hay que destacar que el ser un estudio mono céntrico y con una muestra relativamente pequeña hace necesario la realización de estudios con mayor número de pacientes para determinar si los resultados de éste estudio son replicables.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tercera definición de consenso internacional para sepsis y shock séptico (Sepsis-3)
2. B Gómez-Gómez. Choque séptico. Lo que sabíamos y lo que debemos saber. *Med. interna Méx.* vol.33 no.3 Ciudad de México may./jun. 2017
3. Reyes-Gálvez JA1 ,Gracida-Mancilla N. Índice neutrófilos-linfocitos como predictor de gravedad y mortalidad en pacientes con sepsis abdominal. *Med Int Méx.* 2016 ene;32(1):41-47.
4. R. Lowsby, C. Gomes, I. Jarman, P. Lisboa, P.A. Nee, M. Vardhan, et al. Neutrophil to lymphocyte count ratio as an early indicator of blood stream infection in the emergency department. *Emerg Med J.*, (2014), emermed-2014-204071
5. Francisco Valga Tania Monzón Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as biological markers of interest in kidney disease. *Nephrology.* Vol. 39. Núm. 3.Mayo - Junio 2019 páginas 223-338.
6. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte countsrapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lekárske Listy.* 2001;102(1):5–14.
7. S. Balta, M. Aparcı, C. Ozturk, S. Demirkol, T. Celik. Neutrophil-lymphocyte ratio as an useful mortality marker. *Am J Emerg Med.*, 32 (2014), pp. 1546-1547
8. Y. Xia, X. Guo, Q. Ji Chen. Neutrophil count to lymphocyte count ratio is a potensial diagnostic index for bacteremia in adult. *Life Sci J.*, 11 (2014), pp. 17-177
9. Khandare SA, Chittawar S, Nahar N, Dubey TN, Qureshi Z. Study of Neutrophil-lymphocyte Ratio as Novel Marker for Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes. *Indian J Endocrinol Metab.* 2017;21(3):387-92.
10. B. Azab, M. Camacho-Rivera, E. Taioli. Average values and racial differences of neutrophil lymphocyte ratio among a nationally representative sample of United States subjects. *PLoS One*, 9 (2014), pp. e112361
11. María del Rosario Muñoz Ramírez,Carlos Eduardo Chávez Pérez. Patrón de respuesta de linfocitos en sepsis severa y su asociación con mortalidad en el paciente crítico. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2014;28(2):91-94
12. 3. Levy M, Fink M, Marshall JC. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/ SIS International sepsis definitions conference. *Intensive Care Med* 2003;29:530-538.
13. 4. Parrillo J. Pathogenic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med* 1993;328:1471-1477.
14. Hotchkiss RS. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348:138-150.
15. Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med* 2006;355:1699-1713

16. Cobb J, Danner R. Nitric oxide and septic shock. *Jama* 1996;275:1192-1196.
17. Vélez Páez J.L, Calderón Hidalgo AP, Vélez Páez PA, Aguayo Moscoso SX. Índices neutrófilo/linfocitos y plaquetas/linfocitos como predictores de mortalidad en sepsis. *Rev Fac Cien Med (Quito)* 2019; 44 (1): 57-67
18. ProCESS investigators, Yeally D, Kellum J, Huang D, Barnato A, Weissfeld L, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med.* 2014; 370(18):1683-1693.
19. Rios V. Prevalencia y factores asociados a mortalidad por sepsis en pacientes de cuidados intensivos en el hospital José Carrasco Arteaga [Tesis]. Cuenca: Universidad de Cuenca; 2018.
20. Wang Y, Wang D, Fu J, Liu Y. Predictive value of SOFA, qSOFA score and traditional evaluation index on sepsis prognosis. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2017; 29(8):700-704.

ANEXOS

Instrumento de Recolección.

Datos Generales

Edad en años	
Sexo Masculino o Femenino	

Diagnóstico de Ingreso

Marque la opción que corresponda: Sepsis Choque Séptico

Escalas Pronosticas

Ingreso los Score Calculados al ingreso y a las 24 hrs

	Ingreso	24 hrs
SOFA		
APACHE		

Estudios de Laboratorio

Ingreso los datos recolectados de la Biometría Hemática Completa

	Ingreso	24 hrs
Neutrófilos Totales		
Linfocitos totales		
Índice Neutrófilo-Linfocito		

Comorbilidades

	SI	NO
HAS		
DM2		

ESTADO DE EGRESO

Marque la que corresponda: Vivo Fallecido

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad <u>Año 2020</u>	M	J	J	A
Elaboración del protocolo	X			
Registro del protocolo ante el comité de investigación	X			
Colección de Información		X	X	
Captura de datos		x	X	
Análisis de datos		x	X	
Interpretación de resultados				X
Formulación de reporte				X
Redacción de artículo científico				X

DEDICATORIA

A mis **Padres** que siempre han creído en mi y su apoyo a sido incondicional, me enseñaron que nada es imposible cuando la constancia y el esfuerzo es la base, sin ellos no hubiera llegado a este punto, gracias por no soltarme nunca.

A mi hija **Meredith** mi motor y motivación para cada meta iniciada, espero algún día llegar a ser tan grande como tú.

Dra. Ramos Justo cuando mi camino se torno oscuro me alumbro y me guio, muchas gracias por todo el proceso y toda la paciencia. Pierdo una maestra gano una Hermana.

A cada urgenciólogo de esa sala que sin duda me enseñó y me formo. No solo académicamente.

A mis Hermanos de residencia gracias por las risas, el llanto mutuo, el apoyo. Llevare en mi corazón todos los momentos compartidos, la familia que no elegí, pero jamás cambiare por nada, nuestros planes nos separan pero el lazo será eterno.

Al departamento de enseñanza Paulina, Dra. Judith, el timón de esto, con la paciencia eterna y el compromiso constante.