



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR EDUARDO LICEAGA"

PROTOCOLO

"INDICE NEUTROFILOS – LINFOCITOS COMO FACTOR PRONÓSTICO DE SEVERIDAD EN SEPSIS ABDOMINAL, CON CONTROL POSQUIRÚRGICO"

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN CIRUGIA GENERAL

PRESENTA:

Dra. Lina Rodríguez Barrera

PRESIDENTE DE TESIS EN CIRUGIA GENERAL:

Dr. César Athié Gutierrez

ASESOR DE TESIS:

Dr. Noé Isaías Gracida Mancilla

Médico Adscrito de Cirugía General

Ciudad de México a 15 de julio del 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACION DE TESIS

Dr. César Athié Gutiérrez

Presidente de Tesis en Cirugía General

Dr. Noé Isaías Gracida Mancilla

ASESOR DE TESIS

Médico Adscrito Cirugía General

Dra. Lina Rodríguez Barrera

AUTOR

ÍNDICE

Portada	1
Autorización	2
Índice	3
Resumen	4
Antecedentes y Marco Teórico	5
Planteamiento del problema	14
Justificación	15
Hipótesis	16
Objetivos	17
Metodología	18
Procedimiento	21
Resultados	23
Discusión	42
Conclusiones	49
Referencias Bibliográficas	50

Resumen

Introducción: Actualmente la sepsis se define como la presencia posible o documentada de una infección junto con manifestaciones sistémicas. En el paciente quirúrgico es una causa de morbilidad y mortalidad frecuentemente subestimada en el periodo perioperatorio y en el posoperatorio temprano (<24hrs) representa una de las causas más comunes de choque.

La sepsis de origen abdominal se asocia a tasas de morbilidad y mortalidad significativas y es la segunda causa más común de sepsis relacionada a mortalidad en pacientes de terapia intensiva. Desafortunadamente existe muy poca información acerca de la respuesta sistémica y local en humanos con peritonitis y su correlación con el desenlace. La evaluación temprana de la severidad de la peritonitis es difícil y ninguno de los marcadores y escalas de severidad existentes son de utilidad en la identificación de pacientes con infección en curso y necesidad de re intervención quirúrgica. Las escalas de gravedad intentan integrar datos clínicos en una única variable numérica con capacidad para predecir el curso de un paciente. Sin embargo, se necesitan sistemas de clasificación más generales que sean aplicables a todos los pacientes quirúrgicos y que permitan hacer comparaciones fiables de los resultados entre diferentes unidades y centros.

Material y Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, relacional, transversal, y analítico de los pacientes ingresados y operados, por el servicio de urgencias del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", con diagnóstico de sepsis abdominal (SA) y sometidos a cirugía para tratamiento del foco infeccioso abdominal. Una vez seleccionados los casos se recabó la información sobre las características demográficas, clínicas y bioquímicas de cada paciente. Se registró el estado de egreso del paciente como vivo o fallecido. Se obtuvieron los datos necesarios para calcular el puntaje mediante la escala de severidad APACHE II y el índice neutrófilos/linfocitos (INL) en el pre y en el postoperatorio.

Resultados: La muestra del estudio estuvo integrada por 92 casos. Se evaluó la prueba de APACHE II, con un punto de corte de 15 puntos y su correlación con la mortalidad.

Se hizo además un estudio comparativo de las determinaciones de leucocitos totales, neutrófilos, linfocitos y del índice de neutrófilos/linfocitos, para el preoperatorio y el postoperatorio. Se aprecia que el INL es más alto en el preoperatorio. Al aplicar el estadístico para muestras relacionadas de Wilcoxon, para la variación pre y postoperatoria del INL, se obtuvo un p valor de 0.03, estadísticamente significativo. La muestra no cumplió con el precepto de normalidad, se procedió a emplear pruebas de la estadística no paramétrica, para la comprobación de hipótesis.

Conclusión: El INL si se correlaciona con la severidad de la sepsis abdominal, el valor de leucocitos, neutrófilos, linfocitos y del INL disminuye posterior a la intervención quirúrgica y el mejor punto de corte del INL, en relación con la severidad y la mortalidad se situó en 17.

ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO

La reseña más antigua que tenemos de sepsis se remonta al papiro descubierto por Edwin Smith en 1862 en las afueras de Luxor, Egipto fue redactado cerca de 1600 a. C., este papiro parece ser la copia de otro manuscrito muy anterior que data del año 3000 a. C. y se considera el tratado de cirugía más antiguo que se conoce.

El médico egipcio fue pionero en la elaboración de un enfoque diagnóstico para un cuadro febril originado en una herida infectada, sentando las bases del método semiológico occidental en el abordaje del paciente séptico.

En la Antigua Grecia, los médicos griegos conocían los peligros de un compromiso sistémico, realizaban descripciones que demuestran la identificación del fenómeno clínico que hoy conocemos como sepsis.

Para el médico hipocrático la supuración podía tener un carácter benigno o maligno, dependiendo del tipo de proceso; sepsis de carácter benigno, sepsis de carácter maligno. Así mismo se atribuye a los griegos la implementación del drenaje de los abscesos. En el año 280 a. C., un barbero griego inventó lo que hoy podríamos llamar jeringa (pyúlkos o extractor de pus) utilizada comúnmente para el drenaje de focos purulentos.

Posteriormente el Imperio Romano recibió de la ciencia griega gran parte de sus conocimientos médicos, entre sus autores se destacan Galeno y Dioscórides, quienes sobresalieron en el Medioevo como referencia obligatoria y sus textos fueron seguidos como dogmas hasta el Renacimiento.

Celso (45 a. C.- 25 d. C.) fue el primer médico occidental en caracterizar los cuatro signos cardinales de la inflamación; tumor, rubor, calor y trastorno funcional.

Luego del auge de la medicina romana, los árabes se convirtieron en depositarios de la ciencia médica acumulando, traduciendo y comentando muchos de los textos clásicos que servirían de referencia a los médicos durante todo el Medioevo.

En la Edad Media se hizo preponderante el carácter sagrado del cuerpo humano, se convirtió inaceptable cualquier técnica diagnóstica o terapéutica que pusiera en riesgo su carácter sagrado, por lo que la cirugía se convirtió en una labor despreciable, no fue hasta el Renacimiento con la introducción de la pólvora en la guerra y gracias a grandes hombres como Ambroise Paré, Paracelso y, posteriormente, los padres de la microbiología que se reinició el avance de la ciencia y los conocimientos médicos hasta llegar a formarse los cimientos de los conocimientos actuales.⁽¹⁾

Actualmente la sepsis se define como la presencia posible o documentada de una infección junto con manifestaciones sistémicas como son; fiebre(>38°C), hipotermia (<35°C), FC(>90lpm), taquipnea, estado mental alterado, edema, hiperglucemia (>140mg/dl), variables inflamatorias como leucocitosis (>12000), leucopenia(<4000), recuento de WBC normal con más de 10% de formas inmaduras, proteína C reactiva dos desviaciones estándar por encima de lo normal, procalcitonina en plasma dos desviaciones estándar por arriba de lo normal, esta se eleva a partir de las 6 horas de inicio de la sepsis y variables hemodinámicas como presión arterial sistémica <90mmHg, presión arterial media <70mmHg.

La sepsis grave se define como sepsis sumada a disfunción orgánica inducida por sepsis o hipoperfusión tisular manifestada por hipoxemia arterial (PaO₂/FiO₂<300) oliguria aguda a pesar de una adecuada reanimación hídrica (<0.5ml/k/hr), aumento de la creatinina, alteraciones en la coagulación, íleo, trombocitopenia (<100,000), hiperbilirrubinemia(>4mg/dl), variables de perfusión tisular como elevación de lactato (>1mmol/L) y retardo del llenado capilar distal.

El choque séptico se define como hipotensión inducida por sepsis que persiste a pesar de la reanimación adecuada con fluidos.

Las metas de un adecuado manejo del paciente séptico incluyen mantener una presión venosa central 8-12mmHg, presión arterial media ≥65mmHg, diuresis >0.5ml/kg/hr, saturación de oxígeno y normalizar el lactato, mantener una hemoglobina ≥7g/dl y un hematocrito ≥30%. La administración de antibióticos

intravenosos efectivos debe realizarse dentro de la primera hora después del reconocimiento de la sepsis grave o el choque séptico. Existen tres entidades prioritarias que requieren de inicio inmediato de terapia antimicrobiana empírica; sepsis primaria y secundaria, neumonía y sepsis de origen abdominal.

La reanimación inicial de la sepsis grave y del choque séptico debe ser intensa en las primeras 24 horas con líquidos, para mantener una presión arterial media adecuada, y un flujo cardiaco capaces de mejorar la oxigenación tisular y la perfusión, así mismo de debe valorar el uso de vasopresores en caso de no lograr una presión arterial media adecuada posterior a 6 horas de reanimación hídrica e inotrópicos positivos, de primera elección la dobutamina, en caso de falla cardiaca asociada, también se debe considerar el uso de hidrocortisona en este tipo de pacientes. ^(2,4,5,10)

La sepsis continúa siendo a la fecha una de las 10 causas de muerte más común en Estados Unidos, Martin y cols. mostraron que aproximadamente un tercio de los casos de sepsis corresponde a pacientes quirúrgicos.

El aspecto más importante de la intervención en la sepsis es el reconocimiento temprano de los signos y síntomas, así como un tratamiento oportuno y eficaz identificando el origen de la sepsis.

La sepsis en el paciente quirúrgico es una causa de morbilidad y mortalidad frecuentemente subestimada en el periodo perioperatorio y en el posoperatorio temprano (<24hrs) representa una de las causas más comunes de choque.

Moore y cols. demostraron que en los pacientes quirúrgicos de la terapia intensiva el abdomen representa el sitio de origen de infección más frecuente con un 63%, seguido por sepsis de origen pulmonar 17%, heridas y tejidos blandos 10%, tracto urinario 7% y otros 4% inclusive demostraron que la incidencia de sepsis grave y choque séptico supera al embolismo pulmonar y al infarto agudo al miocardio.

El origen de la sepsis se debe buscar de forma intencionada y rápida y una vez identificada se debe tratar de forma agresiva y temprana sobre todo en contexto quirúrgico como son drenaje de abscesos, exploración de heridas, debridamiento de tejido necrótico o retiro de dispositivos infectados, esto debe

realizarse de manera simultánea a la reanimación y antibioterapia, cumpliendo las metas.

La resolución quirúrgica del foco de infección debe realizarse dentro de las primeras 12 horas del diagnóstico, con excepción de la necrosis preipancreática infectada en la que se ha demostrado que el posponer la intervención quirúrgica se asocia a un mejor resultado y a un mejor pronóstico. ^(2,3)

Como ya se había comentado a pesar de que la sepsis es un proceso sistémico, la fisiopatología puede variar de una región a otra, la sepsis de origen abdominal se asocia a tasas de morbilidad y mortalidad significativas y es la segunda causa más común de sepsis relacionada a mortalidad en pacientes de terapia intensiva, por lo que se recomienda su estudio de forma independiente.

La sepsis abdominal representa la respuesta inflamatoria del huésped ante una peritonitis bacteriana o causada por levaduras, dentro de la fisiopatología de esta entidad intervienen diversos patógenos como son Gram-negativo, Gram-positivos, anaerobios, flora normal; como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus spp.* y *Bacteroides fragilis*.

La sepsis de origen abdominal se inicia mediante un componente externo de la membrana de los organismos Gram-negativos o positivos, así como toxinas de anaerobios, esto conlleva a la liberación de citocinas proinflamatorias como interleucina 1 y 6 y factor de necrosis tumoral alfa, esto a su vez genera la producción de mediadores de toxicidad que incluyen prostaglandinas, leucotrienos, factor de activación plaquetaria y fosfolipasa A2 que dañan el endotelio de revestimiento provocando fuga capilar. Las citocinas generan la producción de moléculas de adhesión en células del endotelio y neutrófilos, esta interacción conlleva a mayor daño endotelial, además de interrumpir moduladores normales de coagulación y de inflamación, proteína c activada y antitrombina, como resultado puede presentarse falla multiorgánica. Los neutrófilos activados liberan óxido nítrico, un potente vasodilatador que conlleva a choque séptico.

Al igual que en cualquier caso de sepsis, el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno en el caso de la sepsis de origen abdominal, tiene un impacto directo sobre el pronóstico de estos pacientes.

En base a las altas concentraciones de citocinas en el compartimento peritoneal, algunos estudios sugieren que la sepsis intraabdominal puede ser el resultado de una respuesta inflamatoria mediada por citocinas que inicialmente se encuentra limitado a la cavidad peritoneal.

Desafortunadamente existe muy poca información acerca de la respuesta sistémica y local en humanos con peritonitis y su correlación con el desenlace. En estudios animales se ha demostrado que la peritonitis está asociada con una inflamación peritoneal significativa y prolongada que se correlaciona de manera adversa con la supervivencia.

En un estudio prospectivo del Hospital de la Universidad de Lariboisière, se estudiaron a 66 pacientes con peritonitis secundaria, en los cuales se midieron niveles en plasma y en peritoneo de citocinas, IL1, 6 y 10, TNF, e IFN γ demostrando la elevación a nivel peritoneal de estos elementos en este tipo de pacientes, concluyendo que la peritonitis desencadena una respuesta inmune innata sistémica y peritoneal aguda con una liberación simultánea de citocinas pro y antiinflamatorias. Existen niveles más altos de todas las citocinas en el plasma de pacientes con las condiciones más graves, pero manteniendo un gran gradiente de concentración de citocinas entre los compartimientos peritoneales y de plasma que destacan la importancia de la compartimentación de la respuesta inmune innata en la peritonitis.

En ciertos pacientes la peritonitis puede evolucionar rápidamente a una respuesta inflamatoria excesiva, un control temprano y agresivo del foco peritoneal, es determinante para detener el proceso infeccioso.

El diagnóstico de la sepsis intraabdominal se basa principalmente en la evaluación clínica inicial, datos de irritación peritoneal como la rigidez abdominal son altamente sugestivos de afección a este nivel, sin embargo, la clínica por sí sola no es suficiente para la evaluación y la estadificación de este tipo de pacientes, sobre todo cuando existen factores como alteraciones en el estado de conciencia del paciente o alguna enfermedad concomitante que pueda enmascarar el cuadro. La presencia de alteraciones neurológicas, hipotensión y

oliguria son datos de alarma que nos hacen pensar que el paciente está pasando de un cuadro de sepsis a una sepsis severa o a choque séptico.

La evaluación de estos pacientes debe incluir estudios complementarios de laboratorio e imagen que nos ayuden a confirmar la sospecha diagnóstica.

Como ya se había comentado un componente clave en el manejo de estos pacientes es la administración de antibióticos, de amplio espectro, intravenosos lo antes posible, con posterior desescalación de los mismos.

En pacientes con peritonitis generalizada, la reanimación hídrica debe de estar sumamente controlada para evitar sobrecarga, ya que, de presentarse, esto puede agravar el edema a nivel intestinal, aumentar la presión intraabdominal (>25mmHg), lo que produce una hipoperfusión esplácnica progresiva, además de translocación bacteriana, mayor liberación de citocinas y agravamiento de la sepsis.

El uso de vasopresores, de forma temprana en este tipo de pacientes, es altamente recomendado con el fin de mantener una adecuada perfusión sin una sobrecarga hídrica.

El control del foco de infección es de vital importancia en la sepsis abdominal, un control inadecuado o insuficiente en la primera intervención se asocia con un incremento en la mortalidad.

Los principales objetivos de la intervención quirúrgica en la sepsis abdominal son determinar la causa de la peritonitis, drenar colecciones y controlar la causa de la sepsis, sin descartar la necesidad de intervenciones subsecuentes.

Desafortunadamente la evaluación temprana de la severidad de la peritonitis es difícil y ninguno de los marcadores y escalas de severidad existentes son de utilidad en la identificación de pacientes con infección en curso y necesidad de re intervención quirúrgica, esta decisión se basa sobre demanda de acuerdo a la condición clínica del paciente o planeada de 36 a 48hrs, con o sin manejo de abdomen abierto.

El termino de cirugía de control de daños para la cirugía de trauma fue introducido en 1993, actualmente se ha adaptado este concepto a otras áreas, entre ellas pacientes con sepsis grave o choque séptico de origen abdominal, llevando una secuencia; reanimación inicial, intervención quirúrgica inicial para

control del foco infeccioso, cierre temporal del abdomen/abdomen abierto, segunda fase de reanimación y re intervención quirúrgica. (6,7,8, 9,13,14)

Existen además escalas de gravedad, que intentan integrar datos clínicos en una única variable numérica con capacidad para predecir el curso de un paciente.

Sin embargo, se necesitan sistemas de clasificación más generales que sean aplicables a todos los pacientes quirúrgicos y que permitan hacer comparaciones fiables de los resultados entre diferentes unidades y centros.

Aunque no específica para sepsis, la puntuación del Acute Physiology and Chronic Health Evaluation System (APACHE) es la más conocida, es sencilla de calcular a partir de datos disponibles en la clínica y proporciona una evaluación de la gravedad de la enfermedad en el momento en que se atiende al paciente por primera vez.

Está compuesta de dos partes; una puntuación fisiológica que representa el grado de la enfermedad aguda, utilizando 34 variables fisiológicas de uno o más de los 7 sistemas principales, excepto para aquellos pacientes con infarto agudo de miocardio o quemaduras, los cuales tienen su propio sistema de clasificación. Todas las medidas se valoran por una escala de 1-4, tomando el peor valor obtenido en las primeras 24 h de admisión. Aquellos pacientes con 31 o más puntos tienen un 70% de posibilidades de morir en el hospital y una evaluación de la salud previa del paciente, que se realiza de modo similar al de la clasificación ASA mediante la cual se clasifica al paciente en una de cuatro clases, de la A a la D.

Existen numerosas revisiones y validaciones del sistema APACHE en la práctica clínica, la clasificación APACHE II, modificada por Knaus, es la más utilizada, reduce el componente fisiológico a sólo 12 variables y reemplaza algunos parámetros.

La utilidad del APACHE II ha sido evaluada específicamente en pacientes quirúrgicos con sepsis de origen intraabdominal. En este grupo de pacientes, se ha encontrado una buena correlación entre la puntuación APACHE II y la mortalidad.

En un estudio prospectivo se probó la validez de un sistema de puntuación, APACHE II, correlacionado este con la mortalidad en 100 pacientes hospitalizados por peritonitis generalizada o un absceso abdominal. Treinta y un pacientes murieron, incluyendo 12 de 19 pacientes que recibieron esteroides. El análisis reveló que la puntuación APACHE II y el uso de esteroides se asociaron de forma independiente cada uno con la tasa de mortalidad. El puntaje APACHE medio observado en los sobrevivientes se encuentra habitualmente en el rango 9-15, mientras que en los que fallecen tienen puntajes más elevados (de 19-25). (15)

TABLA 2. Componentes de la escala APACHE II

Variables fisiológicas (Código 0-4; una escala alta denota más desviación del valor normal)

Temperatura
Presión arterial media
Frecuencia cardíaca
Frecuencia respiratoria
Oxigenación
pH arterial
Sodio en suero
Potasio en suero
Creatinina en suero
Hematócrito
Leucocitos
Escala Glasgow del coma
Edad (p. ej., > 75 años = 6 puntos)
Enfermedad crónica
Insuficiencia orgánica grave
Inmunidad comprometida

También existen índices pronósticos basados en valores de mediadores de inflamación que han demostrado ser predictores fiables de mortalidad de modo independiente al APACHEII.

En general los indicadores pronósticos reflejan la evolución esperada para un grupo de pacientes, y su utilidad para tomar decisiones en relación con la atención a un paciente individual es muy limitada. (11)

Desafortunadamente no todos los biomarcadores son accesibles a las instituciones de salud, es necesario estudiar y evaluar alternativas fáciles, rápidas y de bajo costo para evaluar la gravedad y pronóstico de esta enfermedad.

El índice neutrófilo-linfocito o índice de Zahorec es un marcador obtenido del cociente obtenido entre la relación que se muestra en la biometría hemática del conteo de neutrófilos absolutos sobre el de linfocitos absolutos. Los puntos de corte sugeridos van desde 3.3, 4 y 5 siendo este último el más importante, indicando que a un valor aumentado es de mal pronóstico.

Índice de Zahorec

	Fisiológico	Moderado	Severo	Critico
Neutrofilos %	78 – 84.9	85 – 89.9	90 – 94.9	95 o mayor
Linfocitos %	10,1 - 15	5.1 - 10	2.6 - 5	2.5 o menor
INL	5.5 – 8.4	8.5 – 17.9	18 - 36	36 o mayor

Existe poca información en cuanto al uso del índice neutrófilo-linfocito como factor pronóstico de severidad en pacientes con sepsis de origen abdominal, la mayoría de los estudios realizados son de carácter retrospectivo y con una muestra de pacientes insuficiente como para determinar si en efecto este índice podría ser o no de utilidad en la valoración de pacientes con sepsis abdominal, tomando en cuenta su accesibilidad y bajo costo. ⁽¹²⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La sepsis de origen abdominal se asocia a tasas de morbilidad y mortalidad altas y es la segunda causa más común de sepsis relacionada a mortalidad en pacientes de terapia intensiva

No existen marcadores pronósticos de severidad exclusivos para pacientes con sepsis de origen abdominal, los que existen, son generales para pacientes sépticos e integran múltiples variables no siempre disponibles en todas las instituciones

Es de importancia evaluar alternativas fáciles, rápidas y de bajo costo, accesibles y fiables para evaluar la gravedad y pronóstico de este tipo de pacientes.

JUSTIFICACIÓN

Los pacientes quirúrgicos con sepsis de origen abdominal representan el mayor porcentaje de pacientes sépticos que ingresan a las terapias intensivas, la sepsis en el paciente quirúrgico es una causa de morbilidad y mortalidad frecuentemente subestimada pese a que representa una de las causas más comunes de choque.

El índice neutrófilo-linfocito es un marcador pronóstico de severidad poco estudiado en esta área, que, de resultar fiable, significaría contar con una gran herramienta, fácil, accesible y de bajo costo, que permitiría una mejor evaluación de los pacientes con sepsis intraabdominal.

HIPOTESIS

H1

Las variaciones del índice neutrófilo-linfocito se relacionan con la severidad del cuadro séptico abdominal.

H0

Las variaciones del índice neutrófilo-linfocito no se relacionan con la severidad del cuadro séptico abdominal.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar el índice neutrófilo-linfocito como marcador pronóstico de severidad en pacientes con sepsis de origen abdominal.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.- Determinar si existe modificación del INL como consecuencia de la cirugía de tratamiento de la sepsis abdominal
- 2.- Evaluar el nivel de asociación entre el índice neutrófilo-linfocito medido en el pre y postoperatorio con la severidad de la sepsis abdominal.
- 3.- Evaluar la asociación del índice neutrófilo-linfocito con la mortalidad del cuadro séptico abdominal.
- 4.- Establecer el mejor punto de corte del nivel de INL, como prueba para evaluar la severidad y la mortalidad.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, relacional, transversal, y analítico de los pacientes ingresados y operados, con diagnóstico de sepsis abdominal (SA) y sometidos a cirugía para tratamiento del foco infeccioso abdominal.

POBLACIÓN Y MUESTRA

El estudio se llevó a cabo con la información recopilada de los pacientes atendidos por el servicio de urgencias del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

Criterios de inclusión

Se seleccionaron pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, en cuyo registro se contara con datos clínicos y de laboratorio completos para evaluar la severidad de la sepsis mediante escala APACHE II, y con determinaciones de leucocitos, neutrófilos y linfocitos pre y postoperatorios para calcular el índice de neutrófilos/linfocitos (INL).

Criterios de exclusión

- * Pacientes portadores de patologías crónicas susceptibles de modificar la respuesta inflamatoria-inmunitaria
- * Antecedentes de cáncer
- * Inmunosupresión
- * Insuficiencias orgánicas crónicas
- * Toxicomanías
- * Pacientes que hubieren recibido tratamiento con quimioterapia o radioterapia
- * Pacientes egresados de manera voluntaria del servicio de hospitalización.
- * Pacientes con internamiento posoperatorio menor de 24 horas.
- * Pacientes que hayan sido sometidos a un procedimiento quirúrgico por cualquier otra causa en un periodo menor a 90 días.

Criterios de eliminación

- * Muerte de causa no diagnosticada.
- * Perdida de expediente clínico.
- * Ausencia de células incluidas en el INL que impida su cálculo.

VARIABLES

Operacionalización de variables

Variable dependiente: Puntaje del índice de neutrófilos/linfocitos (INL) pre y postoperatorio

Variable independiente: Puntaje obtenido para la evaluación de la severidad de la sepsis abdominal mediante la escala APACHE II.

Variables controladas: Sexo, edad, estado de egreso (vivo o fallecido), órgano dañado causante de la sepsis abdominal.

Para lo anterior se consideraron:

Variables cualitativas: Sexo, estado de egreso, órgano dañado.

Variables ordinales: Grados de severidad de la sepsis obtenido mediante APACHE II e índice de neutrófilos/linfocitos.

Variables cuantitativas discretas: Puntaje obtenido en la evaluación de la escala APACHE II.

Variable cuantitativa continua: Edad, cuenta de leucocitos, neutrófilos, y linfocitos, e Índice de neutrófilos/linfocitos.

Definición de variables

Sexo: Fenotipo del paciente registrado como masculino o femenino

Edad: Edad cumplida en años al momento del registro

Estado de egreso: Estado de salud al egreso del paciente, registrado como vivo o fallecido.

Órgano dañado: Órgano identificado durante la cirugía, como causante de la infección abdominal original, registrado como apéndice, estómago, intestino

delgado, colon, vías biliares, páncreas, ginecológicos (útero y/o anexos) o no identificado.

Puntaje APACHE II: Cuantificación de la severidad de la sepsis, evaluada de acuerdo a la escala APACHE II (ver anexo ...), registrado en números enteros de 0 a 40

Índice de neutrófilos/linfocitos: Cociente de la división del número total de neutrófilos, dividido entre el número total de linfocitos. Se determinó en el preoperatorio y en el postoperatorio

Nivel de severidad obtenido por APACHE II: Recodificación del puntaje APACHE II que designa dos grados de afectación de acuerdo a la gravedad

A) Sepsis leve = APACHE II menor a 14 puntos

B) Sepsis severa = APACHE II mayor a 15 puntos

Nivel de severidad obtenido por Índice de neutrófilos/linfocitos: Recodificación del puntaje del índice de neutrófilos/linfocitos, que designa dos grados de afectación de acuerdo a la gravedad

A) Respuesta leve= INL menor a 17 puntos

B) Respuesta moderada= INL mayor a 17.1

PROCEDIMIENTO

* Una vez seleccionados los casos se recabó la información sobre las características demográficas, clínicas y bioquímicas de cada paciente. Se registró el estado de egreso del paciente como vivo o fallecido

* Se obtuvieron los datos necesarios para calcular el puntaje mediante la escala de severidad APACHE II y el índice neutrófilos/linfocitos (INL) en el pre y en el postoperatorio

* Se calculó el índice APACHE II alimentando el software pertinente localizado en el sitio web <http://somiamama.org/APACHE2SOMIAMA/>, obteniéndose el valor en números enteros

* Para cada caso, se calculó el índice neutrófilos/linfocitos mediante el cociente del número total de neutrófilos, dividido entre el número total de linfocitos, empleando los valores obtenidos en la biometría hemática de ingreso del paciente a Urgencias obteniendo el puntaje en números enteros, con aproximación a un decimal. A las 24 horas del postoperatorio se solicitó una biometría hemática para obtener los valores de leucocitos, neutrófilos y linfocitos totales y calcular el INL del postoperatorio

* Se recodificaron los resultados del puntaje APACHE II para dividir los casos en leves, aquellos con puntaje APACHE II menor de 14, y severos aquellos con puntaje APACHE II mayor de 15.

Los datos obtenidos fueron concentrados en una base de datos Excel para proceder a su análisis estadístico mediante importación a un programa de manejo estadístico SPSS.

Se emplearon estadísticos descriptivos para la presentación de los datos analizados. Las variables cualitativas se presentan en tablas de frecuencias. Para las variables ordinales se presenta la mediana, rangos y varianzas, en tablas de contingencia y para la comparación entre grupos se presentan en gráficos de cajas.

En cuanto a las variables cuantitativas se presentan las medias y desviaciones estándar, y posteriormente se sometieron a verificación estadística para determinar

su distribución normal o no y su homocedasticidad, mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnoff y la prueba de varianzas empleando la prueba de Levene, respectivamente. Dado que no se demostró normalidad ni homocedasticidad de las variables dependientes se procedió a aplicar pruebas de la estadística no paramétrica.

Para el manejo estadístico de la variable dependiente INL posterior a su categorización en grupos de riesgo el procedimiento de prueba de hipótesis se realizó empleando estadísticos de análisis de datos no paramétricos para grupos independientes, mediante la prueba U de Mann – Whitney, dado que el indicador de la variable dependiente se expresa como grados de riesgo, por lo cual se le

consideró como una variable ordinal, por no existir un parámetro uniforme entre los niveles de medición, pero si una jerarquía entre ellos; para ello se estableció un p valor menor a 0.05 (5%) como máximo nivel para rechazar la hipótesis nula.

Posteriormente se procedió a construir las curvas de sensibilidad y especificidad (ROC) del INL para la severidad y para la mortalidad, para encontrar el mejor punto de corte que definiera ambos eventos.

Determinado el punto de corte, se procedió a categorizar la muestra en dos grupos, uno por arriba del corte, y otro por debajo del punto de corte, y mediante una tabla 2 x 2 se observaron las frecuencias, se aplicó el estadístico chi cuadrada para la validación estadística, y en caso de obtenerse una asociación estadísticamente significativa ($p < 0.05$), se procedió a calcular la razón de momios (OR), para calcular el riesgo atribuido.

RESULTADOS

Figura 1. La muestra del estudio estuvo integrada por 92 casos, de los cuales 43 de ellos (47%) correspondieron al sexo femenino, y 49 (53%) al sexo masculino.

Figura 2. La distribución por grupos de edades se muestra en la figura número 2, donde se aprecia integrada por pacientes menores de 20 años (8.7%), de 21 a 30 años (26.1%), de 31 a 40 años (10.9%), de 41 a 50 años (21.7%), de 51 a 60 (13%) y mayores de 61 años (19.6%). La edad promedio de la muestra se situó en 44.11 años, con una desviación estándar de 19.1, para una edad mínima de 18 años y máxima de 90 años. El 71 % de los casos se situaron entre los 21 y los 60 años

Figura 3. En 71.7% de los casos no existió alguna co-morbilidad. En el 8.7% se tenía antecedentes de diabetes mellitus II (DM); en el 8.7% de los casos se encontraron antecedentes de DM e hipertensión arterial sistémica (HTAS), y en 6.5% sólo HTAS. Hubo antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipotiroidismo, y epilepsia en 1.1% de los casos; y hubo asociación de EPOC e HTAS en 1.1% de los casos.

Figura 4. Respecto del órgano dañado causante de la sepsis abdominal, se identificó al apéndice cecal como causa en 48.9% de los casos; en 21.7% de los casos hubo colecistitis crónica litiásica agudizada; en 13% la causa fue perforación intestinal; se evidenció infección de origen colónico, y del útero y anexos en 5.4% en cada caso; el foco causante de infección fue hepático en 4.3%; y, por último, en 1.1% de los casos no se evidenció el órgano dañado.

Figura 5. Al evaluar la muestra con base en la severidad establecida mediante la escala de APACHE II se encontró una media de 11.34 puntos, con una desviación estándar de 5.55, con un rango de 23 puntos, un valor mínimo de 3 y un valor máximo de 26 puntos, para la muestra. Con base en esto se categorizaron los casos en leves y severos, observando que el 31.5% de los casos tuvieron una calificación mayor de 15 puntos, y se clasificaron como severos; mientras que el 68.5% tuvieron una calificación de APACHE II menor a 14 puntos y se clasificaron como casos leves.

Se evaluó la prueba de APACHE II, con un punto de corte de 15 puntos y su correlación con la mortalidad, mediante prueba exacta de Fisher, obteniendo un valor estadísticamente significativo de 0.001, con una RM de 9, con un IC al 95% para un valor inferior de 2.21 y un valor superior de 36.54.

Figura 6. El 87% de la muestra sobrevivió, y fallecieron el 13% de los casos.

Tabla 1. Comparativo de cuantificación de leucocitos, neutrófilos, linfocitos e INL entre preoperatorio y postoperatorio

	PREOPERATORIO				POSTOPERATORIO			
	Leucocitos	Neutrófilos	Linfocitos	INL	Leucocitos	Neutrófilos	Linfocitos	INL
Media	17 365	15 224	1 145	19	14 839	12 789	1 094	16.5
Desviación est.	7 267	7 158	654	16.6	6 335	6 387	540	17
Mínimo	6 440	3 460	250	1.7	5 800	3 940	110	1.8
Máximo	49 510	48 100	3430	107	41 400	40 550	2 840	119.8
Rango	43 070	10 682	600	105.3	35 600	36 610	2 730	118

Tabla 1. se muestra el comparativo de las determinaciones de leucocitos totales, neutrófilos, linfocitos y del índice de neutrófilos/linfocitos, para el preoperatorio y el postoperatorio. Se aprecia que el INL es más alto en el preoperatorio que en el postoperatorio, con una media de 19 y una desviación estándar de 16.6, para el preoperatorio, comparado con los valores del postoperatorio de 16.5 y 17 para la media y la desviación estándar respectivamente. Estas diferencias se corresponden con las variaciones en el mismo sentido de las cuentas totales de neutrófilos y linfocitos, que son más elevadas en el preoperatorio que en el postoperatorio. Al aplicar el estadístico para muestras relacionadas de Wilcoxon, para la variación pre y postoperatoria del INL, se obtuvo un p valor de 0.03, estadísticamente significativo.

Figura 7. Al categorizar a los pacientes de acuerdo a los 4 grupos sugeridos por Zahorec se obtuvieron para el preoperatorio, que el 28.3% de los casos se colocaron en la categoría de “fisiológico”, que corresponde a un INL menor de 8.4;

en la categoría de “moderado”, con un INL de 8.5 a 17.9, se ubicaron el 33.7% de los casos; en el grupo “grave” se situaron el 28.3%, para un INL de 18 a 36; y para el grupo “crítico”, con un INL mayor a 36 se ubicaron el 9.8% de los casos de la muestra

Figura 8. Para los valores obtenidos del postoperatorio, los casos se ubicaron, de acuerdo a la clasificación de Zahorec el 34.8% en la categoría de “fisiológico”; el 40.2% en la categoría de “moderado”; 17.4% en el grupo “grave”, y el 7.6% como casos “críticos”.

Tabla 2. Comparativo de INL para el pre y postoperatorio de pacientes leves y severos

	SEVERIDAD POR APACHE II			
	Preoperatorio		Postoperatorio	
	Leve (<14)	Severo (> 15)	Leve (< 14)	Severo (> 15)
Media	14.3	29.1	12.9	24.4
Desviación est.	10.2	22.6	9.5	25.4
Mínimo	1.7	4.5	1.8	5
Máximo	58.5	107	57	119
Rango	56.8	102.5	55.2	114.8
Sig. Estad.	<i>p</i> 0.002		<i>p</i> 0.025	

Tabla 2. Al evaluar el nivel de INL de acuerdo con la severidad obtenida por el puntaje de la escala de APACHE II, divididos los casos en leves (puntaje menor de 14) y severos (puntaje mayor de 15), se obtuvo que para los casos leves en el preoperatorio la media del INL fue de 14.3 (desv. est. 10.2), mientras que para los casos severos la media del INL fue de 29.1 (desv. est. 22.6), diferencia estadísticamente significativa, obteniendo un *p* valor menor a 0.05 (0.002). En el postoperatorio se obtuvo para los casos leves un INL medio de 12.9 (desv. est.

9.5) y para los casos severos de 24.4 (desv. est. 25.4). Al aplicar la validación estadística se obtuvo un p valor de 0.025, con significancia estadística.

Figura 9. Correlación lineal INL preoperatorio vs. APACHE II

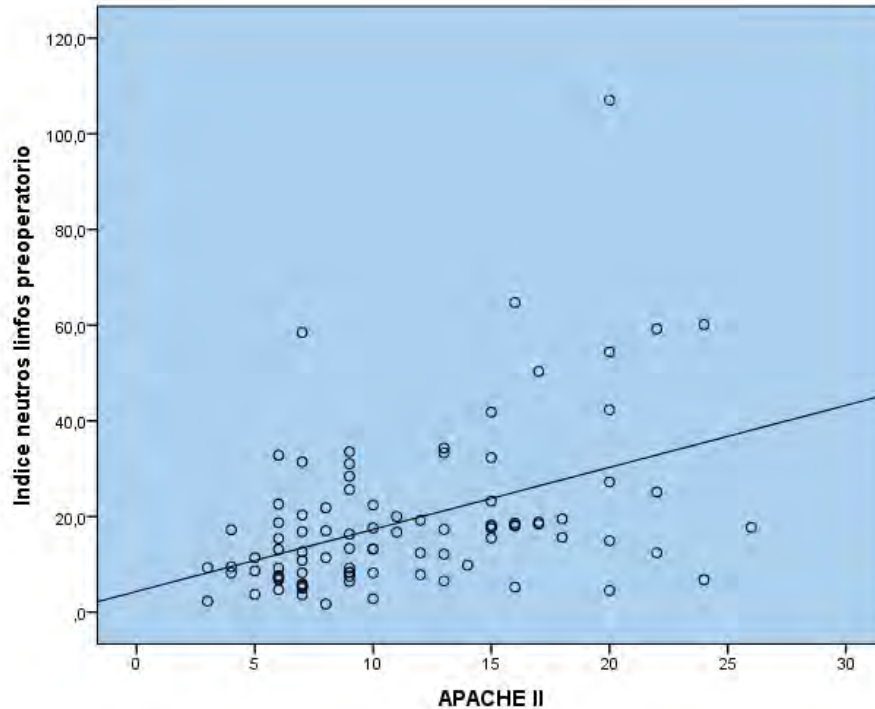


Figura 9. Posteriormente se aplicó la prueba de correlación de Pearson, para variables cuantitativas para conocer el grado de correlación entre la severidad por APACHE II y el INL preoperatorio, obteniendo un resultado que indica una correlación estadísticamente significativa ($p < 0.000$), con un valor de 0.433, que lo sitúa como una correlación baja-mediana.

Figura 10. Correlación lineal INL postoperatorio vs. APACHE II

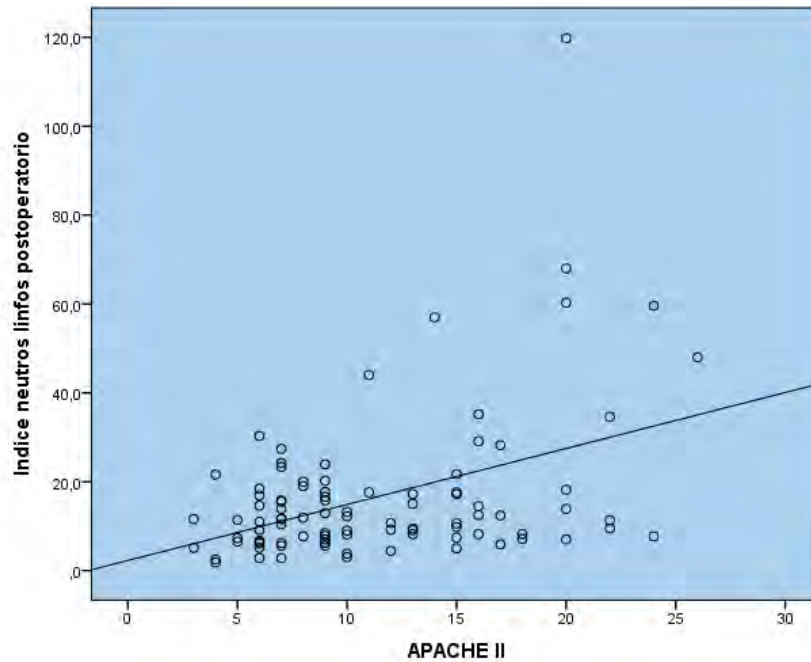


Figura 10. Al aplicar le prueba de correlación de Pearson a los valores obtenidos para el INL comparados con el puntaje de APACHE II obtenido al ingreso se obtuvo una correlación positiva, estadísticamente significativa ($p < 0.000$), con un valor de 0.411, lo que la califica como una correlación baja.

Figura 11. Distribución de valores del INL preoperatorio para casos leves

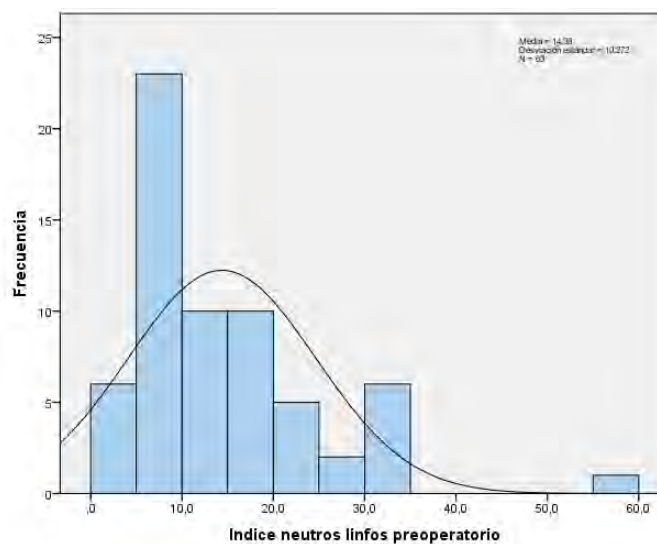
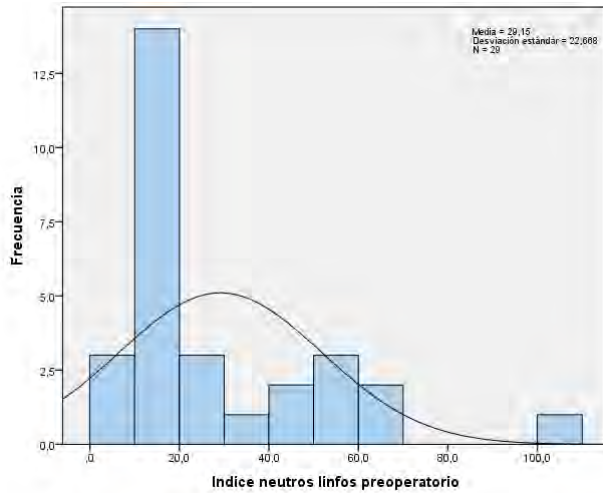


Figura 12. Distribución de valores del INL preoperatorio para casos severos



Figuras 11 y 12. Al evaluar la distribución de los valores obtenidos para el INL en el preoperatorio, con base en la severidad por APACHE II, se observó que dicha variable cuantitativa presenta una distribución no normal, como se aprecia en las figuras 11 y 12, y al aplicar el estadístico de Kolmogorov - Smirtnoff, se obtuvo un valor de $p < 0.05$ (0.000 para ambos casos, leves y severos), con lo que se confirma la distribución no normal de la muestra

Figura 13. Distribución de valores del INL postoperatorio para casos leves

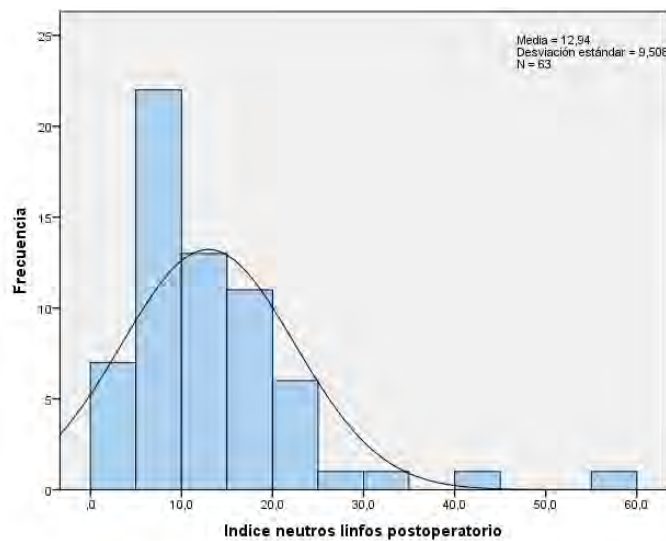
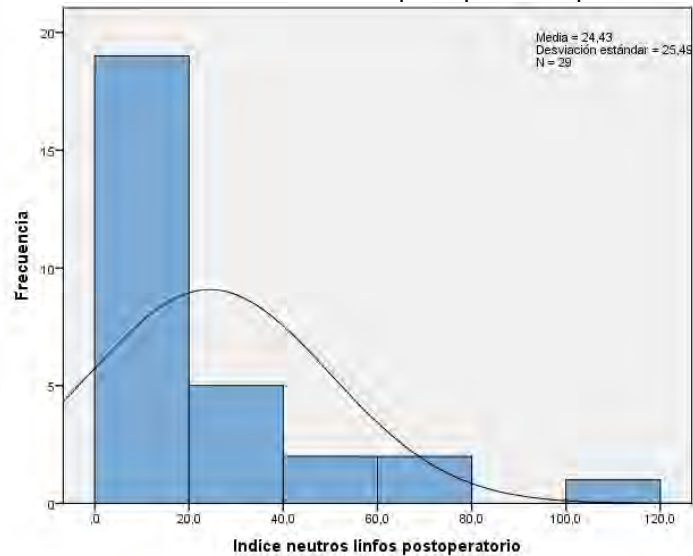


Figura 14. Distribución de valores del INL postoperatorio para casos severos



Figuras 13 y 14. Respecto de los valores para el INL obtenidos en el postoperatorio, al agruparlos de acuerdo a la severidad obtenida por APACHE II en leves y severos, se observó que los valores se distribuyen de una forma no normal, como se aprecia en las figuras 13 y 14. Al aplicar el estadístico de verificación de normalidad de Kolmogorov – Smirnov se obtuvo para los casos leves un valor de p de 0.006 y para los casos severos 0.000; ambos inferiores al valor $p < 0,05$; por lo cual se confirma en ambos casos la distribución no normal de la muestra.

Dado que la muestra no cumplió con el precepto de normalidad, se procedió a emplear pruebas de la estadística no paramétrica, para la comprobación de hipótesis, para lo cual se procedió a categorizar las variables INL pre y postoperatoria, en los 4 grupos sugeridos por Zahorec, y a comparar las frecuencias de cada grupo con la severidad establecida por la escala APACHE II.

Tabla 3. Relación entre índice de Zahorec preoperatorio y severidad por APACHE II

		INL (Zahorec) preoperatorio				Total
		Fisiológico < 8.4	Moderado 8.5 - 17.9	Grave 18 - 36	Crítico > 36	
Severidad por APACHE	Severo (> 15)	3 11,5%	7 22,6%	11 42,3%	8 88,9%	29 31,5%
	Leve (< 14)	23 88,5%	24 77,4%	15 57,7%	1 11,1%	63 68,5%
Total		26 100,0%	31 100,0%	26 100,0%	9 100,0%	92 100,0%

Tabla 3. Al evaluar la asociación entre las categorías de INL de Zahorec (IZ) la severidad por APACHE II para el preoperatorio, se observa que existe una tendencia a incrementar la frecuencia de casos severos, con el incremento en el índice de Zahorec; así, se aprecia que para los casos con índice de IZ fisiológico el 11.5% de los casos fueron severos; y para un IZ moderado, grave y crítico, el 22.6%, el 42%, y el 88.9% de los casos fueron severos. También se observa que existe una tendencia inversa para los casos leves, para los cuales se observa que con el incremento en el IZ disminuye la frecuencia de casos leves. Esto puede observarse gráficamente en la gráfica de cajas de la figura. Al aplicar el estadístico de prueba chi cuadrada, para 3 grados de libertad, se comprueba la asociación referida, obteniendo un p valor menor de 0.05 (0.000), estadísticamente significativo. Al aplicar el estadístico de prueba de hipótesis de Kruscal-Wallis de la estadística no paramétrica, para muestras independientes, se confirma lo anterior con una significancia estadística de 0.000.

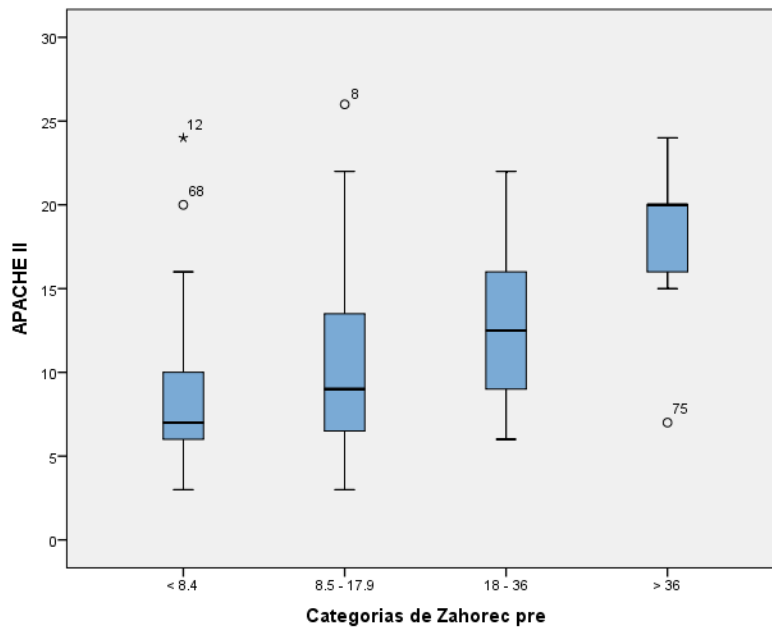


Tabla 4. Asociación entre índice de Zahorec preoperatorio y mortalidad

		INL (Zahorec) preoperatorio				Total
		Fisiológico < 8.4	Moderado 8.5 - 17.9	Grave 18 - 36	Crítico > 36	
Mortalidad	Fallecido	2 7,7%	4 12,9%	1 3,8%	5 55,6%	12 13,0%
	Vivo	24 92,3%	27 87,1%	25 96,2%	4 44,4%	80 87,0%
Total		26 100,0%	31 100,0%	26 100,0%	9 100,0%	92 100,0%

Tabla 4. Se estudió la asociación entre las categorías del IZ y la mortalidad, como se muestra en la tabla 4. Se aprecia una tendencia ascendente en la frecuencia de casos fallecidos, conforme incrementa el IZ, que se cumple para los casos fisiológico, moderado y crítico, que muestran una frecuencia de fallecidos de 7.7%, 12.9% y 55.6% respectivamente. En los casos graves por IZ hubo una frecuencia de fallecimiento de 3.8%. en forma complementaria se aprecia una tendencia de descenso en la frecuencia de fallecidos para los casos leves por APACHE, conforme se incrementa el IZ. Al aplicar el estadístico chi cuadrada a estos datos, se obtuvo un valor de p de 0.001, estadísticamente significativo

Tabla 5. Relación entre índice de Zahorec postoperatorio y severidad por APACHE II

		INL (Zahorec) postoperatorio				Total
		Fisiológico < 8.4	Moderado 8.5 - 17.9	Grave 18 - 36	Crítico > 36	
Severidad por APACHE	Severo (> 15)	8 25,0%	10 27,0%	6 37,5%	5 71,4%	29 31,5%
	Leve (< 14)	24 75,0%	27 73,0%	10 62,5%	2 28,6%	63 68,5%
Total		32 100,0%	37 100,0%	16 100,0%	7 100,0%	92 100,0%

Tabla 5. Al observar las frecuencias de asociación entre la severidad por APACHE y la severidad por IZ se observa una tendencia creciente de casos severos por APACHE, conforme incrementa la severidad por IZ mostrando para las categorías fisiológica, moderado, grave y crítico, 25%, 27%, 37.5% y 71.4% de casos severos, respectivamente; esto se muestra en la gráfica de cajas y bigotes de la figura, más abajo. En forma complementaria se aprecia, para los casos con APACHE leve, un descenso en la frecuencia, relacionada al incremento del puntaje del IZ. Al someter estos datos a la prueba de chi cuadrada, se confirma la observación citada, obteniendo un p valor menor a 0.05. y al aplicar el estadístico de prueba de hipótesis de Kruscal-Wallis, se confirma lo anterior con una significancia estadística de 0.008.

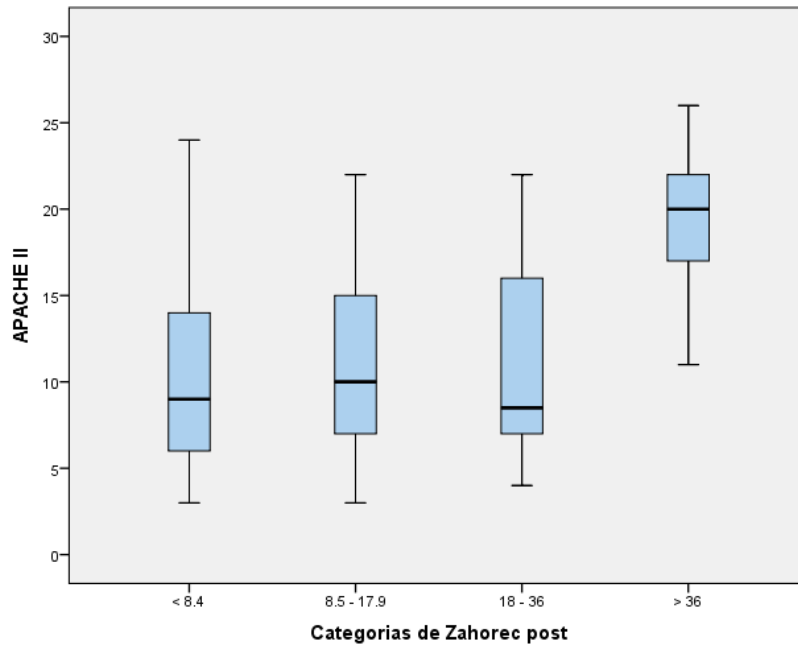
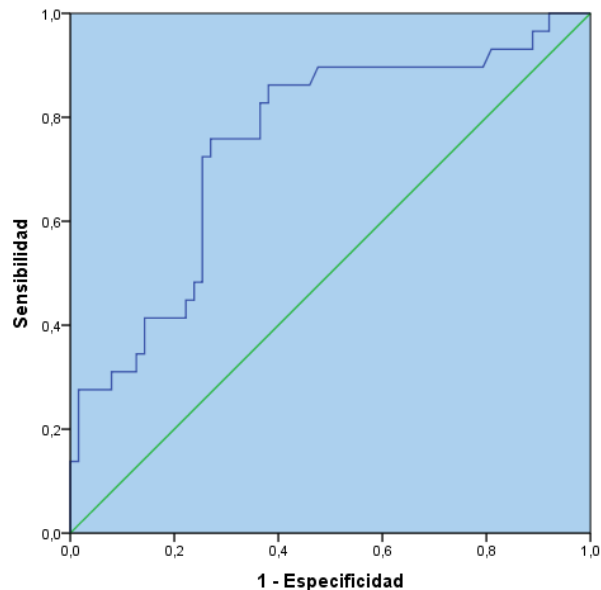


Tabla 6. Relación entre índice de Zahorec postoperatorio y mortalidad

		INL (Zahorec) postoperatorio				Total
		Fisiológico < 8.4	Moderado 8.5 - 17.9	Severo 18 - 36	Crítico > 36	
Mortalidad	Fallecido	1 3,1%	3 8,1%	3 18,8%	5 71,4%	12 13,0%
	Vivo	31 96,9%	34 91,9%	13 81,3%	2 28,6%	80 87,0%
Total		32 100,0%	37 100,0%	16 100,0%	7 100,0%	92 100,0%

Tabla 6. Al estudiar las relaciones entre los grupos del IZ del postoperatorio con la mortalidad, se aprecia una tendencia al incremento de la mortalidad, con el incremento en el IZ, que puede observarse en los datos de la tabla 6. Se observa una mortalidad de 3.1%, 8.1%, 18.8% y de 71.4% para los grupos fisiológico, moderado, grave y crítico, respectivamente que, para los casos fisiológico, moderado y crítico, que muestran una frecuencia de fallecidos de 7.7%, 12.9% y 55.6% respectivamente. Asimismo, se observa una tendencia descendente en la mortalidad de los casos, con el grado de IZ. En la prueba de chi cuadrada para

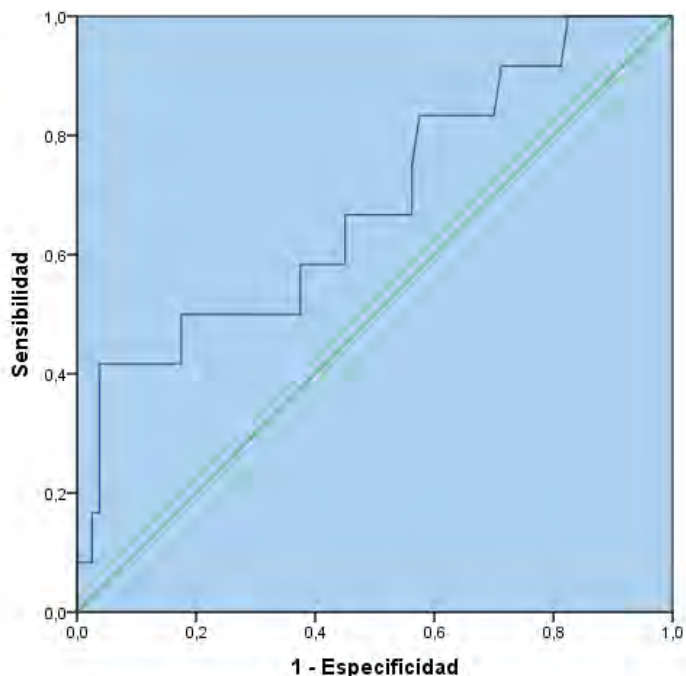
estos datos se obtuvo un p valor menor a 0.05 (0.000), estadísticamente significativo.



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Se procedió a construir las curvas de sensibilidad – especificidad para el INL preoperatorio contra la severidad determinada por APACHE II. Se obtuvo una curva con significación estadística asintótica (0.000), para un intervalo de confianza al 95% con un límite inferior de 0.64 y un límite superior de 0.86, con un área bajo la curva de 0.75. En estas condiciones, el mejor punto de corte para el INL se obtuvo en los 17.1, para una sensibilidad de 72.4 y una especificidad de 74.6

Se construyó la curva de sensibilidad – especificidad para el INL preoperatorio relacionado a la mortalidad, con lo que se obtuvo la curva de la figura, con significación estadística, con un p valor de 0.041 (IC 95%, límite inferior 0.51 y .68 límite superior 0.85) y con un área bajo la curva de 0.68. El mejor punto de corte de la prueba se situó en 17.6, para una sensibilidad de 58.3% y una especificidad de 62.5%.



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Se procedió a recodificar los valores del INL del pre y del postoperatorio, para asignar un punto de corte en 17; por debajo de éste se asignó a los casos como leves, y por arriba de 17.1 se asignaron como graves.

Hecha esta recodificación se procedió a construir tablas de 2x2 para evaluar las asociaciones entre los casos leves o severos (evaluados por INL) y la severidad por APACHE II y la mortalidad.

Tabla 7. Asociación entre INL preoperatorio y mortalidad

		INL preoperatorio cortado en 17		Total
		INLpr > 17.1	INLpr < 17	
Mortalidad	Fallecido	7 17,1%	5 9,8%	12 13,0%
	Vivo	34 82,9%	46 90,2%	80 87,0%
Total		41 100,0%	51 100,0%	92 100,0%

Tabla 7. Al observar la asociación entre el INL preoperatorio con un punto de corte a 17, contra la mortalidad, se observó que de los casos con un INL mayor de 17 fallecieron el 17.1%, mientras que de aquellos con un INL menor de 17, fallecieron 9.8%. Para esta diferencia en la mortalidad se aplicó como estadístico de comprobación la prueba exacta de Fisher, obteniendo un p valor de 0.36 (superior a 0.05), demostrando que esta diferencia, aunque existe no es estadísticamente significativa.

Tabla 8. Asociación entre INL preoperatorio y la severidad por APACHE II

		INL preoperatorio cortado en 17		Total
		INLpr > 17.1	INLpr < 17	
Severidad por APACHE	Severo (> 15)	22 53,7%	7 13,7%	29 31,5%
	Leve (< 14)	19 46,3%	44 86,3%	63 68,5%
Total		41 100,0%	51 100,0%	92 100,0%

Tabla 8. Se observan las frecuencias de asociación entre el INL preoperatorio con un punto de corte a 17, contra la severidad medida por APACHE con un punto de corte de 15 puntos. Se observa que de los casos con un INL mayor de 17, 53.7% presentaron un grado severo de APACHE, mientras que de los casos con un INL menor de 17, el 13.7% tuvieron una calificación severa por APACHE. Al aplicar la prueba chi cuadrada, se obtuvo un p valor de 0.000, estadísticamente significativo. Al cuantificar la razón de momios (RM) se obtuvo un valor de 7.278, para un IC al 95%, con un límite inferior en 2.66 y un límite superior en 19.91, que al no atravesar la unidad se da por válido, y dado su signo positivo se considera como factor de riesgo.

Tabla 9. Asociación entre INL postoperatorio y mortalidad

		INLpo cortado en 17		Total
		INLpr > 17.1	INLpr < 17	
Mortalidad	Fallecido	8 28,6%	4 6,3%	12 13,0%
	Vivo	20 71,4%	60 93,8%	80 87,0%
Total		28 100,0%	64 100,0%	92 100,0%

Tabla 9. Para la asociación del INL postoperatorio a un corte de 17 y la mortalidad, se observó que de los casos con un INL mayor a 17 fallecieron el 28.6%, mientras que fallecieron el 6.3% de los casos con un INL menor a 17. Aplicando la prueba exacta de Fisher se obtuvo un valor de p de 0.006, estadísticamente significativo; y al evaluar la RM para la prueba se obtuvo un valor de 6.00 de riesgo (IC 95%, inferior 1.63 – superior 22.07).

Tabla 10. Asociación entre INL postoperatorio y la severidad por APACHE II

		INLpo cortado en 17		Total
		INLpr > 17.1	INLpr < 17	
Severidad por APACHE	Severo (> 15)	13 46,4%	16 25,0%	29 31,5%
	Leve (< 14)	15 53,6%	48 75,0%	63 68,5%
Total		28 100,0%	64 100,0%	92 100,0%

Tabla 10. En cuanto a la asociación entre el INL postoperatorio con un corte a 17 y la severidad por APACHE II con un corte a 15, se observó que la tabla se observan las frecuencias de asociación entre el INL con un punto de corte a 17, contra la severidad medida por APACHE con un punto de corte de 15 puntos, el 46.4% de los casos con in INL superior a 17 tuvieron una calificación de APCHE severa; mientras que de los casos con un INL menor a 17 el 25% se calificaron

como severos por APACHE II. Aplicando la prueba de chi cuadrada se obtuvo un p valor de 0.42, estadísticamente significativo. Al cuantificar la RM se obtuvo un valor de riesgo de 2.6, para un IC al 95%, con un límite inferior de 1.02 y un límite superior de 6.61, cuyo rango de distribución, al no cortar la unidad se considera válido.

DISCUSIÓN

Se realizó un estudio retrospectivo, correlacional, analítico transversal para estudiar el valor del INL preoperatorio y postoperatorio como indicador de severidad en sepsis abdominal y evaluar si el tratamiento quirúrgico modifica el INL.

Con esta muestra de 92 casos, con 47% del sexo femenino, y 53% del sexo masculino, y con una edad promedio de 44.11 años, observamos que el grupo presenta una distribución acorde a lo publicado en otros estudios relacionados a la sepsis abdominal. ^(16,17)

En el 28.3% de los casos existía alguna co-morbilidad, como DM, HTAS, EPOC; las cuales alteran la expresión clínica, y el pronóstico de gravedad; e influyen sobre la respuesta al tratamiento. El estudio del CDC de 1990 el 55% de los enfermos con sepsis grave tenían una o más comorbilidades y la mortalidad en este grupo fue del 32%. En ausencia de comorbilidades, la mortalidad de la sepsis grave es mucho más baja, especialmente en sujetos jóvenes, varía claramente en función de la edad; sin embargo, en sujetos con comorbilidades, la mortalidad depende más de la enfermedad de base, y varía menos en función de la edad; en los sujetos de mayor edad, la mortalidad es prácticamente la misma con y sin comorbilidades, y depende probablemente más de la gravedad del proceso agudo y de la disfunción aguda de órganos.

Las comorbilidades pueden además tener un impacto sobre el proceso agudo, así como en la presentación de complicaciones asociadas a este. Los médicos Jacqueline J. Choi y colaboradores² de la Escuela de Medicina del Mount Sinaí de Nueva York examinaron los expedientes de 200 pacientes, de los cuales 76 tuvieron colecistitis gangrenosa y 124 colecistitis aguda no gangrenosa, en un periodo comprendido entre marzo del 2003 y septiembre de 2009. En el análisis univariado se relacionaron múltiples comorbilidades con un riesgo

estadísticamente significativo de colecistitis gangrenosa: edad mayor 50 años, diabetes mellitus, enfermedad arterial coronaria, hipertensión, hiperlipidemia y uso de esteroides. ⁽¹⁸⁾

La apendicitis aguda no sólo es la patología quirúrgica más común, sino que es la principal causa de sepsis abdominal, como se observó en nuestro estudio; otras causas, como la perforación intestinal o las alteraciones de la vía biliar también son frecuentes.

Roehrborn y colaboradores en un intento de caracterizar la microbiología específica en la peritonitis postoperatoria, compararon los hallazgos de microorganismos en 67 pacientes con peritonitis secundaria postoperatoria contra 68 pacientes con la misma alteración, pero adquirida en la comunidad. Reportando en pacientes con peritonitis adquirida en la comunidad el sitio de infección identificado fue de 29% apéndice cecal, 29% colon, estómago 28%, vía biliar 7% e intestino delgado 6%, mientras que en los pacientes con peritonitis secundaria posoperatoria el mayor porcentaje para el sitio de infección identificado fue colon en un 40%, estómago 21%, páncreas 15%, intestino delgado 13% apéndice 4% y otros 6%. ⁽¹⁹⁾

Para evaluar la severidad de la sepsis abdominal seleccionamos la escala de APACHE II, que es un parámetro útil para discriminar la gravedad del paciente, como se ha demostrado en el estudio de Rioseco ML y Riquelme RO donde se evaluaron a pacientes con neumonía neumocócica grave, el valor de la presencia de un valor ≥ 16 , se relacionó con una mayor mortalidad. La utilidad del APACHE II ha sido evaluada específicamente en pacientes quirúrgicos con sepsis de origen intraabdominal. En con mortalidad alta, se ha encontrado una buena correlación entre el puntaje APACHE II y la mortalidad. ⁽¹⁵⁾

Lesage, Ramakers, et al, realizaron un estudio acerca de los factores pronósticos en pacientes con infarto agudo de miocardio, la lectura de los resultados arrojó que los individuos con valores de APACHE II de 29 ± 11 , presentaron una mayor mortalidad.

La conexión entre el score de APACHE II y la evolución de los pacientes internados en UCI, estudiado por Costa JI, Gómez do Amaral JL, et al, observaron que, a menor valor de la escala, mayor es la sobrevida de los pacientes.

En un estudio retrospectivo observacional, realizado en el Servicio de Terapia Intensiva polivalente médico quirúrgico del Hospital Escuela “José Francisco de San Martín” de la ciudad de Corrientes concluyeron que la relación directamente proporcional entre el score APACHE II y la mortalidad estuvo presente, independientemente del manejo del paciente. ^(20, 21, 22,23)

En nuestro estudio el valor medio de APACHE II de la muestra se situó en 11.34 puntos; separando a los casos en aquellos con un puntaje menor de 14 puntos (llamados leves), y aquellos con un puntaje de APACHE mayor de 15 puntos (que llamamos severos), encontramos que el 31.5% fueron severos.

La mortalidad de la muestra se situó en 13 %, que está acorde a lo reportado para la mortalidad general por SA

Observamos que los valores preoperatorios de leucocitos, de neutrófilos y de linfocitos fueron más elevados en el preoperatorio que en el postoperatorio, con una diferencia sutil, pero estadísticamente significativa. Esta diferencia obedece al efecto esperado del tratamiento quirúrgico, que, al remover el foco de infección abdominal, disminuye la respuesta inflamatoria del paciente, que se refleja en una disminución de la celularidad proinflamatoria. En relación al INL, también se observó una disminución en el valor del INL que fue estadísticamente significativa, lo cual puede indicar que la modificación en la celularidad de leucocitos es proporcional para cada una de las líneas celulares, de neutrófilos y de linfocitos.

Existen diversos estudios que pretenden explicar la disminución de los leucocitos posterior a la resolución de la sepsis, entre ellos algunos relacionados con las resolvinas. Las resolvinas son mediadores lipídicos endógenos generados durante

la fase de resolución de la inflamación aguda de ω -3 los ácidos grasos poliinsaturados y presentan acciones anti-inflamatorias. La RvD2, derivado de DHA, es un miembro de la familia novedosa de resolvinas, que actúa como un potente regulador de los leucocitos y controla sepsis microbiana, disminuye las interacciones leucocito-endotelio in vivo por la producción de NO dependiente del endotelio y por modulación directa de la expresión del receptor de leucocitos de adhesión. En estudios con ratones con sepsis polimicrobiana iniciada por el CLP, RvD2 disminuye bruscamente la carga bacteriana local y sistémica, la producción excesiva de citoquinas, y el reclutamiento de neutrófilos, mientras que el aumento de las células mononucleares de la fagocitosis de los macrófagos peritoneales y estas acciones se traducen en aumento de la supervivencia de la sepsis experimental. Estos resultados identifican RvD2 como un regulador potente, endógeno de las respuestas inflamatorias excesivas que actúa a través de múltiples dianas celulares para estimular la resolución de la inflamación y preservar la vigilancia inmune. ⁽²⁴⁾

El trabajo original de Zahorec para evaluar el INL se llevó a cabo en pacientes oncológicos, y se dividió a los pacientes en 4 grupos: a) Fisiológico, que corresponde a un INL menor de 8.4; b) Moderado, con un INL de 8.5 a 17.9; c) Grave, para un INL de 18 a 36; y d) Crítico, con un INL mayor a 36. ⁽²⁵⁾

Nuestra muestra estuvo integrada, por casos fisiológicos (28.3%), moderados (33.7%), graves (28.3%) y críticos (9.8%), considerando el INL para el preoperatorio. Para el postoperatorio se encontraron 34.8%, 40.2%, 17.4% y 7.6%, respectivamente. Estas diferencias de distribución no fueron significativas.

El valor del INL preoperatorio, en los casos severos (APACHE >15), fue notoriamente mayor, que en los leves (29.1 vs. 14.3). Esta diferencia se mantuvo para los valores de INL en el postoperatorio y si se encontró una correlación entre el valor de APACHE II y el INL, aunque se mostró como una correlación baja, tanto en el pre, como en el postoperatorio.

Cuando estudiamos la asociación entre las categorías de INL (fisiológica, moderada, grave y crítica), con las categorías de severidad por APACHE (leves y

severos), se observó una tendencia de incremento del INL con el incremento de la severidad por APACHE. Como se ha estudiado en otras patologías como son la disfunción endotelial sistémica asociada a enfermedad microvascular y riesgo cardiovascular, síndrome coronario agudo y cáncer de colon, el incremento de INL se asocia a una gravedad mayor de la enfermedad, cosa que viene a confirmarse para nuestro estudio.

Por mencionar algunos ejemplos, se realizó un estudio para valorar la asociación entre el índice neutrófilo/linfocito y la alteración del cociente albúmina/creatinina urinaria como marcador precoz de disfunción endotelial sistémica asociada a enfermedad microvascular y riesgo cardiovascular, en sujetos asintomáticos. Fue un estudio transversal en 1.816 sujetos. En este estudio el índice neutrófilo/linfocito resultó significativamente asociado a la alteración del cociente albúmina/creatinina urinaria. 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/creatinina urinaria: 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 . La proporción relativa de alteración del cociente albúmina/creatinina urinaria, en los 3 grupos de riesgo, aumentaba en razón del valor del índice neutrófilo/linfocito de forma independiente al resto de cofactores. ⁽²⁶⁾

En otro estudio se valoró la relación entre el INL y la escala GRACE al ingreso en pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST). Se incluyeron un total de 137 pacientes. El estudio mediante coeficiente de correlación de Spearman de los valores del INL y la puntuación GRACE, demostró que existe una moderada correlación positiva entre ambos ($r: 0,43$, $p < 0,001$) con un coeficiente de determinación de 0,22. concluyendo que, pese a que se requieren más estudios al respecto, el INL presenta una correlación con la escala GRACE en pacientes ingresados con SCACEST. ⁽²⁷⁾

En el caso de nuestro estudio, al construir las curvas de sensibilidad y especificidad (curvas ROC) obtuvimos un área bajo la curva (AUC) de 0.71 para mortalidad, y de 0.68 para severidad, con un punto de corte de 17.1 para

mortalidad (sensibilidad 72% y especificidad 74%) y de 17.6 para severidad (sensibilidad 58% y especificidad 62%). Observamos que el AUC, la sensibilidad y especificidad son medianas.

Al dividir los casos en aquellos con un INL menor o mayor de 17, obtuvimos que para el INL preoperatorio, no hay diferencias en la mortalidad para aquellos con puntajes mayores o menores de 17. Sin embargo, si hubo diferencias significativas para la severidad en el preoperatorio obteniendo una RM con un valor de 7.28, que nos indica que los pacientes con un INL mayor de 17, tienen 7 veces más probabilidades de ser casos severos.

Para la mortalidad en el postoperatorio y para la severidad en el postoperatorio, también se encontró una diferencia significativa, con una RM de 6.00 y de 2.6 respectivamente.

Cabe considerar, del presente estudio, que, si bien si se observan diferencias en los puntajes de INL entre el pre y postoperatorio, y que estas diferencias si se correlacionan con la severidad por APACHE, al observar las curvas ROC, vemos que el AUC, la sensibilidad y especificidad que arrojan son medianas, y habrá que evaluar estos resultados en un estudio prospectivo, orientado a la predicción.

De la misma manera, si le damos valor al punto de corte de 17, como punto de discriminación, observamos que contrasta con lo reportado en otros estudios, donde han sugerido puntos de corte de riesgo bajo.

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 , en la disfunción sistémica endotelial, del estudio ya comentado anteriormente ⁽²⁶⁾, en un estudio de 122 pacientes con cáncer de colon, se demostró que un $INL > 5$ se asoció con un aumento de la relación de las tasas de complicación perioperatoria (odds: 3,06, $p = 0033$). De Kaplan-Meier análisis de supervivencia mostró una supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes con peor INL superior al cinco. ⁽²⁷⁾

En 514 pacientes con abdomen agudo, la patología más frecuente al igual que en nuestro estudio fue la apendicitis aguda, en este caso reportando una media de INL de 10.6, encontrando una asociación significativa entre el INL elevado y estancia hospitalaria prolongada. Un valor de corte de INL de 2.8 predijo prolongación de estancia con una sensibilidad de 82% y una especificidad de 45.5%, en abdomen agudo hemorrágico. En apendicitis aguda un valor de 5.2, dio una sensibilidad de 79.1% y especificidad de 48.2% para el mismo desenlace. ⁽²⁹⁾ Existen otros estudios que comentan un INL mayor a 7 en pacientes con celulitis y abscesos cutáneos, mayor de 2 en hepatocarcinoma y de 2.57 en tumores renales, como ya se había comentado, todos estos resultados son mucho menores del que encontramos para los casos con sepsis abdominal en este estudio.

CONCLUSIONES

- El INL si se correlaciona con la severidad de la sepsis abdominal.
- El valor de leucocitos, neutrófilos, linfocitos y del INL disminuye posterior a la intervención quirúrgica.
- El mejor punto de corte del INL, en relación con la severidad y la mortalidad se situó en 17.

Referencias Bibliográficas

1. Johan Sebastián Hernández Botero (2009) Recuento histórico y análisis epistemológico de la sepsis secundaria a lesiones y su control quirúrgico. Desde el papiro de Edwin Smith hasta el pus bonum et laudabile IATREIA / VOL 22/No. 3/ SEPTIEMBRE / 2009
2. Dr. R. Phillip Dellinger; Dr. Mitchell M. Levy; Dr. Andrew Rhodes; Dr. Djillali Annane; (2012), Campaña para sobrevivir a la sepsis: recomendaciones internacionales para el tratamiento de sepsis grave y choque séptico, 2012, www.ccmjournal.org Febrero de 2013 • Volumen 41 • Número 2
3. John M. Green, (2015) Essentials of Sepsis Management Surg Clin N Am 95 (2015) <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2014.10.006> surgical.theclinics.com, 2015 Elsevier Inc.
4. Diagnóstico y tratamiento de sepsis Grave y Choque séptico en el adulto. México: Secretaría de Salud ;2009
5. Paul E. Marik, MD (2014), Early Management of Severe Sepsis Concepts and Controversies, journal.publications.chestnet.org, CHEST / 145 / 6 / JUNE 2014
6. Massimo Sartelli, Pierluigi Viale, Kaoru Koike, Federico Pea, Fabio Tumietto, Harry van Goor, (2011), WSES consensus conference: Guidelines for firstline management of intra-abdominal infections, Sartelli et al. World Journal of Emergency Surgery 2011, 6:2 <http://www.wjes.org/content/6/1/2>
7. Massimo Sartelli, Pierluigi Viale, Fausto Catena, Luca Ansaloni, Ernest E. Moore, Mark Malangoni, (2013), 2013 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections, Sartelli et al. World Journal of Emergency Surgery 2013, 8:3://www.wjes.org/content/8/1/3
8. Massimo Sartelli, Fausto Catena, Salomone Di Saverio, Luca Ansaloni, Mark Malangoni, Ernest E. Moore, (2014), Current concept of abdominal sepsis: WSES position paper. Sartelli et al. World Journal of Emergency Surgery 2014, 9:22 <http://www.wjes.org/content/9/1/22>
9. Brett H. Waibel, Michael F. Rotondo, (2012), Damage Control for Intra-abdominal Sepsis, Surg Clin N Am 92 (2012) 243-257 doi:10.1016/j.suc.2012.01.006/ 2012 Elsevier Inc.
10. Zachary C. Dietch¹ & Puja M. Shah¹ & Robert G. Sawyer, (2015), Advances in Intra-abdominal Sepsis: What Is New? Curr Infect Dis Rep (2015) 17:40

11. Oddeke van Ruler, Jordy JS Kiewiet, Kimberley R Boer, Bas Lamme, Dirk J Gouma, Marja A Boormeester and Johannes B Reitsma, (2011), Failure of available scoring systems to predict ongoing infection in patients with abdominal sepsis after their initial emergency laparotomy, van Ruler et al. BMC Surgery 2011, 11:38 <http://www.biomedcentral.com/1471-2482/11/38>

12. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. Bratisl Lek Listy 2001;102:5-14.

13. Joseph S. Solomkin,¹ John E. Mazuski,² John S. Bradley,³ Keith A. Rodvold,^{7,8} Ellie J. C. Goldstein,⁵ Ellen J. Baron, (2010), Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America, Complicated Intra-abdominal Infection Guidelines • CID 2010:50 (15 January)

14. Yujieyuan, jiananren, and yulonghe, (2013), Current Status of the Open Abdomen Treatment for Intra-Abdominal Infection, Hindawi Publishing Corporation, Gastroenterology Research and Practice, volume2013, Article ID532013, 7pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/532013>

15. Bohnen IM, Mustard RA, Oxholm SE, Schouten BD. APACHE II score and abdominal sepsis: a prospective study. Arch Surg 1988; 123: 225-229.

16. Anthony P. Pietropaoli, MD, MPH, Laurent G. Gance, MD, David Oakes, phd, and Susan G. Fisher, phd, MS, (2010), Gender Differences in Mortality in Patients with Severe Sepsis and Septic Shock, Gend Med. 2010 October; 7(5): doi:10.1016/j.genm.2010.09.005

17. Yale D. Podnos, Juan Carlos Jimenez, and Samuel E. Wilson, (2002), Intra-abdominal Sepsis in Elderly Persons, CID 2002:35 (1 July) • AGING AND INFECTIOUS DISEASES

18. Chad G Ball msc MD, Glen Hansen phd, Godfrey KM Harding MD FRCPC, (2010) Canadian practice guidelines for surgical intra-abdominal infection, Can J Infect Dis Med Microbiol Vol 21 No 1 Spring 2010

19. Jovanovic Dusan, Loncar Zlatibor, Doklestic Krstina, Karamarkovic Aleksandar, (2015), INTRA-ABDOMINALINFECTION AND ACUTE ABDOMEN-EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSIS AND GENERAL PRINCIPLES OFSURGICALMANAGEMENT, Clinic for Emergency Surgery, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia Faculty of Medicine, University of Belgrade, Serbia. Received 01. 02. 2015. God.

20. William A. Kanus, Elizabeth A. Draper, Douglas P. Wagner, Jack E. Zimmerman, (1985), APACHE II: A severity of disease classification system, Critical Care Medicine October 1985

21. Dino Adrian Halim, Tri Wahyu Murni, Ike Sri Redjeki, (2009), Comparison of Apache II, SOFA, and Modified SOFA Scores in Predicting Mortality of Surgical Patients in Intensive Care Unit at Dr. Hasan Sadikin General Hospital, *Crit Care & Shock* 2009. Vol 12, No. 4
22. Knaus W A, Draper E A, Wagner D P & Zimmerman J E. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit. Care Med.* 13:818-29, 1985.
23. Ajaz Ahmad MALIK, Khurshid Alam WANI, Latif Ahmad DAR, Mehmood Ahmed WANI, Rauf Ahmad WANI, Fazl Qadir PARRAY, (2010), Mannheim Peritonitis Index and APACHE II - Prediction of outcome in patients with peritonitis, *Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery*, Original Article, *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2010;16 (1):27-32
24. Aziz M, Jacob A, Yang WL, Matsuda A, Wang P. Current trends in inflammatory and immunomodulatory mediators in sepsis. *J Leukoc Biol* 2013;93:329-342.
25. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts—rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102:5-14
26. Martínez-Urbistondo D, (2015) et al. El índice neutrófilo/linfocito como marcador de disfunción sistémica endotelial en sujetos asintomáticos. *Nefrología*. 2016. [Http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2015.10.018](http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2015.10.018)
27. Pedro Martínez-Losas, María Teresa Nogales Romo, Eduardo Franco Díez, Gabriela Tirado Conte, (2014), RELACIÓN NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS: ¿UN NUEVO Y SENCILLO MARCADOR DE RIESGO EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST? *Rev Esp Cardiol*. 2014;67 Supl 1:457
28. Gonzalo I. Urrejola, Claudia E. Bambs, (2013), Un índice neutrófilo/linfocito elevado se asocia a peor pronóstico en cáncer de colon etapa II resecado, *Rev Med Chile* 2013; 141: 602-608
29. Erika G. Granada, Miriam c. Guillen, (2015), Índice neutrófilo-linfocito como predictor de gravedad en pacientes con diagnóstico de abdomen agudo, *Facultad de medicina, Universidad del Azuay*