



CDMX
CIUDAD DE MÉXICO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN

MEDICINA INTERNA

“UTILIDAD DE LA EOSINOPENIA COMO MARCADOR PRONÓSTICO DE SEVERIDAD EN SEPSIS”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTADO POR:

DRA. MARITZA TINOCO SÁNCHEZ

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

MEDICINA INTERNA

DIRECTORES DE TESIS:

DR. JUAN ANTONIO SUÁREZ CUENCA

DR. ALBERTO F. RUBIO GUERRA

2018



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.

**UTILIDAD DE LA EOSINOPENIA COMO MARCADOR PRONÓSTICO DE SEVERIDAD
EN SEPSIS**

DRA. MARITZA TINOCO SÁNCHEZ

Vo. Bo.

DR. JOSÉ JUAN LOZANO NUEVO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN MEDICINA INTERNA

Vo. Bo.

DR. FEDERICO LAZCANO RAMIREZ

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

**UTILIDAD DE LA EOSINOPENIA COMO MARCADOR PRONÓSTICO DE SEVERIDAD
EN SEPSIS**

DRA. MARITZA TINOCO SÁNCHEZ

Vo. Bo.

D. en C. JUAN ANTONIO SUÁREZ CUENCA

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA Y PROFESOR ASOCIADO
AL CURSO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA

HOSPITAL GENERAL DE XOCO

Vo. Bo.

D. en C. ALBERTO F. RUBIO GUERRA

JEFE DE ENSEÑANZA Y PROFESOR ASOCIADO AL CURSO DE ESPECIALIZACION
EN MEDICINA INTERNA

HOSPITAL GENERAL TICOMAN

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Nunca consideres el estudio como una obligación, sino como una oportunidad para penetrar en el bello y maravilloso mundo del saber.

Albert Einstein

A mis Padres, que me han enseñado a no desfallecer ni rendirme ante nada y siempre perseverar a través de sus sabios consejos.

Eduardo, eres una persona especial para mí, siempre apoyándome en todas las decisiones. Hermanos, gracias por ser parte de mi vida y a mis sobrinos por darme la alegría de cada día.

Dr. Alberto F. Rubio Guerra, Dr. José Juan Lozano Nuevo por darme la oportunidad de pertenecer al curso de Medicina Interna del Hospital General Ticoman y ser parte de este proyecto.

Dr. Juan Antonio Suárez Cuenca gracias por su esfuerzo y dedicación por brindarme sus conocimientos, su orientación, su paciencia y su motivación, que han sido fundamentales para realización de mi tesis.

A mis profesores, gracias por transmitirme sus diversos conocimientos, que guiaron en mi formación académica a través de cuatro años hasta completar con éxito mi preparación.

Gracias compañeros por ser parte de este reto.

ÍNDICE

| | |
|-------------------------------|----|
| Resumen | 6 |
| Introducción | 8 |
| Marco teórico | 8 |
| Planteamiento del problema | 28 |
| Pregunta de investigación | 29 |
| Objetivos | 30 |
| Justificación | 31 |
| Hipótesis | 32 |
| Metodología | 33 |
| Diseño del estudio | 33 |
| Área de investigación | 33 |
| Definición de variables | 34 |
| Universo de trabajo | 35 |
| Cálculo del tamaño de muestra | 36 |
| Mediciones | 37 |
| Análisis estadístico | 38 |
| Resultados | 39 |
| Discusión | 43 |
| Conclusiones | 44 |
| Referencias | 45 |
| Anexos | 47 |

Resumen

ANTECEDENTES. La sepsis se considera como la causa principal de morbilidad y mortalidad en pacientes críticos, es necesario contar con marcadores pronósticos de severidad que sean cada vez más accesibles y útiles para guiar el tratamiento de forma oportuna. Existe evidencia que demuestra la utilidad de la eosinopenia como marcador pronóstico de severidad. También se ha demostrado que la eosinopenia podría estar asociada a una mayor tasa de mortalidad probablemente como consecuencia del entorno inflamatorio sistémico.

OBJETIVO. Evaluar la utilidad del recuento bajo de eosinófilos como marcador pronóstico de severidad de sepsis en los pacientes del Hospital General de Xoco del departamento de la Ciudad de México

MATERIAL Y MÉTODO. Observacional, descriptivo, longitudinal y prospectivo, en pacientes con diagnóstico de sepsis del Hospital General de Xoco. Se determinaron los datos para registro como la edad, sexo, antecedentes cronicodegenerativos, diagnóstico, gravedad clínica del paciente por escala de SOFA, y se llevó un seguimiento temporal a su ingreso y a las 72 hrs, se realizó el recuento de eosinófilos y se obtuvo la media aritmética. Se consideró eosinopenia “relativa” con valores por debajo de la media de eosinófilos. Posteriormente se realizó una asignación a grupos de acuerdo a la elevación del recuento de eosinófilos después de 72 horas de tratamiento en comparación con su valor inicial.

RESULTADOS. Se incluyeron 60 pacientes con estado crítico que requirieron apoyo multi-orgánico. La mayoría fueron hombres y el promedio de edad fue de 51 años La mayoría de los pacientes (58.3%) tuvieron diabetes mellitus. Al comparar el puntaje SOFA del grupo con eosinopenia vs sin eosinopenia se encontraron diferencias significativas, lo cual pareciera indicar que dicho factor eosinopenia tiene un impacto clínico directo sobre el estado del paciente, es decir, el grupo con eosinopenia presentó mayor hipoperfusión tisular o falla orgánica en comparación con el grupo sin eosinopenia. Se encontró una elevación significativa de eosinófilos a las 72 hrs.

CONCLUSIONES. La eosinopenia y mejoría de eosinófilos después de 72 horas de tratamiento mostró relación con la modificación de severidad de la sepsis. Esto sugiere su utilidad como predictor de severidad el papel que juega en la fisiopatología de la sepsis.

Palabras clave: Sepsis, factor pronóstico, eosinopenia, SOFA

Abstract

BACKGROUND. Sepsis is considered the leading cause of morbidity and mortality in critical patients, it is necessary to have prognostic markers of severity that are increasingly accessible and useful to guide treatment in a timely manner. Evidence demonstrates the usefulness of eosinopenia as a prognostic marker of severity. It has also been shown that eosinopenia may be associated with a higher mortality rate probably due to the systemic inflammatory environment.

OBJETIVE. To evaluate the utility of low eosinophil counts as a prognostic marker of sepsis severity in patients at the Xoco General Hospital in the department of Mexico City

MATERIAL AND METHOD. Observational, descriptive, longitudinal and prospective, in patients with diagnosis of sepsis of the General Hospital of Xoco. Data were recorded for registry such as age, sex, chronic-degenerative history, diagnosis, clinical severity of the patient by SOFA scale, and a temporal follow-up was recorded at admission and at 72 hrs, eosinophil counts were performed and the arithmetic average. Relative eosinopenia was considered with values below the mean of eosinophils. Subsequently, group allocation was performed according to eosinophil count elevation after 72 hours of treatment compared to baseline.

RESULTS. Sixty patients with critical condition requiring multi-organ support were included. The majority were men and the average age was 51 years. Most patients (58.3%) had diabetes mellitus. When comparing the SOFA score of the group with eosinopenia vs no eosinopenia, significant differences were found, which seems to indicate that the eosinopenia factor has a direct clinical impact on the patient's condition, that is, the group with eosinopenia presented greater tissue hypoperfusion or organic failure In comparison with the group without eosinopenia. A significant eosinophil elevation was found at 72 hrs.

CONCLUSIONS. Eosinopenia and improvement of eosinophils after 72 hours of treatment were related to the modification of severity of sepsis. This suggests its usefulness as a predictor of severity of the role it plays in the pathophysiology of sepsis.

Keywords: Sepsis, prognostic factor, eosinopenia, SOFA

INTRODUCCION

MARCO TEORICO

Definición

La sepsis

Se define como la presencia de una infección junto con manifestaciones sistémicas de infección (1).

El grupo de trabajo formado por expertos en sepsis de la European Society of Intensive Care Medicine y de la Society of Critical Care Medicine, han definido la sepsis como “la disfunción orgánica causada por una respuesta anómala del huésped a la infección que supone una amenaza para la supervivencia”.

La disfunción de órganos puede ser identificado como un cambio agudo en la escala de SOFA puntuación total mayor a 2 puntos como consecuencia a la infección, refleja un riesgo de mortalidad global de aproximadamente un 10% en la población general (1-3).

Choque séptico

Es un tipo de choque distributivo. Se define como la sepsis que tiene anomalías celulares y metabólicas que están asociados a mayor riesgo de mortalidad. Clínicamente incluye a los pacientes que cumplen con criterios para sepsis que a pesar de una reanimación con líquidos adecuados, requieren de vasopresores para mantener una presión arterial media mayor a ≥ 65 mmHg y con un lactato mayor 2 mmol/L, lo cual tienen una mortalidad más alta.

El síndrome de disfunción orgánica múltiple

Se refiere a la disfunción de órganos en un paciente con enfermedad aguda, de tal manera que la homeostasis no puede ser mantenida sin intervención.

Puede clasificarse como primaria o secundaria:

- Síndrome de disfunción orgánica múltiple primaria: es el resultado de una disfunción órganos que se produce en una evolución temprana (ejemplo insuficiencia renal debido a rhabdomiolisis).

- Síndrome de disfunción orgánica múltiple secundaria: es la insuficiencia de órganos que no es una respuesta directa al propio órgano, pero es una consecuencia de la respuesta al huésped (por ejemplo, síndrome de dificultad respiratoria aguda en pacientes con pancreatitis)

Epidemiología

A finales de 1970, se estimó 164,000 casos de sepsis en Estados Unidos en cada año (2). Para el año 2000 la incidencia aumentó a más de 650,000 casos, quizá como consecuencia de la edad avanzada, inmunosupresión e infecciones por microorganismos resistentes a múltiples fármacos.

Entre un tercio y la mitad de los pacientes con sepsis mueren, continúa siendo una causa frecuente de muerte tanto en países de altos ingresos como en los de medianos y bajos ingresos. Cada año de 20 a 30 millones de personas a nivel global enferman de sepsis. En Estados Unidos la incidencia de sepsis posquirúrgica se ha triplicado en los últimos años, lo que ha representado un gasto de 1 460 millones de dólares, con un incremento anual al costo ajustado a la inflación de 11.9%. Se estima que a nivel global cada tres segundos alguien muere por sepsis. Es importante mencionar que la sepsis causa la muerte cada año de 6 millones de niños y por lo menos de 100 mil mujeres en el periodo posparto.

En México, Carrillo y colaboradores es el único que informa sobre el comportamiento de la sepsis en nuestro país. Realizaron un estudio multicéntrico, transversal, en el que incluyeron 135 UCI públicas y privadas de 24 estados de la República Mexicana; de los 49 957 internamientos anuales se presentaron 11 183 casos de sepsis (27.3 %), la mortalidad por esta causa fue de 30.4%. Casi 87% (2 953 pacientes) correspondió a unidades públicas, y 13% (449 pacientes) a unidades privadas. Las causas más frecuentes fueron: abdominal 47%, pulmonar 33%, tejidos blandos 8%, vías urinarias 7% y misceláneas 5%. De las bacterias aisladas 52% fueron gramnegativas, 38% grampositivas, y 10% hongos.

Los *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae* son las cepas más comunes grampositivas, mientras que *Escherichia coli*, especies de *Klebsiella* y *Pseudomonas aeruginosa* predominan entre los aislados gramnegativas. Un

estudio epidemiológico de la sepsis mostró que durante el período de 1979 a 2000, las infecciones grampositivas superaron a las infecciones gramnegativas. Sin embargo, en un estudio más reciente que involucra a 14.000 pacientes de la unidad de cuidados intensivos en 75 países, las bacterias gramnegativas fueron aislados en el 62% de los pacientes con sepsis grave que tenían cultivos positivos, las bacterias grampositivas en el 47%, y hongos en el 19%. Las conclusiones de este estudio son que la sepsis tiene una elevada incidencia y mortalidad y supone costos importantes al sistema de salud (3)

Generalidades

La identificación de la sepsis temprana

Los directrices ponen el énfasis en la identificación temprana de los pacientes infectados que pueden llegar a desarrollar sepsis como una manera de disminuir la mortalidad asociada a la sepsis. 2016/ESICM SCCM grupo de trabajo han descrito una puntuación de la evaluación de los pacientes fuera de la unidad de cuidados intensivos como una forma de facilitar la identificación de pacientes potencialmente en riesgo de morir a causa de la sepsis (4). Una puntuación SOFA ≥ 2 refleja un riesgo de mortalidad global de aproximadamente un 10% en la población general hospital con sospecha de infección. Incluso los pacientes con disfunción moderada pueden deteriorarse aún más, haciendo hincapié en la gravedad de esta enfermedad y la necesidad de intervención rápida y adecuada, si no está ya siendo instituido.

SOFA. Valoración del fracaso multiorgánico relacionado con la sepsis: Sepsis related organ failure assessment (SOFA):

La puntuación SOFA fue diseñada La puntuación SOFA fue diseñado inicialmente para secuencialmente evaluar la gravedad de la disfunción de órganos en pacientes que se encontraban en estado crítico por sepsis. El instrumento SOFA original se deriva de un cohorte realizado por Vincent JL et al (5) de 1449 pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos en 16 países, dado que la disfunción orgánica múltiple es común en pacientes críticamente enfermos, que se ha utilizado para predecir la mortalidad en los pacientes con disfunción orgánica de otras causas, incluyendo a la insuficiencia hepática aguda inducida por sobredosis de

paracetamol, insuficiencia hepática crónica, neoplasias, así como a los pacientes que han sido sometidos a cirugía cardíaca o trasplante de células madre hematopoyéticas.

Las puntuaciones se calculan a las 24 horas después del ingreso en la unidad de cuidados intensivos y posteriormente cada 48 horas. La media y las puntuaciones más altas son más predictivos de la mortalidad. Además, las puntuaciones que aumentan en un 30% están asociados con una mortalidad de al menos el 50%.

Los pacientes con choque séptico con una puntuación de SOFA mayor o igual a 2 que también tienen un requerimiento de vasopresores y una elevación de lactato mayor 2 mmol/L a pesar de la reanimación con líquidos adecuados tiene una mortalidad estimada del 40%.

Escala SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment)

| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|--|--------------|-----------------|--|--|---|
| Respiración^a PaO ₂ /FIO ₂ (mm Hg) o SaO ₂ /FIO ₂ | >400 | <400 221-301 | <300 142-220 | <200 67-141 | <100 <67 |
| Coagulación Plaquetas 10 ³ /mm ³ | >150 | <150 | <100 | <50 | <20 |
| Hígado Bilirubina (mg/dL) | <1,2 | 1,2-1,9 | 2,0-5,9 | 6,0-11,9 | >12,0 |
| Cardiovascular^b Tensión arterial | PAM ≥70 mmHg | PAM <70mm Hg | Dopamina a <5 o dobutamina a cualquier dosis | Dopamina a dosis de 5,1-15 o Epinefrina a ≤ 0,1 o Norepinefrina a ≤ 0,1 | Dopamina a dosis de >15 o Epinefrina > 0,1 o Norepinefrina a > 0,1 |
| Sistema Nervioso Central Escala de Glasgow | 15 | 13-14 | 10-12 | 6-9 | <6 |
| Renal Creatinina (mg/dL) o flujo urinario (mL/d) | <1,2 | 1,2-1,9 | 2,0-3,4 | 3,5-4,9 <500 | >5,0 <200 |

PaO₂: presión arterial de oxígeno; FIO₂: fracción de oxígeno inspirado; SaO₂, Saturación arterial de oxígeno periférico; PAM, presión arterial media; ^aPaO₂/FIO₂ es relación utilizada preferentemente, pero si no esta disponible usaremos la SaO₂/FIO₂; ^bMedicamentos vasoactivos administrados durante al menos 1 hora (dopamina y norepinefrina como ug/kg/min) para mantener la PAM por encima de 65 mmHg.

APACHE II. Acute Physiology and Chronic Health evaluation II

Se compone de dos partes, la primera consta de 12 variables fisiológicas con puntuaciones entre 0-4 puntos según el grado de desviación respecto a la normalidad. La puntuación del grado de Glasgow Coma Score se calcula restando de 15 el valor para el paciente en estudio. Se realiza la determinación en las primeras 24 horas, se utiliza la peor puntuación obtenida, es decir, la más elevada. La suma determina el grado de gravedad del paciente. El segundo componente analizado recoge valores de la edad con valores de 0 a 6, según si cumplen valores

entre 44 y 75, y el estado previo de salud clasificado en postoperados de forma electiva puntaje 2, y de forma urgente o no, quirúrgicos con puntaje de 5. La puntuación máxima es de 71.

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

Se ha demostrado que una puntuación de escala de SOFA durante las 48 hrs en la unidad de cuidados intensivos puede predecir una tasa de mortalidad de al menos 50%, mientras la disminución de la puntuación de SOFA se asocia con una tasa de mortalidad de 50 al 27%. Además, se ha observado la procalcitonina es un adecuado marcador para identificar a los pacientes críticamente enfermos que están en alto riesgo de mortalidad.

Factores de riesgo

Unidad de cuidados intensivos: el 50% de los pacientes que ingresan a la unidad de cuidados intensivos padecen de infección nosocomial y son, por lo tanto, intrínsecamente un alto riesgo de sepsis (5).

La bacteriemia: Los pacientes con bacteriemia desarrollan a menudo consecuencias sistémicas de infección. En un estudio de 270 hemocultivos, el 95% de los hemocultivos positivos se asociaron con sepsis, sepsis grave o shock séptico (6)

La edad avanzada (65 años): La incidencia de la sepsis se incrementa de manera desproporcionada en pacientes adultos de más edad y la edad es un predictor independiente de la mortalidad por sepsis (7).

La diabetes y el cáncer: pueden alterar el sistema inmunológico, dar lugar a un riesgo elevado de desarrollar sepsis y aumentar el riesgo de sepsis nosocomial.

Hospitalización anterior: La hospitalización previa se ha asociado con un mayor riesgo de tres veces mayor de desarrollar sepsis grave en los siguientes 90 días en los pacientes hospitalizados. Los pacientes q desarrollan durante su hospitalización infección, especialmente *por Clostridium difficile*, están en mayor riesgo (8).

Neumonía extrahospitalaria: La sepsis y el choque séptico desarrollan en un 48%, de los pacientes hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad (7).

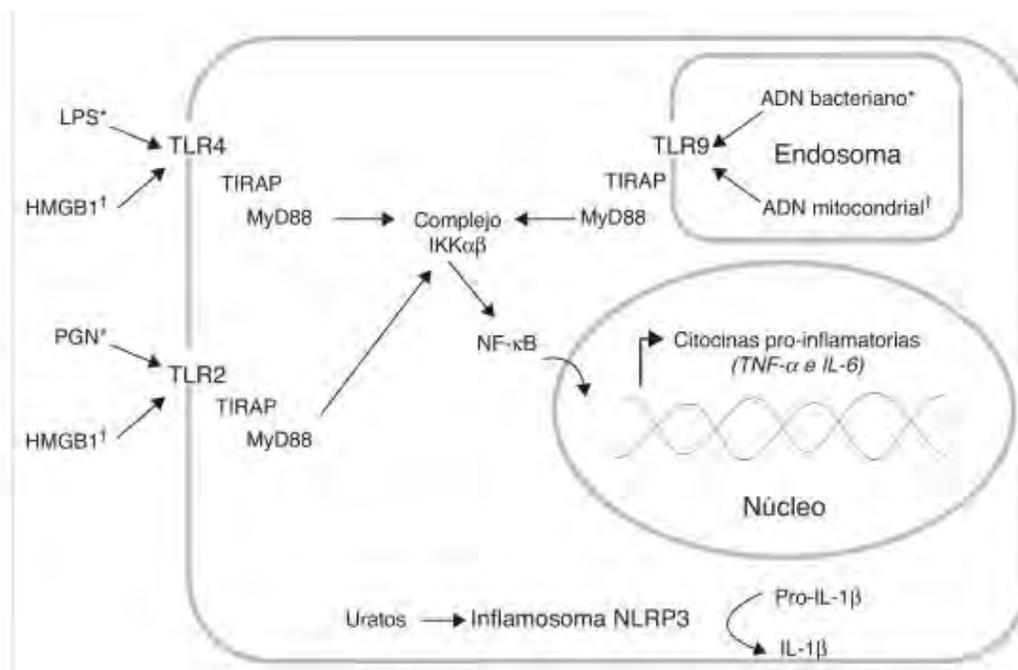
Fisiopatología

El estudio de su fisiopatología representa uno de los campos médicos de mayor investigación, debido a que su incidencia continua incrementándose a pesar de contar con tratamientos específicos.

En 1972, Lewis Thomas refiere que la respuesta del sistema inmune puede ser tan nociva al estar en contacto con los microorganismos durante la infección. Posteriormente, Roger Bone acuñó el término *síndrome de respuesta inflamatoria sistémica* (SIRS) para describir a aquellos pacientes que presentaban evidencia clínica de este fenómeno proinflamatorio (9).

Las células del sistema inmune innato, como los monocitos/macrófagos y las células dendríticas, expresan *receptores de reconocimiento de patrones* (PRR) que reconocen estructuras muy conservadas de los microorganismos invasores denominadas *patrones moleculares asociados a patógenos* (PAMP), y también reconocen y se unen a moléculas endógenas denominadas *patrones moleculares asociados a daño* (DAMP) (10). Entre los receptores de reconocimiento de patrones, encontramos los receptores tipo toll (TLR), los cuales presentan una localización celular específica y reconocen determinados patrones moleculares asociados a

patógenos. La interacción entre los TLR y sus respectivos ligando activan a vías que inducen la respuesta inflamatoria.



Este proceso requiere de múltiples moléculas adaptadoras intracelulares tales como TIRAP y MyD88, las cuales se asocian al dominio citoplasmático de la proteína TLR e inducen la disociación del complejo IKKαβ para liberar el factor de transcripción NF-κB; este factor se transloca al núcleo e induce la transcripción de los genes que codifican citocinas proinflamatorias. Y se ha demostrado que los pacientes sépticos presentan niveles elevados de citocinas proinflamatorias (11).

Las bacterias gramnegativas han sido los microorganismos asociados con mayor frecuencia a la sepsis; sin embargo, la frecuencia de los gérmenes grampositivos relacionados con esta enfermedad ha aumentado en los últimos años. El lipopolisacárido (LPS) es el componente mayoritario de la pared celular de las bacterias gramnegativas, mientras que el peptidoglicano (PGN) es el principal componente de la pared celular de las bacterias grampositivas; estos PAMP son reconocidos a través del TLR4 y del TLR2 respectivamente. Adicionalmente, el ADN bacteriano es reconocido por el TLR9 presente en los endolisosomas debido a que contiene secuencias CpG. El reconocimiento inicial de los patógenos puede ser llevado a cabo, entre otros, por los macrófagos y mastocitos residentes en los

tejidos, los cuales liberan diversos mediadores inflamatorios tales como quimiocinas, citocinas, aminas vasoactivas, eicosanoides y productos de cascadas proteolíticas. Cabe destacar que las citocinas proinflamatorias TNF- α , IL-1 β , e IL-6 inducen la respuesta de fase aguda, así como la activación del endotelio y de otros leucocitos.

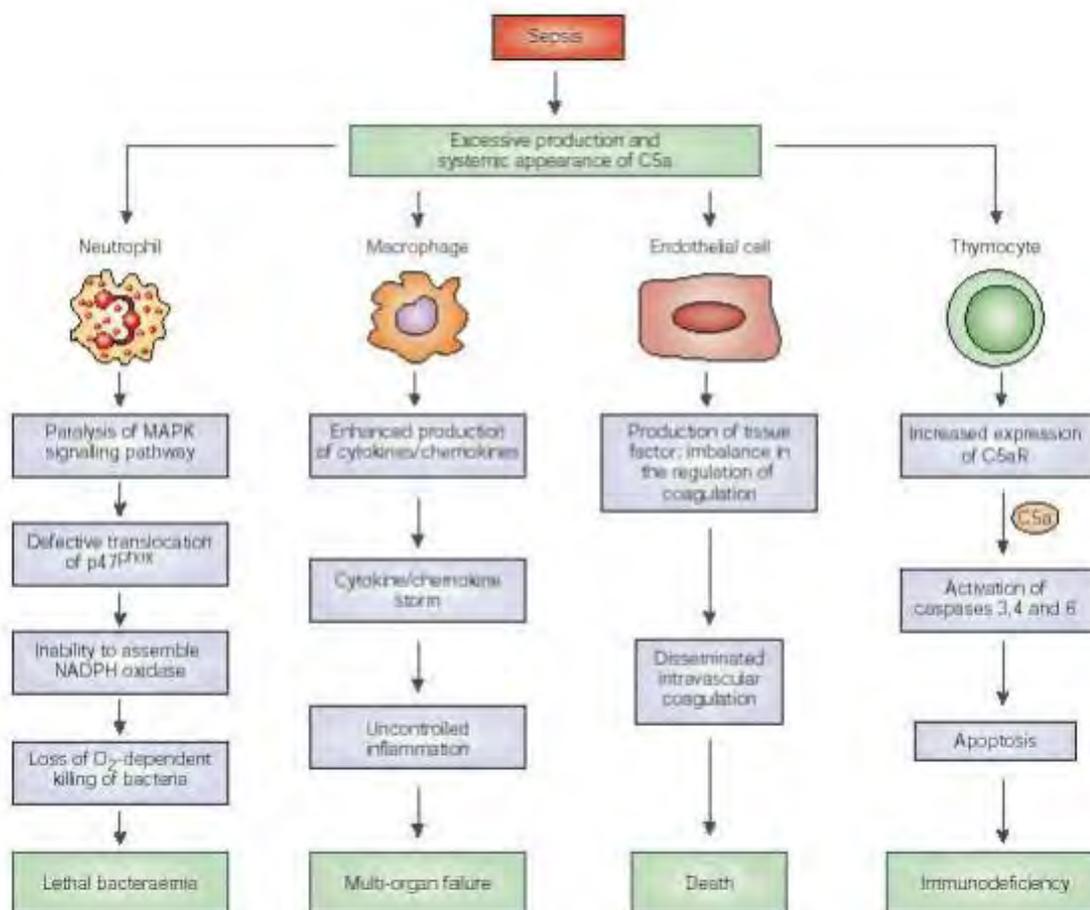


Figura. Efecto de la sepsis sobre las diferentes células de defensa del organismo

El daño causado a los tejidos por todos esos mediadores inflamatorios liberados induce, a su vez, la liberación de moléculas endógenas que también pueden activar el sistema inmune. La proteína HMGB1 es una proteína no histona que modifica el plegamiento del ADN; esta puede ser liberada pasivamente al medio extracelular por células necróticas o de manera activa por los monocitos y los macrófagos activados. En el 2005, se reportó que la concentración plasmática de la HMGB1 de

los pacientes con sepsis grave y choque séptico se mantiene elevada hasta por una semana después del ingreso hospitalario (12).

La eosinopenia es un marcador de infección se ha descrito por primera vez por Zapperten 1893, posteriormente Shilling a principios del siglo XX.

Más recientemente en 2002 (13), estos autores mostraron una diferencia significativa entre la tasa de eosinófilos en los pacientes infectados en comparación con los pacientes con enfermedades inflamatorias sistémicas o neoplásica. Los autores encontraron una buena especificidad para el diagnóstico de sepsis y un buen valor predictivo positivo de la asociación entre eosinopenia y leucocitosis. Concluyeron que la sepsis se asocia fuertemente con hiperleucocitosis por encima de 10 000 células / mm³ y recuentos de eosinófilos bajos de 40 células / mm³. En otro trabajo publicado en 2002 por (14,15), la eosinopenia mostró buena sensibilidad para el diagnóstico de las infecciones, pero sólo en bilis y en orina. Abidi et al, destacaron el valor de este marcador en el diagnóstico de las infecciones bacterianas como un indicador de sepsis en los pacientes de UCI, en comparación con la PCR o procalcitonina (16).

El grupo de Holland et al, en 2010 (17) analizaron el recuento de eosinófilos en 66 pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica exacerbada y se encontró que la mortalidad fue significativamente mayor en los pacientes con eosinopenia al inicio del estudio que en aquellos con valores de eosinófilos normales (17,4% frente a 2,4%, respectivamente). Estos autores sugirieron que el recuento de eosinófilos podría ser un marcador útil de la gravedad y el pronóstico de forma independiente de otros indicadores, que se utilizan de forma rutinaria.

Los eosinófilos son células que normalmente representan sólo del 1% al 3% de los leucocitos totales, con un máximo de 350 células / mm. Su capacidad de marcador en sepsis se relaciona a su papel dentro de la respuesta inmune (17). La reducción en el número de eosinófilos sigue siendo un fenómeno inexplicado, pero puede ser vinculado a la acción de las citoquinas inflamatorias, tales como un factor de necrosis tumoral, reactantes de fase aguda, glucocorticoides y la epinefrina (18). La reducción de los eosinófilos, acompañada de una disminución concomitante de CRTH2 (Molécula homóloga del receptor expresada en los linfocitos Th2) y CCR3

(receptor de quimiocinas CC tipo 3) se ha observado durante la presencia y mantenimiento del choque séptico(19).

Khalid Abidi et al (16) demostró que el recuento de eosinófilos durante los primeros 7 días puede utilizarse como marcador pronóstico de mortalidad en los pacientes estado crítico, puede ser una herramienta clínica útil en la unidad de cuidados intensivos. En el análisis multivariado, eosinopenia fue un predictor de mortalidad a los 28 días con un RR de 1,8. Finalmente, se ha demostrado que los pacientes con bacteriemia persistente y eosinopenia tienen un riesgo significativamente mayor de mortalidad. Por otra parte, los que tienen una relación de recuento de neutrófilos, linfocitos por encima de 7 también están en mayor riesgo de mortalidad. Por lo tanto, el recuento de eosinófilos y la relación del recuento de neutrófilos- linfocitos, podría considerarse como marcadores independientes de los resultados en los pacientes con bacteriemia. El uso de algunos recuentos de leucocitos como un marcador de la evolución del paciente es fácil, rápido y barato y por lo tanto podría ser de utilidad en la práctica clínica diaria, sobre todo en los países en desarrollo.

Presentación clínica

Los síntomas y signos de la sepsis son inespecíficos, pero pueden incluir los siguientes:

- Hipotensión arterial (por ejemplo presión arterial sistólica <90 mmHg, presión arterial media <70 mmHg, una disminución de la presión arterial sistólica >40 mmHg, o menos de dos desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad.
- Temperatura mayor a 38.3 o menor 36°C
- Frecuencia cardiaca mayor 90 latidos/min o más de dos desviaciones estándar por encima del valor normal para la edad.
- Taquipnea, frecuencia respiratoria mayor 20 respiraciones/ min
- Alteración del estado mental

- Nivel gastrointestinal con ausencia de peristalsis, a menudo una señal en fase terminal de la hipoperfusión.
- Disminución del llenado capilar, cianosis.

Datos de laboratorio

Las características de laboratorio no son específicos y pueden estar asociados con anomalías debidas a la causa subyacente de la sepsis o de hipoperfusión tisular. Estos incluyen los siguientes:

- La leucocitosis (glóbulos blancos > 12.000) o leucopenia (recuento de leucocitos <4000)
- La hiperglucemia (glucosa plasmática > 140 mg/dl) en ausencia de diabetes
- Proteína C reactiva de plasma más de dos desviaciones estándar por encima del valor normal
- Procalcitonina más de dos desviaciones estándar por encima del valor normal
- Hipoxemia arterial (tensión arterial de oxígeno [PaO₂] / fracción inspiratoria de oxígeno [FiO₂] menor 300)
- oliguria aguda (diuresis <0,5 ml/ kg/hora durante al menos dos horas a pesar de la reanimación con líquidos adecuados)
- aumento de creatinina > 0,5 mg/dl
- Alteraciones de la coagulación (INR mayor 1.5 o parcial de tromboplastina activada tiempo mayor 60 segundos)
- La trombocitopenia (recuento de plaquetas menor 100.000)
- La hiperbilirrubinemia (bilirrubina total en plasma mayor 4mg/dl)

- Hiperlactatemia mayor a 2
- La insuficiencia suprarrenal (por ejemplo, la hiponatremia, hiperpotasemia), y el síndrome del eutiroideo enfermo también se encuentran en la sepsis.

Pronóstico

En un estudio prospectivo por Rangel-Frausto MS et al (20) la mortalidad por SIRS, sepsis, sepsis grave, choque séptico fueron de 7, 16, 20 y 46% respectivamente, la mortalidad parece ser menor en los pacientes más jóvenes (menores de 44 años) y sin comorbilidades en un 10%.

Durante el ingreso hospitalario, los pacientes pueden aumentar el riesgo de adquirir una infección intrahospitalaria. Un estudio observacional prospectivo de 3,329 pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos informó que las infecciones adquiridas en la unidad de cuidados intensivos, se produjo en el 13,5% de pacientes con sepsis en comparación con el 15% de los pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos sin sepsis (21). Los pacientes ingresados con sepsis también desarrollaron más infecciones adquiridas en la unidad de cuidados intensivos, incluyendo a las infecciones por patógenos oportunistas, debido a la posible supresión inmune. En los pacientes con un diagnóstico de sepsis al ingreso, las infecciones secundarias eran en su mayoría las infecciones relacionadas con el catéter venoso central en un 30%, neumonía en 25% o infecciones abdominales en 16%, en comparación con los pacientes sin diagnóstico de sepsis en su ingreso, donde la neumonía fue la infección más común desarrollada en los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos en un 48%. En ambos grupos, los pacientes que desarrollaron una infección adquirida en la unidad de cuidados intensivos tuvieron una mayor mortalidad.

La sepsis debido a patógenos nosocomiales tiene una mortalidad más alta que la sepsis por gérmenes adquiridos en la comunidad (22). El aumento de la mortalidad se asocia con infecciones del torrente sanguíneo debido a *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente (odds ratio 2,70 IC del 95%: 2,03 a 3,58), *candida* (odds ratio

2,32 95 % CI 1,21-4,45), *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (odds ratio 1,9; IC del 95%: 1,53 a 2,36), y *Pseudomonas* (odds ratio 1,6; IC del 95%: 1,04 a 2,47), así como las infecciones polimicrobianas (odds ratio 1,69; 95% CI 1.24 a 2.30). Cuando se convierten en infecciones con falla orgánica múltiple, el resultado es similar independientemente de que los patógenos.

Zahar JR et al (23) demostraron que la administración temprana de la terapia antibiótica adecuada (por ejemplo, antibióticos a los que el patógeno es sensible) tiene un impacto beneficioso en la sepsis. La administración de antibióticos de acuerdo al patógeno sensible se asoció con una reducción del 50% de la tasa de mortalidad en comparación con la terapia con antibióticos a los que los organismos infecciosos eran resistentes. Por el contrario, el tratamiento antibiótico previo (es decir, los antibióticos dentro de los últimos 90 días) puede estar asociado con una mayor mortalidad, al menos en los pacientes con sepsis con cultivo de gramnegativos (24).

Esto es probablemente porque los pacientes que han recibido tratamiento antibiótico previo, son más propensos a tener mayores tasas de resistencia a los antibióticos, por lo que es menos probable que el tratamiento antibiótico adecuado será elegido empíricamente.

Tratamiento

El inicio temprano del tratamiento de soporte para corregir anomalías fisiológicas, tales como hipoxemia e hipotensión es la piedra angular del tratamiento.

Estabilizar la respiración - El oxígeno suplementario debe ser suministrado a todos los pacientes con sepsis y la oxigenación se debe supervisar de forma continua con oximetría de pulso y ventilación mecánica si es necesario, para apoyar el aumento del trabajo respiratorio que suele acompañar a la sepsis, o para la protección de las vías respiratorias ya la encefalopatía y una disminución del nivel de conciencia es una complicación frecuente en los pacientes con sepsis (25).

Evaluar la perfusión Una vez que el estado respiratorio del paciente se ha estabilizado, la adecuada perfusión se debe evaluar. Los signos clínicos de alteración de la perfusión incluyen los siguientes:

La hipotensión La hipotensión es el indicador más común cuando la perfusión es inadecuada (por ejemplo, presión arterial sistólica [PAS] <90 mmHg, presión arterial media <70 mmHg, disminución de la PAS > 40 mmHg). Por lo tanto, es importante que la presión arterial se evalúe temprano y con frecuencia. Otros signos de hipoperfusión incluyen taquicardia mayor 90 por minuto, oliguria o anuria.

Un lactato sérico elevado (por ejemplo mayor a 2 mmol/L) puede ser una manifestación de hipoperfusión de órganos en presencia o ausencia de hipotensión y es un componente importante de la evaluación inicial, ya que el lactato elevado se asocia con un mal pronóstico (26).

El acceso venoso debe establecerse tan pronto como sea posible en pacientes con sospecha de sepsis. Si bien el acceso venoso periférico puede ser suficiente en algunos pacientes, sobre todo para la reanimación inicial, la mayoría requerirá el acceso venoso central en algún momento durante su curso. Un catéter venoso central puede ser utilizado para infundir líquidos intravenosos, medicamentos (en particular vasopresores). Además, este acceso se puede utilizar para la monitorización hemodinámica mediante la medición de la presión venosa central y la saturación de oxihemoglobina venosa central (ScvO₂).

En pacientes con sepsis, hipovolemia intravascular es característica y puede ser grave, lo que requiere una rápida reposición de líquidos. Desafíos de fluidos intravenosos se pueden repetir hasta que la presión arterial y la perfusión tisular son aceptables. El monitoreo cuidadoso es esencial ya que los pacientes con sepsis pueden desarrollar edema pulmonar no cardiogénico. Las pruebas de ensayos aleatorizados y metaanálisis no han encontrado diferencias convincentes entre el uso de soluciones de albúmina y soluciones cristaloides (por ejemplo, solución salina, lactato de Ringer) en el tratamiento de la sepsis o choque séptico, pero se han identificado daño potencial con el uso almidón de hidroxietilo en lugar de una solución cristaloides (27).

Los vasopresores son agentes de segunda línea en el tratamiento de la sepsis y el choque séptico; son útiles en pacientes que permanecen hipotensos pesar de la reanimación con líquidos adecuados o que desarrollan edema pulmonar cardiogénico y el vasopresor de elección es norepinefrina.

El objetivo para el manejo del paciente con sepsis es el siguiente:

- La presión arterial media (MAP) ≥ 65 mmHg
- Mayor o igual a 0,5ml / kg / hora de uresis.
- Presión venosa central de 8 a 12 mmHg
- Saturación de la oxihemoglobina ($ScvO_2$) mayor o igual 70% (cuando el acceso central está disponible) o la saturación de oxihemoglobina en sangre venosa mixta (SVO_2) mayor o igual de 65%.

La administración temprana de líquido parece ser más importante que el volumen o el tipo de fluido en la reducción de la mortalidad asociada a sepsis. Con base en la evidencia de estudios aleatorizados y metaanálisis, estamos a favor de la iniciación de la reanimación con líquidos dentro de seis horas de presentación. Una vez que se cumplan los objetivos de la reanimación y la perfusión se restaura.

A pesar de la terapia agresiva, el paciente puede tener una hipoperfusión persistente y progresión de una falla orgánica múltiple. El régimen antimicrobiano, y el control del foco séptico, así como la precisión del diagnóstico y la posibilidad de que se produjeran complicaciones o problemas coexistentes que no favorece una adecuada perfusión. La pronta identificación y el tratamiento de la localización primaria o sitios de infección son esenciales. Esta es la intervención terapéutica primaria, con la mayoría de otras intervenciones eran puramente de apoyo. Los antibióticos deben administrarse dentro de las primeras seis horas de presentación o antes.

La tinción de Gram del material de los sitios de posible infección puede dar pistas tempranas a la etiología de la infección mientras que los cultivos estén disponibles.

La sangre debe extraerse de dos sitios de punción venosa y en medios de cultivo de sangre estándar (aeróbico y anaeróbico), tanto catéter venoso central como periférico.

Los niveles de procalcitonina sérica elevada se asocian a la infección bacteriana y sepsis. A pesar de esto, un meta-análisis de 18 estudios encontró que la procalcitonina no se distinguía fácilmente la sepsis de la inflamación sistémica no séptica (sensibilidad del 71% y una especificidad del 71%) (26).

La combinación de los niveles de procalcitonina, los niveles de TREM-1, y la expresión de CD64 parece ser superior a la utilización de cualquiera de estos marcadores solo. Sin embargo, la evaluación de la utilidad clínica de estos biomarcadores se encuentra todavía en sus primeras etapas y se deben considerar preliminares. Hasta que las investigaciones clínicas adicionales se han realizado, no sugerimos el uso rutinario de estos biomarcadores para identificar la sepsis.

La terapia con antibióticos por vía intravenosa debe iniciarse dentro de las primeras seis horas, después de obtener cultivos apropiados, ya que el inicio temprano de la terapia con antibióticos se asocia con una menor mortalidad. La elección de los antibióticos puede ser compleja y debe considerar la historia del paciente (por ejemplo, antibióticos recientes recibidos, comorbilidades, el contexto clínico (por ejemplo, comunidad o adquiridas en el hospital), los datos de tinción de Gram.

Un estudio de cohorte prospectivo de 2124 pacientes demostró que la selección inadecuada de antibióticos era sorprendentemente común (32%). La mortalidad se incrementó notablemente en estos pacientes en comparación con los que habían recibido antibióticos apropiados (34 frente a 18%). Un análisis retrospectivo de 2731 pacientes con choque séptico demostró que el tiempo para el inicio del tratamiento antimicrobiano apropiado era el más fuerte predictor de la mortalidad (28).

Staphylococcus aureus se asocia con una morbilidad significativa si no se trata temprano en el curso de la infección. Existe un reconocimiento creciente de que la meticilina-resistente *S. aureus* (MRSA) es una causa de sepsis no sólo en pacientes hospitalizados, sino también en la comunidad. Por estas razones, se recomienda que los pacientes gravemente enfermos que presentan sepsis de etiología poco

clara deben tratarse con vancomicina (ajustado a la función renal) hasta que se ha excluido la posibilidad de MRSA sepsis.

Si *Pseudomonas* es un posible patógeno, favorecemos la combinación de vancomicina con dos de los siguientes: cefalosporina antipseudomónica (por ejemplo, ceftazidima, cefepima) o carbapenem antipseudomónica (por ejemplo, imipenem, meropenem), o antipseudomónica beta-lactámicos/ beta-lactamasa inhibidor (por ejemplo, piperacilina-tazobactam, ticarcilina-ácido clavulánico), o fluoroquinolona con buena actividad antipseudomona (por ejemplo, ciprofloxacina), o aminoglucósidos (por ejemplo, gentamicina , amikacina).

Después de los resultados del cultivo, se recomienda que la terapia sea de patógenos y la susceptibilidad dirigida, incluso si se ha producido una mejoría clínica, mientras que en el régimen antimicrobiano inicial. Sin embargo, varios ensayos clínicos y dos metaanálisis no han demostrado eficacia superior en general de la terapia de combinación en comparación con la monoterapia con una cefalosporina de tercera generación o un carbapenem (29). Por otra parte, un meta-análisis encontró una doble cobertura que incluye un aminoglucósido se asoció con un aumento en la incidencia de eventos adversos (nefrotoxicidad). Por esta razón, en los pacientes con infecciones por gramnegativos, se recomienda el uso de un único agente con adecuada eficacia sin menos toxicidad, excepto en pacientes que son neutropénicos o cuya sepsis se debe a una infección por *Pseudomonas*.

Independientemente del régimen antibiótico seleccionados, los pacientes deben ser vigilados estrechamente en cuanto a toxicidad, pruebas de respuesta, y el desarrollo de una infección nosocomial. La duración del tratamiento es típicamente de 7 a 10 días, aunque puede modificarse en los pacientes con deficiencias inmunológicas. En pacientes con neutropenia, el tratamiento antibiótico debe continuar hasta que la neutropenia ha resuelto. En pacientes no neutropénicos en los que se excluye completamente la infección, los antibióticos deben interrumpirse para reducir al mínimo la colonización o infección por microorganismos resistentes a los medicamentos y la infección con otros patógenos.

Las infecciones fúngicas invasivas en ocasiones complican el curso de la enfermedad en pacientes no neutropénicos, especialmente cuando los siguientes factores de riesgo están presentes: intervención quirúrgica, nutrición parenteral, tratamiento antimicrobiano prolongado, choque séptico o la colonización de varios sitios con candida. Sin embargo, los estudios no apoyan el uso rutinario de antifúngicos empíricos en esta población. En un meta-análisis de 22 estudios (con mayor frecuencia la comparación de fluconazol con placebo, sino también el uso de ketoconazol, anidulafungina, caspofungina, micafungina y anfotericina B), la terapia antifúngica empírica posiblemente reducen la colonización de hongos y el riesgo de infección fúngica invasiva, pero no redujo la mortalidad (30).

En un estudio de pacientes con ventilación mecánica con una duración por lo menos de cinco días, el tratamiento antifúngico empírico (en su mayoría fluconazol) no se asoció con un menor riesgo de mortalidad o la incidencia de candidiasis invasiva (30).

En un ensayo multicéntrico aleatorizado de 260 pacientes no neutropénicos críticamente enfermos con colonización (en múltiples sitios), con falla orgánica múltiple y sepsis adquirida en la unidad de cuidados intensivos, el tratamiento empírico durante 14 días con micafungina no disminuía la tasa de nuevas infecciones por hongos (31).

Por lo tanto, la administración rutinaria de la terapia antifúngica empírica no se justifica generalmente en pacientes no neutropénicos críticamente enfermos.

Los glucocorticoides durante mucho tiempo han sido investigados como agentes terapéuticos en sepsis debido a la patogénesis de la sepsis implica una respuesta inflamatoria del huésped y potencialmente perjudicial. Las pruebas de ensayos aleatorios sugieren que la terapia con corticosteroides es más probable que sea beneficiosa en pacientes con choque séptico (definida como una presión arterial sistólica <90 mmHg) que no responde a la reanimación adecuada de líquidos y administración de vasopresores.

El uso de bicarbonato puede ser útil para limitar el volumen corriente en ARDS en algunas situaciones de hipercapnia permisiva, no existe evidencia que respalde el uso de tratamiento con bicarbonato en el tratamiento de hiperlactatemia inducida

por hipoperfusión asociada con sepsis. La administración de bicarbonato se ha asociado con el sodio y la hipervolemia, un aumento en el lactato y PCO₂ y una disminución en el calcio ionizado y sérico, pero la importancia de estas variables en los resultados aún se desconoce. También se desconoce el efecto de la administración de bicarbonato sobre la hemodinámica y los requisitos de vasopresores con un pH más bajo, así como el efecto sobre los resultados clínicos con cualquier pH. Ningún estudio ha examinado el efecto de la administración de bicarbonato sobre los resultados.

Los pacientes con sepsis y choque séptico están en mayor riesgo de tromboembolismo venoso de tal manera que los pacientes deben recibir profilaxis de la trombosis (32).

Los pacientes con sepsis grave deben recibir profilaxis con la administración diaria de heparina subcutánea de bajo peso molecular dos veces al día. Si la depuración de creatinina es < 30ml/min, se recomienda el uso de dalteparina o alguna otra forma de LMWH que posea un grado bajo de metabolismo renal.

La hiperglucemia y resistencia a la insulina son comunes en pacientes en estado crítico, independiente de una historia de diabetes mellitus. El rango óptimo de la glucosa en la sangre es objeto de controversia. La mayoría de los médicos se dirigen a los niveles de glucosa en sangre entre 140 y 180 mg / dl.

La nutrición debe administrarse alimentos orales o enterales (si es necesario), según se tolere, en lugar de ayuno o la administración solo de glucosa intravenosa dentro de las primeras 48 horas después del diagnóstico de sepsis grave/ choque septicémico. Se sugiere evitar la alimentación calórica completa obligatoria en la primera semana; en su lugar, se sugiere la alimentación de dosis baja (por ej., hasta 500 Kcal por día), avanzando según se tolere. La utilización de glucosa intravenosa y de nutrición enteral en lugar de la nutrición parenteral total (TPN) sola o la nutrición parenteral en combinación con alimentación enteral durante los primeros 7 días después del diagnóstico de sepsis grave/choque septicémico. Se debe utilizar la nutrición sin suplementos inmunomoduladores en pacientes con sepsis grave.

La nutrición enteral temprana posee ventajas teóricas en la integridad de la mucosa intestinal y la prevención de translocación bacteriana y disfunción orgánica, pero algo también importante es el riesgo de isquemia, principalmente en pacientes hemodinámicamente inestables.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La disponibilidad de nuevos marcadores biológicos de inflamación que añaden valor a la información clínica del paciente ha permitido diferenciar mejor este proceso. Un marcador ideal de infección debería ser sensible y específico para permitir un diagnóstico precoz, controlar su evolución y su respuesta al tratamiento.

Existe evidencia que demuestra la utilidad de la eosinopenia como marcador pronóstico de severidad. También se ha demostrado que la eosinopenia podría estar asociada a una mayor tasa de mortalidad probablemente como consecuencia del entorno inflamatorio sistémico.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la utilidad de un recuento bajo de eosinófilos como marcador pronóstico de severidad de sepsis, así como marcador precoz de la infección y como marcador de mortalidad en los pacientes con sepsis?

OBJETIVOS

Generales

Evaluar la utilidad del recuento bajo de eosinófilos como marcador pronóstico de severidad de sepsis en los pacientes del Hospital General de Xoco del departamento de la Ciudad de México.

Específicos

- 1.- Determinar el recuento de eosinófilos de pacientes con sepsis, al momento de su inclusión al estudio.
2. Determinar el recuento de eosinófilos de pacientes con sepsis, después de 72 horas de tratamiento.
3. Evaluar la severidad de sepsis y la respuesta terapéutica.
4. Comparar el curso clínico de la sepsis en función del recuento de eosinófilos.

JUSTIFICACIÓN

Debido a que sepsis se considera como la causa principal de morbilidad y mortalidad en pacientes críticos, es necesario contar con marcadores pronósticos de severidad que sean cada vez más accesibles y útiles para guiar el tratamiento de forma oportuna. Lo cual repercutirá en un descenso potencial de la tasa de morbi-mortalidad por sepsis.

HIPÓTESIS

Hipótesis alterna

Ha: El recuento bajo de eosinófilos se relaciona con una mayor severidad clínica de la sepsis.

Hipótesis nula

H₀: El recuento bajo de eosinófilos NO se relaciona con una mayor severidad clínica de la sepsis.

METODOLOGÍA

Tipo y diseño de estudio

Observacional, descriptivo, longitudinal y prospectivo.

Previa autorización del Comité de Ética Institucional y firma de consentimiento informado, se recolectó información demográfica general.

Área de investigación

Pacientes con diagnóstico de sepsis ingresados en el Hospital General de Xoco, en la Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

| NOMBRE DE LA VARIABLE | FUENTE | DEFINICIÓN | | ESCALA DE MEDICIÓN | UNIDAD DE MEDIDA |
|--|--|---|---|------------------------|-------------------------------------|
| | | DEFINICIÓN CONCEPTUAL | DEFINICIÓN OPERACIONAL | | |
| Género | Evaluación clínica | Papel bio-psico-social que caracteriza a un individuo como hombre o mujer | Se registrará en base a las características físicas del individuo | Cualitativa nominal | masculino femenino |
| Edad | Interrogatorio directo | Tiempo (años) transcurridos desde el nacimiento hasta el momento actual | Se registrará en años transcurridos desde el nacimiento | Cuantitativa continua | Tiempo en años |
| Sepsis severa | Evaluación clínica y resultados de laboratorio | Estado de hipoperfusión tisular con falla orgánica | SOFA a las 72 hrs de 2 o más puntos | Cualitativa dicotómica | Presente o ausente |
| Eosinopenia al inicio | Resultados de laboratorio | Asignación de acuerdo a la media del recuento de eosinófilos. Se consideró eosinopenia "relativa" con valores por debajo de la media de eosinófilos | La misma | Cualitativa dicotómica | Punto corte |
| Mejoría de eosinopenia después de 72 horas | Resultados de laboratorio | Asignación de acuerdo a la elevación del recuento de eosinófilos después de 72 horas de tratamiento en comparación con su valor inicial. | La misma | Cualitativa dicotómica | Punto corte |
| Escala SOFA | Resultados de laboratorio | Escala predictora del paciente crítico | La misma | cuantitativa | Puntaje de SOFA |
| Porcentaje de reducción de SOFA después de 72 horas | Resultados de laboratorio | Puntos porcentuales de reducción de escala predictora del paciente crítico (SOFA) | La misma | cuantitativa | Porcentaje de reducción de SOFA |
| Mortalidad a 5 días | Reporte de evolución clínica | Número y porcentaje de pacientes a diferentes tiempos después de su ingreso a urgencias. | Resultado de sobrevida | Cuantitativa | Análisis de %, pruebas diagnósticas |

UNIVERSO DE TRABAJO Y MUESTRA

La población de este estudio consistirá en hombres y mujeres de 18-70 años de edad con diagnóstico de sepsis. El muestreo que se realizó fue de tipo no probabilístico por conveniencia.

Se colectó el recuento relativamente bajo de eosinófilos (variable independiente) y se estimó la puntuación de las diferentes escalas de severidad (variable dependiente) así como su modificación después de 72 horas de tratamiento. Concomitantemente, se registraron variables de mortalidad y requerimiento de apoyo multiorgánico como parte de la evaluación de severidad de sepsis.

Criterios de inclusión

- Hombres y mujeres.
- Edad 18 a 70 años.
- Pacientes en estado crítico procedentes del servicio de urgencias.
- Que requieran apoyo multiorgánico durante el ingreso o seguimiento, por ejemplo, vasopresores, apoyo mecánico ventilatorio o modificación de antimicrobianos.

Criterios de exclusión

- Pacientes que ingresen a otro servicio que no sea Medicina Interna
- Pacientes con alergias
- Paciente con protozoarios
- Pacientes con VIH
- Pacientes con neoplasia hematológica o de cualquier otro tipo
- Pacientes inmunodeprimidos
- Pacientes con terapia inmunosupresora

Criterios de eliminación

- Deseo de no continuar participando en el estudio
- Datos insuficientes para el análisis

TAMAÑO DE LA MUESTRA

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \bar{p}(1-\bar{p})(r+1)}{(d)^2 r}$$

Sustituyendo los valores sabiendo que la prevalencia de evolución desfavorable en presencia de eosinopenia en paciente en estado crítico es de 15%. Aceptando un valor para el error alfa de 0.05 y una diferencia significativa mayor del 15%.

$$\bar{p} = \frac{0.15 + 0.85(0.4)}{1 + 0.85} = \frac{0.4}{1.85} = 0.216$$

$$n = \frac{7.849(0.216)(0.784)(1.85)}{(0.35)^2(0.85)} = \frac{2.458}{0.1041} = 23.61$$

Donde $(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2$ se refiere al valor Z de los errores alfa y beta (alfa ajustada a un error menor 0.05 y beta con un poder estadístico de 80%); \bar{p} se refiere al promedio ponderado de P^1 (población expuesta que se estima desarrollará la enfermedad) P^2 (población no expuesta que se estima desarrollará la enfermedad); r se refiere a la razón de individuos no expuestos y expuestos; d valor no nulo de las diferencias en proporciones.

MEDICIONES

Datos poblacionales

Se registró la edad, sexo, antecedentes crónico-degenerativos, diagnóstico, foco infeccioso, gravedad clínica del paciente por escala de SOFA, con seguimiento a las 72 horas. Se midió la presión arterial media, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura, escala de Glasgow.

Se solicitó laboratorios a su ingreso y a las 72 horas para seguimiento del paciente crítico como biometría hemática completa, pruebas de función hepática, gasometría arterial, química sanguínea, electrolitos séricos.

Eosinófilos y respuesta al tratamiento

Con los datos de laboratorio, se realizó el recuento de eosinófilos y se obtuvo la media aritmética. Se consideró eosinopenia “relativa” con valores por debajo de la media de eosinófilos. Posteriormente se realizó una asignación a grupos de acuerdo a la elevación del recuento de eosinófilos después de 72 horas de tratamiento en comparación con su valor inicial.

Sepsis y respuesta a tratamiento

La sepsis se caracterizó y evaluó en función de la escala de severidad de SOFA como se describe a continuación. Las puntuaciones se calcularon a las 24 horas después del ingreso en la unidad de cuidados intensivos y posteriormente cada 48 horas. Adicionalmente se evaluó la reducción de puntos porcentuales de escala predictora del paciente crítico (SOFA) después de 72 horas de tratamiento.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En cuanto a la estadística descriptiva se utilizaron medidas de resumen tales como porcentajes, medidas de tendencia central y de dispersión, de acuerdo a la naturaleza de cada variable.

En relación a la estadística inferencial, se formaron grupos de acuerdo al recuento de eosinófilos y la respuesta después de 72 horas de tratamiento. En estos grupos se comparó la puntuación de escala de severidad de SOFA mediante comparación de medias mediante prueba t para muestras independientes. Se determinó la asociación de variables cualitativas (independiente vs dependiente) por medio de la prueba de chi-cuadrada. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$. Los datos se registrarán en una hoja de cálculo en formato Excel para su posterior importación al paquete estadístico SPSS edición 20 para su análisis estadístico final.

RESULTADOS

Se incluyeron 60 pacientes con estado crítico que requirieron apoyo multi-orgánico. La mayoría fueron hombres y el promedio de edad fue de 51 años. Sus características clínico-demográficas se muestran en el cuadro 1.

CUADRO 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS (n=60)

| | |
|--|----------------|
| Sexo, masculino n (%) | 54 (73.3) |
| Edad (años) media±D.E. | 51.1 ± 17.4 |
| Co-morbilidades n (%) | |
| -DM | 35 (58.3) |
| -HAS | 16 (26.6) |
| Laboratorios, media±D.E. | |
| Leucocitos x1000 (cél./mm ³) | 20.6 |
| Hematócrito (%) | 37.160 |
| Plaq.x1000 (cél./mm ³) | 315.25 |
| Bilirrubina total (mg/dL) | 1.84 |
| Creatinina sérica (mg/dL) | 1.93 |
| MEDICIÓN ESPECÍFICA <i>Basal (0 horas)</i> | |
| Eosinófilos (cél./mm ³) media±D.E. | 12.7 ± 33.7 |
| SOFA | 4.5 ± 2.08 |
| MEDICIÓN ESPECÍFICA <i>Seguimiento (72 horas)</i> | |
| Eosinófilos basal (cél./mm ³) media±D.E. | 197.9 ± 152.5* |
| SOFA | 2.6 ± 1.74* |

(*) = p<0.05, de medición basal (T0) vs seguimiento 72 horas, T-test no pareado.

Debido a la forma de comparación planteada en la metodología, la muestra se dividió en base a la media de cuenta de eosinófilos (la cuenta de eosinófilos por debajo de la media se le consideró “eosinopenia relativa”). Las características de muestran en el cuadro 2.

CUADRO 2. COMPARACIÓN EN GRUPOS DIVIDIDOS POR EOSINOPENIA

| | SIN Eosinopenia (n=11) | CON Eosinopenia (n=49) | p |
|---|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------|
| Sexo, masculino n (%) | 10 (90.9) | 10 (69.4) | 1.00 |
| Edad (años) media±D.E. | 44.9 ± 11.4 | 52.4 ± 18.3 | 0.09 |
| Co-morbilidades n (%) | | | |
| -DM | 5 (45.4) | 30 (61.2) | 0.53 |
| -HAS | 4 (36.3) | 13 (26.5) | 0.31 |
| Laboratorios, media±D.E. | | | |
| Leucocitosx1000 (céls./mm ³) | 21.6 ± 4.6 31.7 ± 5.3 | 52.5 ± 18.3 38.4 ± 6.6 | <0.001 0.001 |
| Hematócrito (%) | 434.9 ± 208.4 | 288.4 ± 158.2 | 0.005 |
| Plaq.x1000 (céls./mm ³) | 0.76 ± 0.37 | 2.08 ± 2.54 | 0.04 |
| Bilirrubina total (mg/dL) | 2.13 ± 1.49 | 1.89 ± 1.72 | 0.33 |
| Creatinina sérica (mg/dL) | | | |
| MEDICIÓN ESPECÍFICA | | | |
| Basal (0 horas) | | | |
| Eosinófilos (céls/mm ³) | 136.4 ± 92.4 | 0.0 ± 0.0** | <0.01 |
| SOFA | 3.9 ± 1.6 | 4.7 ± 2.0 | |
| Seguimiento (72 horas) | | | |
| Eosinófilos (céls/mm ³) | 300.0 ± 244.9* | 138.8 ± 105.7*** | <0.01 |
| SOFA | 2.2 ± 1.5* | 3.1 ± 1.9* | <0.01 |

(*) = p<0.05, medición basal (T0) vs seguimiento (T72 horas); (**) = p<0.05, medición entre grupos sin Eosinopenia vs con Eosinopenia, Los análisis se realizaron mediante T-test no pareado.

De acuerdo a las observaciones en el comportamiento de las variables, la muestra se volvió a dividir en base a la respuesta de eosinopenia “aumento significativo de eosinófilos) después de 72 horas. Las características de muestran en el cuadro 3.

CUADRO 3. COMPARACIÓN EN GRUPOS DIVIDIDOS POR MEJORÍA DE EOSINOPENIA EN 72 HORAS

| | CON Mejoría (n=47) | SIN Mejoría (n=13) | P |
|--------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------|
| Sexo, masculino n (%) | 33 (70.2) | 11 (84.6) | 0.49 |
| Edad (años) media±D.E. | 49.5 ± 17.6 | 56.9 ± 15.9 | 0.08 |
| Co-morbilidades n (%) | | | |
| -DM | 27 (57.4) | 8 (61.5) | 1.00 |
| -HAS | 12 (25.5) | 5 (38.5) | 0.57 |
| Laboratorios, media±D.E. | | | |
| Leucocitosx1000 | 20.9 ± 6.0 | 19.5 ± 3.6 | 0.20 |
| (céls./mm ³) | 36.9 ± 7.0 | 37.8 ± 6.6 | 0.33 |
| Hematócrito (%) | 328.7 ± 185.7 | 266.7 ± 130.4 | 0.13 |
| Pla.q.x1000 (céls./mm ³) | 1.9 ± 2.6 | 1.5 ± 1.4 | 0.32 |
| Bilirrubina total (mg/dL) | 1.8 ± 1.6 | 2.3 ± 2.0 | 0.19 |
| Creatinina sérica (mg/dL) | | | |
| MEDICIÓN ESPECÍFICA | | | |
| Basal (0 horas) | | | |
| Eosinófilos (céls/mm ³) | 12.7 ± 33.7 | 69.3 ± 118.2** | <0.01 |
| SOFA | 4.5 ± 2.1 | 4.6 ± 1.4 | 0.43 |
| Seguimiento (72 horas) | | | |
| Eosinófilos (céls/mm ³) | 197.9 ± 152.5* | 61.5 ± 96.1** | <0.01 |
| SOFA | 2.6 ± 1.7* | 3.7 ± 2.0** | 0.02 |

(*) = p<0.05, medición basal (T0) vs seguimiento (72 horas); (**) = p<0.05, medición entre grupos sin Eosinopenia vs con Eosinopenia, Los análisis se realizaron mediante T-test no pareado.

Finalmente, para evidenciar más la diferencia de puntaje SOFA en el grupo con respuesta de eosinopenia después de 72 horas, se elaboró la siguiente figura 1.

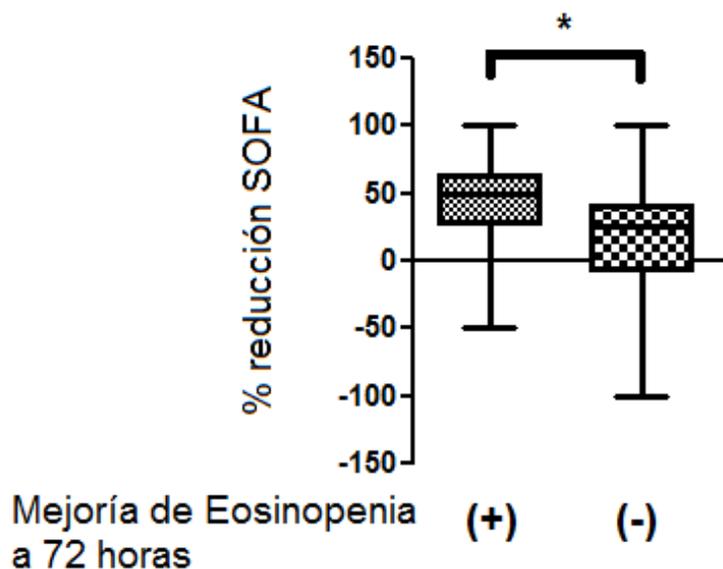


Figura 1. Reducción de SOFA en función de la mejoría de Eosinopenia. Se muestra el % de reducción de puntaje SOFA en el grupo con mejoría “aumento” de eosinopenia (caja izquierda) y sin mejoría de eosinopenia (caja derecha). (*) = $p < 0.05$, comparación de valores de grupos con vs sin mejoría de eosinopenia. Los análisis se realizaron mediante T-test no pareado.

DISCUSIÓN

Nuestra población de estudio se caracterizó por ser principalmente diabéticos y la hipertensión arterial estuvo presente en la menor parte de los pacientes con una prevalencia del 26.6%, Las edades alrededor de 51 años, leucocitosis y un recuento de eosinófilos menor a 1% al ingreso al estudio, y que después de 72 horas del tratamiento se elevaron al menos hasta 1%.

El tratamiento que recibieron los pacientes también indujo la mejoría significativa del curso clínico en la mayoría de los pacientes, reflejada con la mejoría de la calificación de SOFA a las 72 horas de la evaluación. Esto se explica en gran parte al manejo y soporte del proceso infeccioso que contrarrestó el proceso inflamatorio y la hipoperfusión tisular asociados a la sepsis. Esto nos indica la importancia de hacer hincapié en la detección oportuna de sepsis, así como del inicio temprano del tratamiento médico.

Al comparar el puntaje SOFA del grupo con eosinopenia vs sin eosinopenia se encontraron diferencias significativas, lo cual pareciera indicar que dicho factor eosinopenia tiene un impacto clínico directo sobre el estado del paciente, es decir, el grupo con eosinopenia presentó mayor hipoperfusión tisular o falla orgánica en comparación con el grupo sin eosinopenia. Se encontró una elevación significativa de eosinófilos a las 72 hrs.

La variable de mejoría de eosinófilos después de 72 horas se relacionó más estrechamente con la mejoría de SOFA, probablemente debido a que refleja un comportamiento dinámico de respuesta a tratamiento.

Khalid Abidi et al (16) demostró que el recuento de eosinófilos durante los primeros 7 días puede utilizarse como marcador pronóstico de mortalidad en los pacientes estado crítico, puede ser una herramienta clínica útil en la unidad de cuidados intensivos.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio se deben señalar el hecho de haberse realizado en una sola unidad hospitalaria y el tamaño de la muestra. Considerando esto, nos planteamos como perspectiva el desarrollo de nuevos estudios idealmente multicéntricos y con mayor tamaño de muestra para determinar con mayor precisión

el papel que juega la eosinopenia y otros biomarcadores en el contexto de la sepsis y sepsis severa.

CONCLUSIONES

La eosinopenia y mejoría de eosinófilos después de 72 horas de tratamiento mostró relación con la modificación de severidad de la sepsis. Esto sugiere su utilidad como predictor de severidad el papel que juega en la fisiopatología de la sepsis.

REFERENCIAS

1. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250–1256
2. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000 *N Engl J Med*. 2003;348(16):1546
3. Carrillo R. Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. *Cir Ciruj* 2009;77:301-308
4. Mervyn Singer et al, The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3), *JAMA*. 2016;315(8):801-810)
5. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995; 274:639.
6. Jones GR, Lowes JA. The systemic inflammatory response syndrome as a predictor of bacteraemia and outcome from sepsis. *QJM* 1996; 89:515.
7. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med* 2006; 34:15.
8. Prescott HC, Dickson RP, Rogers MA, et al. Hospitalization Type and Subsequent Severe Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192:581.
9. R.C. Bone, C.J. Grodzin, R.A. Sepsis: A new hypothesis for pathogenesis of the disease process *Chest*, 112 (1997), pp. 235–243
10. Q. Zhang, M. Raouf, Y. Chen, Y. Sumi, T. Sursal, W. Junger, et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury *Nature*, 464 (2010), pp. 104–107
11. Y.R. Lawrence, D. Raveh, B. Rudensky, G. Munter Extreme leukocytosis in the emergency department *Q J Med*, 100 (2007), pp. 217–223
12. J. Sundén-Cullberg, A. Norrby-Teglund, A. Rouhiainen, H. Rauvala, G. Herman, K.J. Tracey, et al. Persistent elevation of high mobility group box-1 protein (HMGB1) in patients with severe sepsis and septic shock *Crit Care Med*, 33 (2005), pp. 564–573
13. H. Gil, N. Magy, F. Mauny, J.L. Dupond Valeur de l'éosinopénie dans le diagnostic des syndromes inflammatoires: un « vieux » marqueur revisité *Rev Med Interne*, 24 (2003), pp. 431–435
14. Key immunological characteristics in the pathophysiology of sepsis Volume 19, Issue 1, January–March 2015, Pages 40–46
15. P. Kaminsky, J. Deibener, J.F. Lesesve, J.C. Humbert Variations des paramètres de l'hémogramme au cours des infections *Rev Med Interne*, 23 (2002), pp. 132–136
16. K. Abidi, I. Khoudri, J. Belayachi, N. Madani, A. Zekraoui, A.A. Zeggwagh, et al. Eosinopenia is a reliable marker of sepsis on admission to medical intensive care units *Crit Care*, 12 (2008), p. R59
17. Rothenberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med* 1998;338:1592-600.
18. Bass DA, Gonwa TA, Szejda P, et al. Eosinopenia of acute infection: production of eosinopenia by chemotactic factors of acute inflammation. *J Clin Invest* 1980;65:1265-71.

19. Venet F, Lepape A, Debard AL, et al. The Th2 response as monitored by CRTH2 or CCR3 expression is severely decreased during septic shock. *Clin Immunol* 2004; 113 (3):278-84.
20. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al. La historia natural del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). Un estudio prospectivo. *JAMA* 1995; 273: 117.
21. van Vught LA, Klein Klouwenberg PM, Spitoni C. Incidence, Risk Factors, and Attributable Mortality of Secondary Infections in the Intensive Care Unit After Admission for Sepsis. *JAMA*. 2016 Apr 12; 315(14):1469-79.
22. Labelle A, Juang P, Reichley R. The determinants of hospital mortality among patients with septic shock receiving appropriate initial antibiotic treatment. *Crit Care Med*. 2012 Jul; 40(7):2016-21.
23. Zahar JR, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M. et al. Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: pathogen species and infection sites are not associated with mortality. *Crit Care Med*. 2011 Aug; 39(8):1886-95.
24. Johnson MT, Reichley R, Hoppe-Bauer J, et al. Impacto de la terapia antibiótica previa sobre el resultado de la sepsis grave Gram-negativas. *Med Care Crit* 2011; 39: 1859
25. Ghosh S, Latimer RD, Gray BM, et al. Inducida por endotoxina lesión de órganos. *Med Care Crit* 1993; 21: S19.
26. Tang Y, Choi J, Kim D, et al. predictores de resultados adversos en pacientes con sepsis grave con lactato de 2-4 mm ingresados en el hospital. *QJM* 2015; 108: 279.
27. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. Una comparación de la albúmina y solución salina para la reanimación con líquidos en la unidad de cuidados intensivos. *N Engl J Med* 2004; 350: 2247.
28. Kumar A, Roberts D, Madera KE, et al. Duración de la hipotensión antes de la iniciación de la terapia antimicrobiana eficaz es el factor determinante de la supervivencia en humanos shock séptico. *Med Care Crit* 2006; 34: 1589.
29. Rubinstein E, Lode H, Grassi C. Ceftazidime monotherapy vs. ceftriaxone/tobramycin for serious hospital-acquired gram-negative infections. Antibiotic Study Group. *Clin Infect Dis*. 1995 May; 20(5):1217-28.
30. Bailly S, Bouadma L, Azoulay E, et al. Failure of empirical systemic antifungal therapy in mechanically ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 May 15; 191 (10):1139-46. doi: 10.1164/rccm.201409-1701OC.
31. Bassetti M, Peghin M, Timsit JF. The current treatment landscape: candidiasis. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Nov; 71 (suppl 2):ii13-ii22.
32. Kaplan D, Casper TC, Elliott CG, et al. TEV Incidencia y factores de riesgo en pacientes con sepsis grave y shock séptico. *Chest* 2015; 148: 1224.

ANEXOS

Carta de consentimiento

Informado

México D. F., a

| | | | | | |
|-----|--|-----|--|-----|--|
| | | | | | |
| Día | | Mes | | Año | |

A quien corresponda.

Yo _____ acepto libre y voluntariamente participar en el estudio: "UTILIDAD DE LA EOSINOPENIA COMO MARCADOR PRONÓSTICO DE SEVERIDAD EN SEPSIS" que se realiza en esta institución y cuyos objetivos Evaluar la utilidad de la eosinopenia como marcador pronóstico de severidad de sepsis.

Estoy consciente de que los procedimientos, pruebas y tratamientos para lograr los objetivos mencionados consisten en la toma de muestras sanguíneas, sin riesgos significativos para mi persona. Entiendo que del presente estudio se derivarán los siguientes beneficios, conocer el Determinar el recuento de eosinófilos en pacientes con sepsis

Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento que yo así lo desee. También que puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en este estudio.

Así mismo, cualquier trastorno temporalmente relacionado con esta investigación podré consultarlo con el Médico Tratante en turno, ó con los Médicos Investigadores responsable Dr. Maritza Tinoco Sánchez, Dr. Alberto Francisco Rubio Guerra, Dr. Juan A. Suárez Cuenca.

En caso de que decidiera retirarme, la atención que como paciente recibo en esta institución no se verá afectada.

| | | |
|---|----------|--------|
| Nombre. | | Firma. |
| (En caso necesario, datos del padre, tutor o representante legal) | | |
| Domicilio. | Teléfono | |

| | | |
|-----------------------------|----------|--------|
| Nombre y firma del testigo. | | Firma. |
| Domicilio. | | |
| Domicilio. | Teléfono | |

| | | |
|-----------------------------|----------|--------|
| Nombre y firma del testigo. | | Firma. |
| Domicilio. | | |
| Domicilio. | Teléfono | |