



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”
MEDICINA INTERNA**

**UTILIDAD PRONÓSTICA DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO LINFOCITO EN
SUJETOS CON SEPSIS Y CHOQUE SÉPTICO EN EL SERVICIO DE
MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.**

T E S I S D E P O S G R A D O
**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

P R E S E N T A:

DRA. ANABEL ÁVILA LARA
RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE MEDICINA INTERNA

DR. ANTONIO CRUZ ESTRADA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO EN MEDICINA INTERNA, HOSPITAL
GENERAL DE MÉXICO

ASESOR DE TESIS:
DR. ROGELIO ZAPATA ARENAS
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA, HOSPITAL
GENERAL DE MEXICO.

Ciudad de México, julio de 2018.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS	1
ABREVIATURAS	2
RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	6
MARCO DE REFERENCIA Y ANTECEDENTES	6
JUSTIFICACIÓN	17
OBJETIVOS	19
OBJETIVO GENERAL	19
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
HIPÓTESIS	20
MATERIAL Y MÉTODOS	21
TIPO DE ESTUDIO	21
POBLACIÓN EN ESTUDIO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA	21
CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN	21
VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN	22
RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	26
IMPLICACIONES TICAS DEL ESTUDIO	27
RESULTADOS	28
DISCUSIÓN	34
CONCLUSIONES	36
ANEXOS	37
BIBLIOGRAFÍA	40

LISTA DE TABLAS

- Tabla 1.- Caracterización del grupo de sepsis y choque séptico.....
- Tabla 2.- Diferencia entre las medias del NRL en sujetos sépticos y choque séptico.....
- Tabla 3.- Diferencia entre las medias del índice NRL entre sujetos que fallecieron antes y después de 30 días.....

LISTA DE FIGURAS Y GRÁFICOS

- Gráfico 1.- Cambios en los niveles de biomarcadores de NLR y puntaje SOFA de acuerdo a los días de admisión en la ICU.....
- Gráfico 2.-Histograma de Valores del Índice Neutrófilo Linfocito.....
- Gráfico 3.- Frecuencia del logaritmo natural del NRL categorizado por cuartiles entre el grupo que fallecieron antes de los 30 días y de los que no fallecieron.....
- Gráfico 4.-Frecuencia de desarrollo de lesión renal aguda por grupo.....
- Gráfico 5.-Frecuencia de mortalidad entre los grupos.....
- Gráfico 6.-Frecuencia de mortalidad por cuartil de NLR por grupos.....
- Gráfico 7.-Frecuencia de desarrollo de lesión renal aguda por NR.....

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y hermanas, por todo el amor, tiempo y dedicación que han invertido en mí; gracias a su apoyo he llegado hasta éste punto en mi preparación académica. Cada día lluvioso, cada bocado, palabra y consejos los llevo en mi corazón y mente, como sello de compromiso a su esfuerzo por verme crecer.

A Pável, quien desde que se presentó en mi camino; sin dudar y con todo el gusto de su corazón, ha demostrado el apoyo, amor y compromiso por mi bienestar, otorgando momentos de paz en mis guerras internas.

A mi tutor de tesis, quien admiro y respeto desde el primer momento en que nos otorgó clase; siendo de los médicos con mayor dedicación y preocupación por los pacientes; y que a pesar de sus múltiples tareas siempre tuvo tiempo, compromiso y profesionalismo para los residentes.

A mis amigos de generación, quienes otorgaron serenidad y felicidad en ésta travesía que es ser residente.

Al Hospital General de México, por otorgarme la oportunidad de ser parte de ésta gran institución y poder atender y tratar a sus pacientes quienes confían y ponen en nuestras manos lo más importante para todos nosotros que es la vida de un familiar o la propia.

ABREVIATURAS

TAS: Tensión arterial Sistólica.
TAD: Tensión arterial Diastólica.
TAM: Tensión arterial media.
FC: Frecuencia cardíaca.
FR: Frecuencia respiratoria.
°T: Temperatura.
IMC: Índice de masa corporal.
CA-125: Antígeno carbohidrato 125.
BNP: péptido natriuretico auricular.
PT: Proteínas Totales.
TGO: Transaminasa Glutámico Oxalacética.
TGP: Transaminasa Glutámico Pirúvica.
LDH: Lactato Deshidrogenasa.
FA: Fosfatasa alcalina.
GGT: Gamaglutamil transferasa.
BT: Bilirrubina total.
BD: Bilirrubina directa.
BI: Bilirrubina indirecta.
TP: Tiempo de Protrombina.
INR: Índice internacional normalizado.
TTPa: Tiempo de tromboplastina parcial activada.
TT: Tiempo de trombina.
LEU: Leucocitos totales.
MBMS: Multiple Biomarker Score.
NEU: Neutrófilos totales.
NLR: Índice neutrófilo linfocito.
LINF: Linfocitos totales.
LRA: Lesión Renal Aguda.
MON: Monocitos totales.
EOS: Eosinófilos totales.
GR: Glóbulos rojos.
Hgb: Hemoglobina.
Hto: Hematocrito.
VCM: Volumen corpuscular medio.
HCM: Hemoglobina corpuscular media.
CMHC: Concentración media de hemoglobina corpuscular.
PLAQ: Plaquetas totales.
pH: potencial de hidrogeniones.
PaCO₂: Presión arterial de dióxido de carbono.
PaO₂: Presión arterial de oxígeno.
Pro-BNP: pro-Péptido Natriurético B.
IK: Índice de Kirby.
HCO₃: Bicarbonato sérico.
ECG: Escala de coma de Glasgow.

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II.

NYHA: New York Heart Association.

ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva.

RESUMEN

Sepsis es un síndrome con anormalidades fisiológicas, patológicas y bioquímicas inducidas por un proceso infeccioso, el cual se manifiesta como un estado de disfunción orgánica ocasionado por la respuesta desorganizada ante procesos infecciosos. La sepsis es la primera causa de muerte por infecciones, especialmente las que no se reconocen de forma temprana, por lo que su reconocimiento inmediato es obligado, se reporta mortalidad de hasta el 40% si progresa a choque séptico. Ya que la disfunción orgánica puede ser difícil de diagnosticar al inicio, se puede considerar que está presente en cualquier paciente con un proceso infeccioso, y de ésta forma, tomar medidas para evitarla [1]. A pesar de que varios biomarcadores se han propuesto, ninguno ha conseguido el estándar de oro. Se han identificado e investigado una serie de biomarcadores para determinar la utilidad para permitir decisiones inmediatas y precisas con respecto al tratamiento con antibióticos [2]. El propósito de usar un marcador que oriente al clínico para toma de decisiones de forma temprana, ayuda a evitar complicaciones relacionadas con sepsis y, por lo tanto, a mejorar el pronóstico del paciente. El índice neutrófilo/linfocito (NLR) es comúnmente utilizado como marcador de inflamación en enfermedades crónicas, como cáncer o enfermedades cardiovasculares, y surge como un potencial marcador celular que relaciona éstas complicaciones como probabilidad de desarrollo de disfunción endotelial [4], lesión renal aguda, mayor días de estancia hospitalaria, progresión de sepsis a choque séptico y mortalidad, siendo económico, rápido y no invasivo. Diferentes valores de NLR, con diferentes métodos, han sido establecidos para diferentes tipos de

poblaciones (casos oncológicos o no). Finalmente, no existe un valor universal establecido. El índice neutrófilo/ linfocito (NLR) es un marcador de laboratorio que evalúa la gravedad de éste tipo de enfermedades [10]. Los procesos de inflamación, son multidimensionales y no específicos, un marcador ideal debería de estar disponible para abarcar todas sus características. Por lo que, éste estudio describe la relación y la utilidad clínica del NLR como biomarcador de pronóstico de complicaciones aguda y de gravedad en sujetos con sepsis y choque séptico.

INTRODUCCIÓN

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DE SEPSIS

Sepsis es un síndrome de anomalías fisiológicas, patológicas y bioquímicas inducidas por un proceso infeccioso, el cual se manifiesta como un estado de disfunción orgánica ocasionado por la respuesta desorganizada ante procesos infecciosos. La diferencia entre un proceso infeccioso ó desarrollo de sepsis es el desequilibrio de la respuesta inmunitaria del hospedero y la presencia de disfunción orgánica. La sepsis es la primera causa de muerte por infecciones, especialmente las que no se reconocen de forma temprana, por lo que su reconocimiento inmediato es obligado; cuenta con mortalidad de hasta el 40% si progresa a choque séptico. Ya que la disfunción orgánica puede ser difícil de diagnosticar al inicio, se puede considerar que está presente en cualquier paciente con un proceso infeccioso, y de ésta forma, tomar medidas para evitarla. El choque séptico se define como un subgrupo de sepsis en donde la circulación, presenta anomalías celulares y metabólicas asociadas a mayor mortalidad, se define como requerimiento de vasopresor para mantener presión arterial media mínima de 65 mmHg o mayor, y niveles de lactato menores de 2 mmol/L (< 18 mg/dL) en ausencia de hipovolemia. En el año 2014, la Asociación Europea de Medicina Crítica y la Sociedad de Medicina Crítica llevaron a cabo la nueva clasificación del concepto de sepsis y clasificación de la misma, en donde el concepto de sepsis grave se retira de la nomenclatura, quedando como términos sepsis y choque séptico como conceptos para clasificar a los pacientes con procesos infecciosos [1].

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES DE SEPSIS

En un inicio es difícil realizar con precisión la etiología bacteriana o no bacteriana del mismo, lo que complica la elección de medicamentos específicos para cada entidad. Los signos clínicos de la sepsis como taquicardia, taquipnea y pirexia, frecuentemente se sobrepone en condiciones no infecciosas en pacientes en estado crítico. Se ha demostrado que el diagnóstico y administración temprana de antibióticos mejoran los resultados del paciente. La administración incorrecta de antibióticos radica en la dificultad de distinguir etiología bacteriana de la no bacteriana, por lo que el uso prolongado de antibióticos o bien de forma inapropiada, son las principales causas de resistencia a antibióticos, así como desarrollo de complicaciones asociadas a la administración de éstos y la dosis subóptima del mismo; retrasan o interfieren en el diagnóstico del paciente, condicionando el empeoramiento o desarrollo de complicaciones médicas como desarrollo de lesión renal aguda, falla orgánica múltiple, mayor días de estancia hospitalaria y muerte.

Existe un número limitado de herramientas para realizar diagnósticos diferenciales de sepsis; por ejemplo de las etiologías bacterianas de las no bacterianas de sepsis. A pesar de que varios biomarcadores se han propuesto, ninguno ha conseguido el estándar de oro.

Se han identificado e investigado una serie de biomarcadores para determinar la utilidad para permitir decisiones inmediatas y precisas con respecto al tratamiento con antibióticos. [2], de los más aceptados se encuentra la proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT), sin embargo, tienen limitaciones para diferenciar

etiología bacteriana de la no bacteriana. La procalcitonina, tiene la desventaja de verse alterada en el diagnóstico temprano de sepsis, siendo un factor clave en el pronóstico del paciente, por lo que la aplicación de biomarcadores puede disminuir el tiempo en que se diagnostica y por lo tanto, mejorar el pronóstico del paciente, debe establecerse [3]. Como se ha mencionado anteriormente, el propósito de usar un marcador que oriente al clínico para toma de decisiones de forma temprana, ayuda a evitar complicaciones relacionadas con sepsis, teniendo impacto directo sobre los resultados clínicos, bioquímicos y estadísticos sobre el paciente.

BIOMARCADORES EN SEPSIS.

El NLR surge como un potencial marcador celular que relaciona éstas complicaciones como probabilidad de desarrollo de disfunción endotelial [4], lesión renal aguda, mayor días de estancia hospitalaria, progresión de sepsis a choque séptico y mortalidad, siendo económico, rápido y no invasivo.

A pesar de que la procalcitonina está establecida como biomarcador en pacientes sépticos, cuenta con limitaciones al verse alterada con la gravedad, presencia de infecciones y estado de la función renal. Zahorec et al., fueron los primeros en describir el uso de NLR como marcador adicional en la práctica clínica, la cual se correlaciona con la gravedad del paciente, y se propone como predictor de bacteremia.[5][6]

El índice neutrófilo/ linfocito (NLR) es comúnmente utilizado como marcador de inflamación en enfermedades crónicas, como cáncer o enfermedades cardiovasculares y pulmonares. La respuesta inflamatoria sistémica está

caracterizada por el aumento de la cuenta de neutrófilos y descenso de linfocitos en las enfermedades crónicas como de origen oncológico y cardiovascular. Se ha utilizado como marcador subclínico de inflamación, que correlaciona fuertemente con niveles plasmáticos de citocinas proinflamatorias [37]. Cerca de 170 biomarcadores han sido relacionados con el proceso de sepsis: PCR (proteína C reactiva), Ca 125, pro-BNT, procalcitonina, HDL, ácido úrico, volumen plaquetario medio, como valores pronósticos para desarrollo de falla orgánica múltiple, inicio de terapia de reemplazo renal, uso de apoyo aminérgico, días de estancia hospitalaria y guía terapéutica en cuanto al uso de antibióticos [7]. Otros marcadores de sepsis descritos son el receptor soluble de interleucina 2, receptor expresado en célula mielode 1, fosfolipasa A2 soluble, presepsina como marcadores de presencia de estados sépticos. Se propuso el uso múltiple de biomarcadores en pacientes que ingresaban al servicio de urgencias con sospecha de proceso infeccioso en Italia desde el año 2013 a 2015, desarrollando el MBMS (Multiple Biomarker Score) con los últimos biomarcadores mencionados, en donde se atribuyó un punto por cada biomarcador por arriba de su valor normal. El MBMS permitió categorizar a pacientes con sospecha alta y baja de presencia de sepsis, iniciando de forma temprana el uso de antibioticoterapia con el objetivo de mejorar el pronóstico del paciente, obteniendo resultados favorables.[8]

Diferentes valores de NLR, con diferentes métodos, han sido establecido para diferentes tipos de poblaciones (casos oncológicos o no) han sido descritos en la literatura. Finalmente, no existe un valor universal establecido. Se llevó a cabo recolección de muestras de sangre de octubre de 2011 a 2012 en Bruselas (n=413)

de trabajadores (edad media 38, rango 21- 66 años) para determinación de medianas y desviaciones estándar (CI 95%), comparados con muestras de voluntarios sanos (n=29). El valor medio del NLR fue de 1.65 [± 1.96 SD: 0.78–3.53] (95% CI [0.75–0.81] y [3.40–3.66]). En la segunda cohorte (pacientes sanos) el valor de NLR estuvieron en el mismo rango, por lo que se identificó que los valores normales aceptados para pacientes adultos, no geriátricos y sanos es de 0.78 a 3.53, sin embargo, éstos valores servirán para establecer un valor normal de éste índice en un futuro. [9]

El índice neutrófilo/ linfocito (NLR) es un marcador de laboratorio que evalúa la gravedad de éste tipo de enfermedades [10]. En el caso de pacientes con NLR > 3 comparados con cifras menores de NLR <3, tuvieron decremento (9.40% vs. 0, P=0.0006), a los 6 meses (19.54% vs. 0.95%, P<0.0001), y a los 3 años en cuanto a mortalidad (27.35% vs. 3.78%, P<0.0001) en cirugía de reemplazamiento valvular aórtico. Después del ajuste de las características, comorbilidades, sintomatología, hallazgos ecocardiográficos y valores de estudios de laboratorios; los niveles de NRL, permanecieron como predictores independientes de mortalidad a los tres años, el Hazard Ratio aumentó por factor de 1.18 (1.05–1.33, P=0.0068), y pacientes con NLR >3 y 4.77 incrementó en 3 años la mortalidad (1.48–15.32, P=0.0090), por lo que se sugiere al NRL como una herramienta para estratificar el riesgo en pacientes que fueron sometidos a éste tipo de reemplazamiento valvular aórtico [11].

En situaciones clínicas asociadas a enfermedades oncológicas, como es en el caso de presencia de melanoma, en el que se ha utilizado como factor pronóstico

de mortalidad pretratamiento médico y quirúrgico, se combinó el resultado de 4593 pacientes de 12 estudios, en donde se indicó que entre mayor NRL se asoció a baja supervivencia (HR: 1.56, 95% CI: 1.28-1.90, $p < 0.001$) y vida libre de la enfermedad (HR = 1.86, 95% CI= 1.24-2.80; $P = 0.003$). El análisis del subgrupo mostró el efecto negativo pronóstico de la elevación del NRL en pacientes de Norteamérica y de Europa, y en pacientes con enfermedad sin o con metástasis [12].

En cuanto a procesos infecciosos, en el caso de la tuberculosis miliar, es difícil predecir el pronóstico de la misma. Se llevó a cabo recolección de datos en pacientes que contaran con éste diagnóstico en hospitales de tercer nivel de enero de 1995 a enero de 2016, teniendo como resultado 96 pacientes, en donde por análisis de regresión logística, el aumento del NLR se asoció a síndrome de distrés respiratorio agudo, con odds ratio, 1.15; 95% (CI), 1.03–1.28, así mismo el NLR fue un predictor independiente para mortalidad intrahospitalaria, con hazard ratio de 1.08; 95% CI, 1.03–1.13, y al año de mortalidad con hazard ratio de 1.08; 95% CI, 1.05–1.12).[13]

De ésta forma, se ha asociado a recurrencia de enfermedades infecciosas, se documentó por análisis de 306 pacientes con reciente diagnóstico de Tuberculosis pulmonar en China, analizando el caso de éstos pacientes desde diciembre de 2009 a diciembre de 2011, de los cuales 68 pacientes tuvieron seguimiento para retratamiento por recidiva. De acuerdo al análisis, los valores de NLR de 2.53 tuvieron sensibilidad de 70.6% y especificidad de 45.4%. Los valores de NLR > 2.53 antes del tratamiento estuvo asociado a la necesidad de retratamiento por

recidiva (OR = 1.994, 95% CI: 1.116–3.564; OR ajustado (AOR) = 2.409, 95% CI: 1.212–4.788). La frecuencia de retratamiento con $NLR > 2.53$ $NLR < 2.53$ fue de 27.1% y 15.5% respectivamente, con diferencia significativa ($p=0.010$). Adicionalmente, la presencia de cavitaciones por radiografías de tórax (OR = 2.922, 95% CI: 1.654–5.411; AOR = 2.482, 95% CI: 1.230–5.007), historia de tabaquismo (OR = 2.202, 95% CI: 1.158–3.493; AOR = 2.321, 95% CI: 1.135–4.745) y edad ≥ 60 (OR = 3.828, 95% CI: 1.626–9.015; AOR = 2.931, 95% CI: 1.122–7.653) se asociaron a retratamiento [14].

En el contexto de sepsis, se utilizó como predictor para bacteremia, al documentarse desarrollo bacteriano de hemocultivos [15]. Pues se documenta que del 30 a 40% de los cultivos salen positivos, quedando el resto sin diagnóstico etiológico [16].

Se documentó que los niveles de NLR, funciona como marcador de desarrollo de síndrome metabólico, en pacientes asiáticos, con mayor rango en pacientes con alteraciones metabólicas agregadas. La utilidad de los marcadores inflamatorios está asociados al grupo étnico y raza de los pacientes [17].

Los índices hemográficos, especialmente de la cuenta leucocitaria, son simples e importantes indicadores no sólo de infección sistémica, son también marcadores de inflamación subclínica. En pacientes con insuficiencia cardíaca han demostrado que el NLR es un factor independiente de mortalidad dependiente de la función ventricular [18] [19].

Los procesos de inflamación, son multidimensionales y no específicos, un marcador ideal debería de estar disponible para abarcar todas sus características.

El NLR ha surgido como uno de los parámetros más sensibles de inflamación en el ámbito oncológico, cardiovascular, diabetes e infecciones, recientemente se demostró que funciona como marcador de inflamación en actividad de artritis reumatoide y granulomatosis con poliangitis. Puede desempeñar un papel significativo en la patogenia de la ésta última; el desarrollo de uveítis o proptosis, manifestaciones cutáneas y cardiopatía isquémica. El NLR puede servir como futuro complemento potencial de la positividad de c-ANCA a la hora de diagnosticar y evaluar granulomatosis con poliangitis, así como jugar un papel con relación a sus características tisulares específicas y clínicas. En el caso de la granulomatosis con poliangitis, los neutrófilos tienen un papel pivote en la fisiopatología de la enfermedad. Los C-ANCA'S están presentes en el 90% de ésta entidad, y como la respuesta humoral está dirigida directamente en contra de antígenos de neutrófilos, el NLR aumenta como en el caso de vasculitis, siendo un marcador indirecto de actividad, en donde se documenta descenso en la cuenta de linfocitos y aumento de neutrófilos [20] [21].

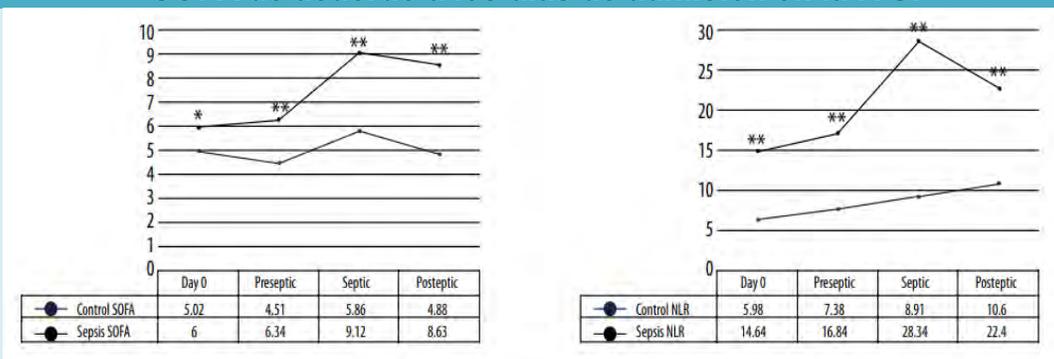
En el caso de la presencia de insuficiencia cardíaca, la cual se desarrolla como manifestación de falla orgánica múltiple en pacientes sépticos, una gran cantidad de evidencia, apoya al papel del sodio y de la sobrecarga hídrica como factores de gravedad de la insuficiencia cardíaca [22][23], como en el caso de la sintomatología y signos ocasionados por el aumento de líquido corporal. Sin embargo, existen otros factores involucrados [24] [25].

El péptido natriurético B (NT-pro BNP) es uno de los marcadores de la activación neurohumoral, por lo que cuenta con valor pronóstico y diagnóstico en insuficiencia

cardíaca. Los valores elevados de éste y de CA-125 en insuficiencia cardíaca, son factores de riesgo independientes para mortalidad. Se documentó que los niveles elevados de forma inicial de NT-pro BNP y CA-125 tienen peor pronóstico. Los cambios en los valores de NT-pro BNP y CA-125 después del tratamiento, predicen eventos cardiovasculares desfavorables mejor detectados con CA-125 que con NT-pro BNP. [26]

En cuanto a procesos infecciosos, se llevó a cabo estudio para encontrar un score simple y fácil para predecir el desarrollo de sepsis en el período preséptico; se valoró 161 pacientes en donde se determinó los valores basales de SOFA, NLR, PCR y lactato, en donde 83 pacientes desarrollaron sepsis; los cuales mostraron elevación de todos los valores de cada biomarcador. El valor diagnóstico de la combinación en el período preséptico de valores de SOFA, NLR, lactato y PCR, documentó tener similitud diagnóstica como en el período séptico, por lo que, se puede considerar mayor seguridad al usar éstas determinaciones. [27]

Gráfico 1.- Cambios en los niveles de biomarcadores de NLR y puntaje SOFA de acuerdo a los días de admisión en la ICU.



Se ha documentado que en procesos sépticos abdominales como en pancreatitis aguda [28] y apendicitis aguda, a pesar de ser una de las patologías quirúrgicas

más frecuentes, su diagnóstico en sala de urgencias, persiste con dificultades; su diagnóstico temprano evitaría complicaciones como perforaciones, desarrollo de abscesos, obstrucción y sepsis abdominal. Los estudios de imagen como ultrasonido o tomografía computarizada no han sido suficientes, se documentó que existe aumento del NLR, que combinados con otros estudios de laboratorio podrían apoyar el diagnóstico temprano de éstas entidades [29][30]. Se ha documentado que el NLR está asociado con mortalidad en pacientes con perforación intestinal donde se lleva a cabo laparotomía de urgencia. NLR mayor a 8 está asociado a malos resultados posoperatorios, en pacientes con sepsis, sepsis grave y choque séptico [31] [32]. Otras patologías asociadas a sepsis abdominal como es embolismo y trombosis mesentérica se se pueden detectar al medir NLR [33].

Debido a lo descrito, y que la sepsis no tiene un cuadro clínico específico, aunque es característica la inestabilidad hemodinámica y el deterioro progresivo multiorgánico, la sospecha clínica junto con una buena anamnesis y exploración física son claves en el diagnóstico [34], para otorgar tratamiento temprano de la sepsis de origen bacteriano y mejorar el pronóstico del paciente. Por lo que los biomarcadores pueden ser la clave diagnóstica de la sepsis de forma temprana. En el contexto clínico, un biomarcador es útil cuando nos ayudan a tomar decisiones. [35]

Se llevó a cabo análisis de pacientes que ingresan con datos de sepsis a choque séptico, para determinar el valor pronóstico de NLR y Ca 125 como biomarcador de mortalidad a los 30 días en pacientes que ingresan con datos sepsis a choque

séptico. En el caso de NLR, no todos los biomarcadores son accesibles a las instituciones de salud, en especial por su costo, por lo que es necesario estudiar y evaluar alternativas fáciles, rápidas y de bajo costo para evaluar la gravedad y pronóstico de esta enfermedad [36].

En cuanto a pacientes con lesión renal aguda (LRA), se compararon los valores de NLR como valor predictivo de desarrollo de ésta entidad, se estudiaron 118 pacientes en hospital de Turquía; quienes contaban con diagnósticos de sepsis grave admitidos en Unidad de cuidados intensivos, desde 2011 a 2013, realizando comparación de los niveles de PCR, NLR y cuenta leucocitaria, en donde se documenta que el valor de NLR es superior a los niveles de PCR y cuenta de leucocitos en predecir desarrollo de lesión renal aguda en pacientes con sepsis grave. La incidencia de LRA en los primeros 7 días fue de 57.6%, en donde los valores de NLR fue mayor en el grupo 1 (pacientes con LRA) a comparación del grupo 2 (pacientes sin LRA) ($p < 0.001$). [38].

JUSTIFICACIÓN

Debido a la alta mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico, es fundamental el diagnóstico precoz e inicio de tratamiento lo más pronto posible para mejorar resultados en los pacientes. Se han propuesto múltiples marcadores para su diagnóstico temprano, inicio de tratamiento y desescalamiento de antibióticos, sin embargo, la mayoría de éstos son de difícil acceso ya que se requieren de reactivos de alto costo para su determinación y de laboratorios especializados para su análisis. Por lo que, el uso de un marcador de costo bajo, fácil acceso y que se pueda determinar inmediatamente al contar con una biometría hemática de paciente, y que se correlaciona directamente con el estado de gravedad y de posibilidad de presencia de proceso infeccioso, lo vuelve innovador en nuestro medio, debido a que las principales causas de ingreso hospitalario son sepsis, los cuales debutan de forma inespecífica, y por lo tanto, las comorbilidades asociadas son elevadas al retrasarse la terapéutica indicada, llevando de ésta forma a mayor gasto de recursos económicos para el paciente y la institución, días de estancia hospitalaria, desarrollo de lesión renal aguda, falla orgánica múltiple, inicio de terapia de reemplazo renal y muerte.

Se ha observado una relación entre valores mayores de NLR con peor pronóstico y evolución desfavorable en pacientes oncológicos y cardiopatas. Por lo que, mediante la realización de éste estudio se pretende conocer la relación del NLR con el desarrollo de complicaciones derivadas de la sepsis como la lesión renal aguda, falla orgánica múltiple, mortalidad y conocer su utilidad pronóstica en estos pacientes.

Se considera que la sepsis es un proceso continuo en donde existe una ventana de tiempo en donde las decisiones terapéuticas pueden tomarse con anticipación a través del desarrollo de un marcador temprano de sepsis.

OBJETIVO PRINCIPAL

1.- Determinar la relación y la utilidad clínica del NLR como biomarcador de pronóstico de complicaciones aguda y de gravedad en sujetos con sepsis y choque séptico.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Comparar la media del nivel de NLR al momento del diagnóstico entre los sujetos con sepsis y choque séptico.
2. Comparar la diferencia entre las medias del nivel sérico de NLR al momento del diagnóstico de los sujetos que desarrollaron choque séptico y los que no desarrollaron choque séptico.
3. Comparar la diferencia entre las medias del nivel de NLR al momento del diagnóstico de los sujetos que murieron y los que no murieron.
4. Comparar la diferencia entre las medias del nivel de NLR al momento del diagnóstico de los sujetos que desarrollaron y de lo que no lesión renal aguda.

HIIPÓTESIS

Los procesos inflamatorios que forman parte del proceso de sepsis, son inespecíficos y multidimensionales. El NLR ha surgido como uno de los biomarcadaores más sensibles en procesos inflamatorios como es en el caso de pacientes oncológicos, cardiopatas, diabéticos, con enfermedades infecciosas y con enfermedades reumáticas, en cuanto a valor pronóstico y mortalidad [20]. Dentro de la sepsis se ha observado un papel importante de la inflamación aguda y se han descrito diversos marcadores para evaluar las complicaciones agudas como la albúmina, PCR, procalcitonina, lactato, y el NLR. Kumar et al. sugiere que por cada hora de retraso en el tratamiento de la sepsis, la mortalidad aumenta 7.6% [27] .

Por lo anterior sugerimos que el valor de NLR guarda una relacion con desarrollo de éstas complicaciones. De ser así, se espera observar que a mayor valor de NLR, se encontrará una mayor probabilidad de mortalidad, de desarrollo de lesión renal aguda y mayores días de estancia hospitalaria.

MATERIAL Y MÉTODOS

a. Tipo y diseño del estudio.

Estudio descriptivo, prospectivo, longitudinal.

b. Población y tamaño de la muestra.

Pacientes hospitalizados en los servicios de urgencias, medicina interna o terapia intensiva del HGM. Se requiere un tamaño muestral de 50 sujetos determinado por un tamaño de efecto 0.58, alfa 0.05, error beta 0.8 a dos colas.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Criterios de eliminación
Edad 18-65 años	Diagnostico conocido de cáncer de ovario	Se confirme alguna de las enfermedades de los criterios de exclusión durante su estancia.
Sepsis grave o choque séptico por cualquier causa	Nefrópatas crónicos	
Hospitalizado	Hepatópatas crónicos	
	Tuberculosis activa	
	< 18 o > 65 años	
	Cirugía abdominal en los últimos 30 días	
	Curse con serositis	

Variables y escalas de medición

Variable de interés	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medida
Ca-125_1	Valor de CA-125 en las primeras 24 hrs	Cuantitativa continua	U/mL
Ca-125_2	Valor de CA-125 a las 72 hrs	Cuantitativa continua	U/mL
Ca-125_3	Valor de CA-125 a las 144 hrs	Cuantitativa continua	U/mL
BNP_1	Valor de BNP en las primeras 24 hrs	Cuantitativa continua	pg/mL
BNP_2	Valor de BNP a las 72 hrs	Cuantitativa continua	pg/mL
BNP_3	Valor de BNP a las 144 hrs	Cuantitativa continua	pg/mL
Sepsis grave ingreso	Cumpla criterios de sepsis grave al ingreso	Cualitativa nominal	Si/No
Choque séptico ingreso	Cumpla criterios de choque séptico al ingreso	Cualitativa nominal	Si/No
Desarrollo choque séptico	Que cumpla criterios de choque séptico durante su evolución	Cualitativa nominal	Si/No
Estadio NYHA	Estadio clínico según la clasificación NYHA al ingreso	Cualitativa ordinal	I, II, III, IV
Mortalidad 3 días	Mortalidad por cualquier causa al día 3 desde su ingreso	Cualitativa nominal	Murió/ no murió
Mortalidad 7 días	Mortalidad por cualquier causa al día 7 desde su ingreso	Cualitativa nominal	Murió/ no murió
Mortalidad 30 días	Mortalidad por cualquier causa al día 30 desde su ingreso	Cualitativa nominal	Murió/ no murió
Mortalidad días	Días a los cuales el paciente falleció después de su ingreso.	Cuantitativa continua	Días
Edad	Años de vida cumplidos al ingreso	Cuantitativa discontinua	Años
Tensión arterial	Valor de presión sanguínea	Cuantitativa continua	mmHg
Tensión arterial media	Valor de presión arterial media	Cuantitativa continua	mmHg
Frecuencia cardiaca	Numero de latidos cardiacos por minuto	Cuantitativa discontinua	Latidos/minuto
Frecuencia respiratoria	Numero de respiraciones por minuto	Cuantitativa discontinua	Respiraciones/minuto

Temperatura	Temperatura corporal	Cuantitativa continua	°C
Peso	Peso del paciente a su ingreso	Cuantitativa continua	Kg
Talla	Altura del paciente al ingreso	Cuantitativa continua	Metros
IMC	Relación del peso entre la talla al cuadrado	Cuantitativa continua	Kg/m2
Glucosa	Valor sérico de glucosa	Cuantitativa continua	mg/dL
Urea	Valor de urea plasmática	Cuantitativa continua	mg/dL
Creatinina	Valor de creatinina plasmática	Cuantitativa continua	mg/dL
Ácido Úrico	Valor de ácido úrico plasmático	Cuantitativa continua	mg/dL
Proteínas totales	Valor sérico de proteínas plasmáticas	Cuantitativa continua	g/dL
Albumina	Valor sérico de albumina	Cuantitativa continua	g/dL
TGO	Valor sérico de transaminasa glutámico-oxalacética	Cuantitativa continua	UI/L
TGP	Valor sérico de transaminasa glutámico-pirúvica	Cuantitativa continua	UI/L
LDH	Valor sérico de lactato deshidrogenasa	Cuantitativa continua	UI/L
FA	Valor sérico de fosfatasa alcalina	Cuantitativa continua	UI/L
GGT	Valor sérico de gamaglutamil transferasa	Cuantitativa continua	UI/L
BT	Valor sérico de bilirrubina total	Cuantitativa continua	mg/dL
BD	Valor sérico de bilirrubina directa	Cuantitativa continua	mg/dL
BI	Valor sérico de bilirrubina indirecta	Cuantitativa continua	mg/dL
Sodio	Valor sérico de sodio	Cuantitativa continua	mmol/L
Potasio	Valor sérico de potasio	Cuantitativa continua	mmol/L
Cloro	Valor sérico de cloro	Cuantitativa continua	mEq/L
Calcio	Valor sérico de calcio	Cuantitativa continua	mg/dL
Fosforo	Valor sérico de fosforo	Cuantitativa continua	mg/dL

Magnesio	Valor sérico de magnesio	Cuantitativa continua	mg/dL
TP	Tiempo de protrombina	Cuantitativa continua	Segundos
INR	Relación del tiempo de protrombina y el tiempo control	Cuantitativa continua	
TTPa	Tiempo de tromboplastina parcial activado	Cuantitativa continua	segundos
TT	Tiempo de trombina	Cuantitativa continua	Segundos
Leucocitos	Valor plasmático de leucocitos totales	Cuantitativa discontinua	1×10^3 /uL
Neutrófilos totales	Valor plasmático de neutrófilos totales	Cuantitativa discontinua	1×10^3 /uL
Linfocitos totales	Valor plasmático de linfocitos totales	Cuantitativa discontinua	1×10^3 /uL
Monocitos totales	Valor plasmático de monocitos totales	Cuantitativa discontinua	1×10^3 /uL
Eosinófilos totales	Valor plasmático de Eosinófilos totales	Cuantitativa discontinua	1×10^3 /uL
Glóbulos rojos	Cifra plasmática de eritrocitos totales	Cuantitativa discontinua	1×10^6 /uL
Hemoglobina	Valor plasmático de hemoglobina	Cuantitativa continua	g/dL
Hematocrito	Porcentaje de glóbulos rojos plasmáticos	Cuantitativa continua	Porcentaje %
VCM	Volumen corpuscular medio	Cuantitativa continua	fL
HCM	Hemoglobina corpuscular medio	Cuantitativa continua	pg
CMHC	Concentración media de hemoglobina corpuscular	Cuantitativa continua	g/dL
Plaquetas	Cifra plasmática de plaquetas	Cuantitativa discontinua	1×10^3 /uL
pH	Grado de acidez o alcalinidad plasmática	Cuantitativa continua	Número absoluto
PaCO2	Presión arterial de bióxido de carbono	Cuantitativa continua	mmHg
PaO2	Presión arterial de oxígeno	Cuantitativa continua	mmHg
Índice de kirby	Relación entre la PaO2 y la fracción inspirada de oxígeno	Cuantitativa continua	Número absoluto
HCO3	Valor plasmático de bicarbonato	Cuantitativa continua	mmol/L
Lactato	Valor plasmático de lactato	Cuantitativa continua	mmol/L

Glasgow	nivel de consciencia según la escala de coma de Glasgow	Cuantitativa discontinua	Número absoluto
Lesión renal aguda	Presencia de criterios de lesión renal aguda según la Acute Kidney injury network	Cualitativa nominal	Si/No
SOFA	Puntuación en la escala de falla orgánica secuencial	Cuantitativa discontinua	Número absoluto
APACHE II	Puntuación en la escala de gravedad	Cuantitativa discontinua	Número absoluto

RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Se realizará búsqueda de pacientes a través de encuesta directa al sujeto candidato o a su familiar responsable cuando el paciente no esté en condiciones para toma de decisiones. Se identificará mediante criterios de inclusión y de exclusión a los probables candidatos, los cuales serán invitados a participar previa explicación, establecimiento y estipulamiento de información completa y clara de los objetivos del estudio. En caso de aceptar, se les solicitó su autorización mediante la firma de consentimiento informado para poder ser parte del estudio. Se calculó tamaño de muestra para diferencia de medias obteniéndose una $N= 47$ sujetos por grupos (se consideraron 2 grupos: sepsis y choque séptico de acuerdo a la clasificación actual de sepsis). Se realizará estadística descriptiva para las variables de interés. Se calcularán medias y desviación estándar de todas las variables cuantitativas, realizándose categorización de las mismas en caso de ser necesario. Se calculará análisis de la varianza para relacionar los tipos de sepsis y niveles del índice neutrófilo linfocito (NLR). Se realizará correlación de Pearson entre los niveles de NLR y mortalidad. Una vez obtenidas las frecuencias de mortalidad se correlacionarán con las determinaciones de NLR.

IMPLICACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO

La participación del sujeto de estudio será voluntaria con previa aceptación y firma de consentimiento informado. Los pacientes estudiados serán provenientes de los servicios de Hospitalización de Medicina Interna, urgencias o terapia intensiva, siendo su participación libre. En caso que el paciente no se encuentre en condiciones neurológicas para decidir por sí mismo, será el familiar responsable el encargado de la autorización de participación. Una vez aceptada su participación se le realizará determinación de los marcadores séricos de interés en 3 momentos: basal (en las primeras 24 horas), a las 72 horas y a las 144 horas de su ingreso hospitalario mediante la obtención de muestras sanguíneas por punción en brazo, donde la mayoría de los riesgos son locales y mínimos, como punción venosa traumática con aparición de un hematoma, dolor local y flebitis. Debido a que no se realizarán intervenciones procedimentales, farmacológicas ni modificaciones al tratamiento médico, no existe riesgo de afectar su evolución o respuesta al tratamiento por su participación en el estudio. Los datos obtenidos del paciente, familiar responsable y expediente clínico serán manejados totalmente de forma confidencial.

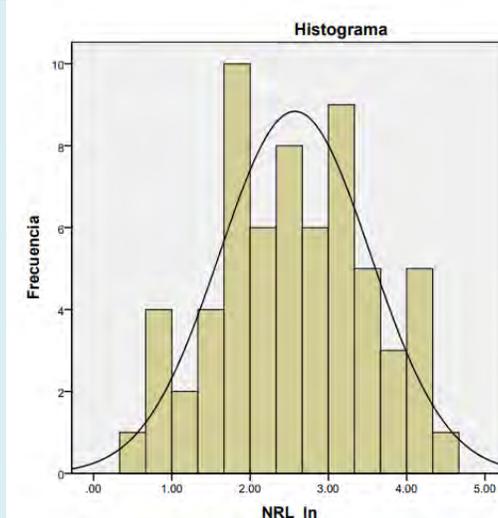
RESULTADOS

Se estudiaron 64 sujetos de los cuales 34 correspondían al sexo femenino (53.1%). Se categorizaron al momento de su ingreso en sujetos con sepsis y con choque séptico, 42 y 22 respectivamente (Tabla 1). De los 42 sujetos que presentaron sepsis, 9 casos (21.4%) desarrollaron choque séptico (Tabla 2); así mismo, se registraron 14 defunciones, de los cuales 31.8 % (7 casos) ocurrieron en el grupo con choque séptico y 16.7% (7 casos) en el grupo de sepsis (Gráfico 5). Se observó una proporción mayor de progresión a lesión renal aguda en el grupo de choque séptico a comparación del grupo de sepsis (81.8% vs 59.5%) (Gráfico 4).

Tabla 1.- Caracterización del grupo de sepsis y choque séptico		
Variables	Sepsis (42 pacientes)	Choque séptico (22 pacientes)
Mortalidad a los 30 días	7 (16.7%)	7 (31.8%)
Desarrollo de lesión renal aguda	25 (59.5%)	17 (81.8%)
Progresión a choque séptico	9 (21.4%)	33 (51.6%)
Los valores (%) representan frecuencia.		

Se normalizaron los valores del NRL mediante el cálculo logarítmico natural de sus valores:(Gráfico 2).

Gráfico 2.-Histograma de Valores del Índice Neutrófilo Linfocito.



Frecuencia (%).
NRL_In: Logaritmo del índice neutrófilo linfocito.

Tabla 2.- Diferencia entre las medias del NRL en sujetos sépticos y choque séptico.

Variable	Sepsis	Choque séptico	Significancia
NLR media	2.6091	2.5045	0.569
(D.S.)	(1.01221)	(0.88019)	
Variable	Con desarrollo de choque séptico	Sin desarrollo de choque séptico	0.495
NLR media	2.5595	2.5859	
(D.S.)	(1.03778)	(0.89369)	

NLR: índice neutrófilo linfocito. D.S.: desviación estándar.

Se categorizó los valores de NLR mediante cuartiles (Q1=0 a 1.90; Q2 =1.90 a 2.59; Q3= 2.59 a 3.30).

No se observó relación entre las categorías de índice neutrófilo/linfocito al momento del ingreso entre sujetos con sepsis y choque séptico ($p=0.55$).

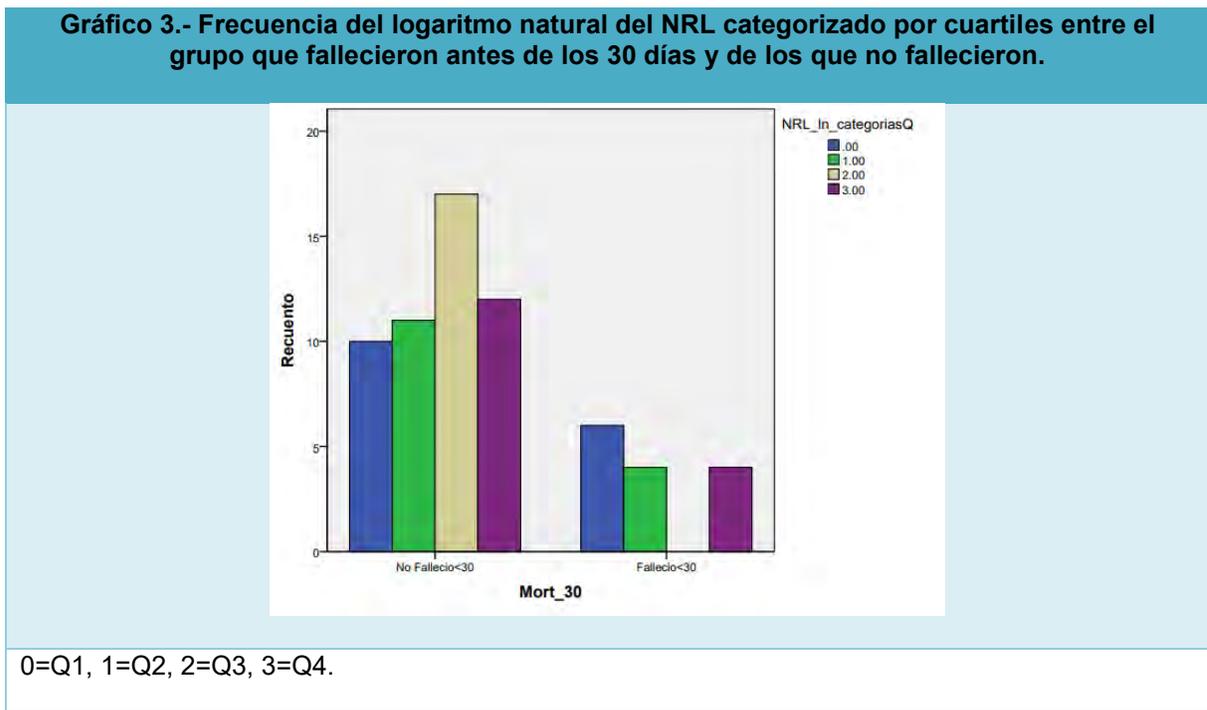
Con respecto a la mortalidad, se observó una relación entre las categorías del NLR y la mortalidad a 30 días, observando una relación (Tabla 3) ($p = 0.05$).

Se comparó los casos de fallecimiento a 30 días y los cuartiles de NRL. (Gráfico 3 y 6).

Tabla 3.- Diferencia entre las medias del índice NRL entre sujetos que fallecieron antes y después de 30 días.

Variable	Si	No	Significancia
Frecuencia	50	14	0.05
Índice Neutrófilo Linfocito (NLR)	21.04 (18.95331)	16.31 (18.12389)	

Los valores del NLR corresponden a media y desviaciones estándar respectivamente.



De los sujetos que a su ingreso presentaron sepsis, nueve de éstos desarrollaron choque séptico durante su estancia (21.4%) sin encontrarse relación con los valores de NRL ($p=0.88$).

Con respecto al desarrollo de lesión renal aguda, los sujetos que la desarrollaron presentaban una frecuencia mayor dentro de los cuartiles 3 y 4, observándose una relación directa ($p= 0.01$) (Gráfico 7).

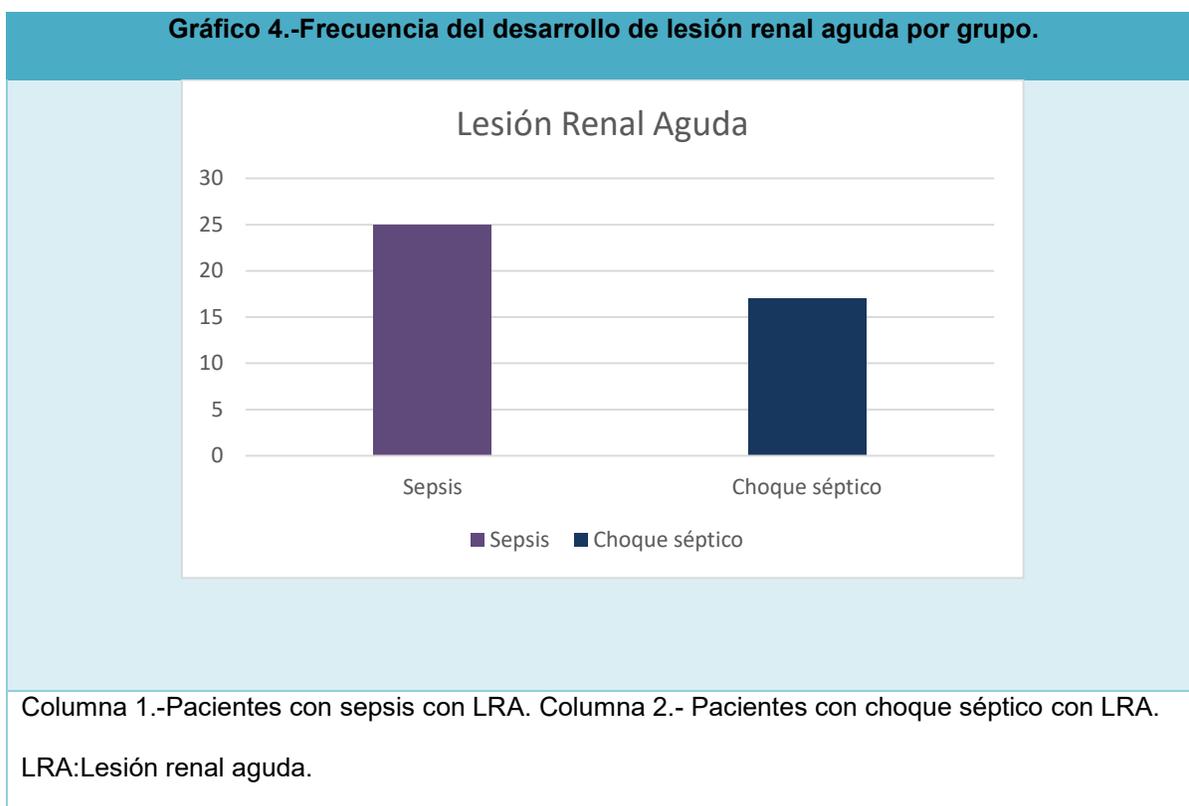
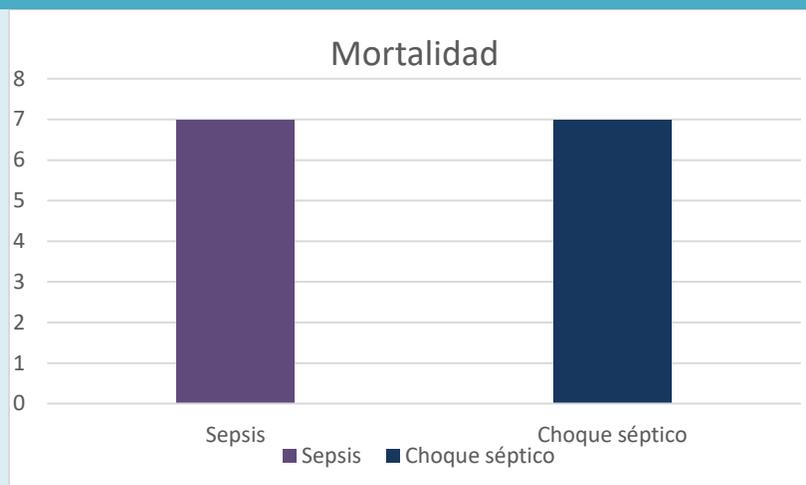
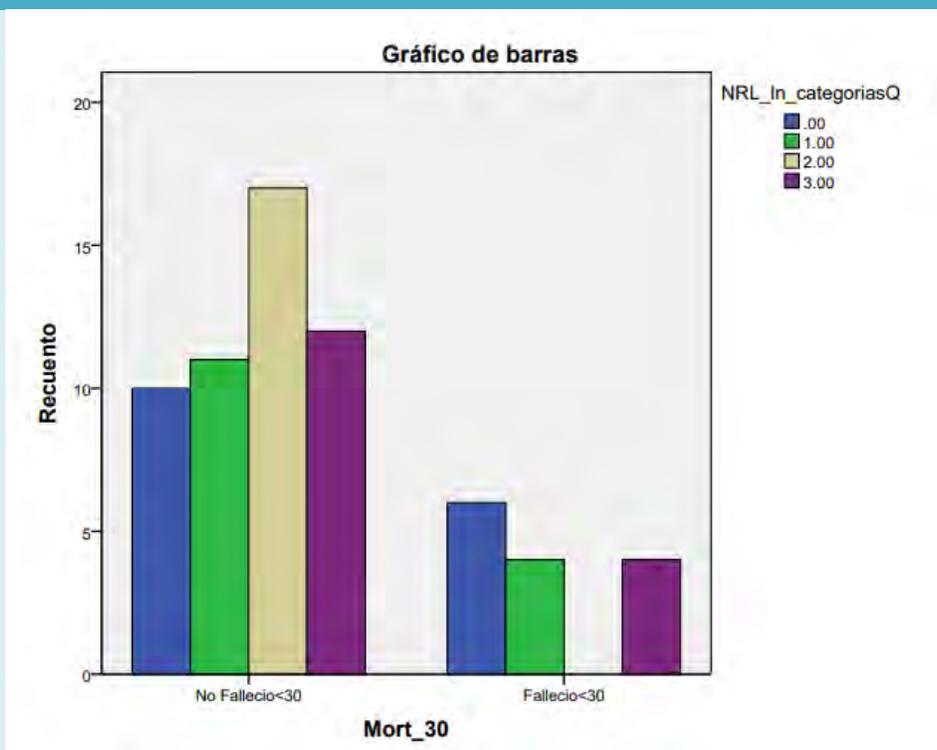


Gráfico 5.-Frecuencia de mortalidad entre los grupos.



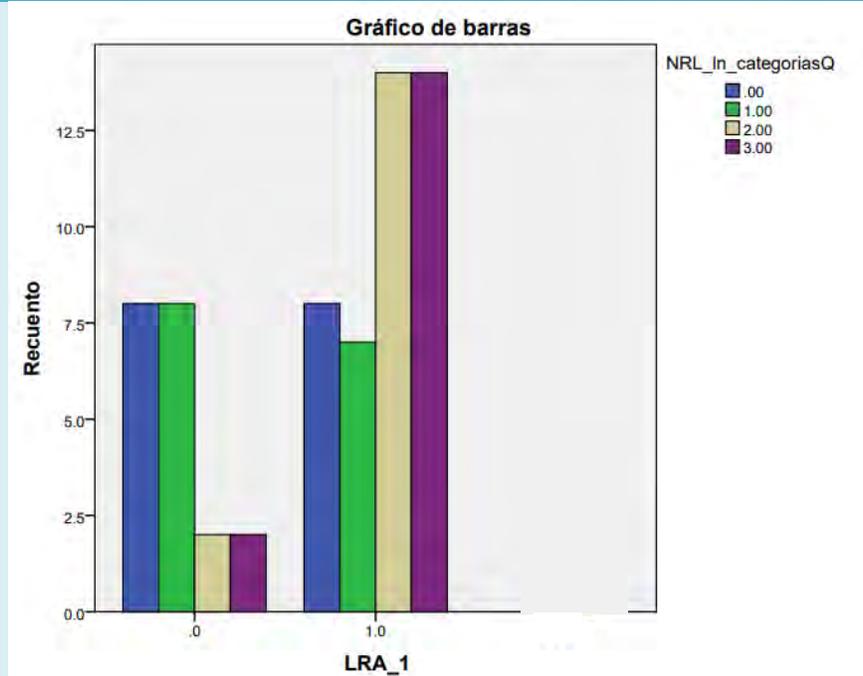
Columna 1.-Pacientes sepsis que fallecieron. Columna 2.- Pacientes con choque séptico que fallecieron.

Gráfico 6.-Frecuencia de mortalidad por cuartil de NRL por grupos.



0=Q1, 1=Q2, 2=Q3, 3=Q4.

Gráfico 7.-Frecuencia de desarrollo de lesión renal aguda por cuartil de NRL.



0=Q1, 1=Q2, 2=Q3, 3=Q4.

0.0= No desarrolló lesión renal aguda.

1.0= Desarrolló lesión renal aguda.

Discusión

Los procesos infecciosos que progresan a sepsis y choque séptico están asociados a mortalidad elevada, días de estancia intrahospitalaria prolongada, mal pronóstico y deterioro de la función renal. Se han identificado e investigado una serie de biomarcadores para determinar su utilidad al permitir decisiones inmediatas y precisas con respecto al tratamiento antibiótico, mejorando el pronóstico del paciente. [2]. El NLR es comunmente utilizado como marcador de inflamación en enfermedades crónicas, como cáncer, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y pulmonares [17, 18,19, 27, 37]; se ha utilizado como marcador de gravedad en insuficiencia cardíaca aguda, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, infarto agudo del miocardio; en melanoma como factor pronóstico; en tuberculosis miliar como marcador de mortalidad y recidiva, así como, en granulomatosis con poliangeítis como marcador de actividad [12, 13].

Éste estudio, mostró la utilidad pronóstica del NLR en pacientes con sepsis. Observamos que no hay diferencias estadísticamente significativas entre las medias del NLR entre sujetos con sepsis y choque séptico al momento del diagnóstico, a diferencia de lo mostrado por Okashah y colaboradores, quien demostró, que al día uno, los sujetos con sepsis grave presentaron una elevación mayor del NLR que en sujetos con sepsis [39]. Así como, en el caso de Lowsby, en donde determina que el uso del NRL con cifras altas pueden determinar presencia de hemocultivos con desarrollo bacteriano, ofreciendo utilidad diagnóstica de procesos sépticos de forma temprana. [40].

De la misma forma, en nuestro estudio observamos que no existen diferencia significativa entre las medias de NLR entre el grupo que desarrolló choque séptico en comparación con el grupo que no lo desarrolló, como lo muestra Florence Riché et al, en donde los valores de NLR fueron menores en pacientes que progresaron a choque séptico al momento de su admisión [41, 40].

En cuanto a la mortalidad, documentamos una relación estadísticamente significativa entre las categorías del NLR y mortalidad a los 30 días ($p=0.05$), como lo demuestran en diferentes estudios, donde se ha descrito, una relación con la mortalidad en sujetos con perforación intestinal con resolución laparoscópica de urgencia con NLR mayor a 8, estando asociado a malos resultados posoperatorios, en pacientes con sepsis y choque séptico [28, 29, 31, 32].

Con respecto al desarrollo de lesión renal aguda, nuestro estudio mostró que los sujetos que la desarrollaron presentaban una frecuencia mayor dentro de los cuartiles 3 y 4 del valor de NLR, observándose una relación directa, lo que va de acuerdo a lo descrito anteriormente por Yilmaz y colaboradores, en donde las cifras de NLR tiene un valor pronóstico superior a los niveles de PCR y cuenta de leucocitos en predecir desarrollo de lesión renal aguda en pacientes con sepsis grave [38].

CONCLUSIONES

El NLR es un marcador con utilidad predictora en sujetos con sepsis y choque séptico, éste marcador es predictor de mortalidad a 30 días, y pronóstico de lesión renal aguda. Aunque se observó una media mayor en sujetos con sepsis en comparación con choque séptico; y en aquellos que desarrollaron choque séptico, no se observó diferencia estadística.

ANEXOS

Anexo 1.- Hoja de Recoleccion de datos

DATOS PERSONALES			
# ID: _____ Fecha: _____ Genero: _____ Edad: _____			
Nombre: _____			
CONSENTIMIENTO INFORMADO (el paciente acepta participar en el estudio y firma el consentimiento. De no aceptar participar quedara excluido)			SI: <input type="checkbox"/>
			NO: <input type="checkbox"/>
CRITERIOS DE INCLUSION: (deberá cumplir todos los criterios de inclusión para iniciar en protocolo de estudios, de cumplir algún criterio de exclusión quedara fuera del protocolo)			
Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Criterios de eliminación	
Edad 18-65 años	Diagnostico conocido de cáncer de ovario	Se confirme alguna de las enfermedades de los criterios de exclusión durante su estancia.	
Sepsis grave o choque séptico por cualquier causa	Nefropatías crónicas		
Hospitalizado	Hepatopatas crónicas		
	Tuberculosis activa		
	< 18 o > 65 años		
	Cirugía abdominal en los últimos 30 días		
ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS			
	Si	No	Especificar
Cronico degenerativas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Alergicos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Quirurgicos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Traumaticos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Transfusionales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Tabquismo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Etilismo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Toxicomanias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
GRUPO INICIAL AL QUE PERTENECE AL PACIENTE: (basado en el diagnóstico de ingreso)			
Sepsis:	<input type="checkbox"/>		
Sepsis grave:	<input type="checkbox"/>		
Choque séptico:	<input type="checkbox"/>		
DETERMINACION DE VARIABLES (algunas solo serán determinadas al momento del ingreso del paciente)			
	VALORES Y FECHA DE TOMA		
VARIABLE	BASAL (__/__/__)	72 hrs (__/__/__)	144 hrs (__/__/__)
CA-125			
BNP			
Sepsis grave ingreso (si/no)			

Choque séptico ingreso (si/no)			
Desarrollo choque séptico (si/no)			
Estadio NYHA			
Mortalidad 3 dias (si/no)			
Mortalidad 7 dias (si/no)			
Mortalidad 30 dias (si/no)			
Mortalidad días			
Tension arterial			
Tensión arterial media			
Frecuencia cardiaca			
Frecuencia respiratoria			
Temperatura			
Peso			
Talla			
IMC			
Glucosa			
Urea			
Creatinina			
Acido Urico			
Proteínas totales			
Albumina			
TGO			
TGP			
LDH			
FA			
GGT			
BT			
BD			
BI			
Sodio			
Potasio			
Cloro			
Calcio			
Fosforo			
Magnesio			
TP			
INR			
TTPa			
TT			
Leucocitos			
Neutrófilos totales			
Linfocitos totales			

Monocitos totales			
Eosinofilos totales			
Globulos rojos			
Hemoglobina			
Hematocrito			
VCM			
HCM			
CMHC			
Plaquetas			
pH			
PaCO2			
PaO2			
Indice de kirby			
HCO3			
Lactato			
Glasgow			
Lesión renal aguda (si/no)			
SOFA			
APACHE II			

BIBLIOGRAFÍA

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315: 801–810.
2. Pierrakos C, Vincent J-L. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care*. 2010;14: R15.
3. Ljungström L, Pernestig A-K, Jacobsson G, Andersson R, Usener B, Tilevik D. Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. *PLoS One*. 2017;12: e0181704.
4. Martínez-Urbistondo D, Beltrán A, Beloqui O, Huerta A. El índice neutrófilo/linfocito como marcador de disfunción sistémica endotelial en sujetos asintomáticos. *Nefrología*. 2016;36: 397–403.
5. 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.
6. de Jager CPC, van Wijk PTL, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care*. 2010;14: R192.
7. Montero-Chacón LB, Padilla-Cuadra JI, Chiou SH, Torrealba-Acosta G. High-Density Lipoprotein, Mean Platelet Volume, and Uric Acid as Biomarkers for Outcomes in Patients With Sepsis: An Observational Study. *J Intensive Care Med*. 2018.
8. Mearelli F, Fiotti N, Giansante C, Casarsa C, Orso D, De Helmersen M, et al. Derivation and Validation of a Biomarker-Based Clinical Algorithm to Rule Out Sepsis From Noninfectious Systemic Inflammatory Response Syndrome at Emergency Department Admission: A Multicenter Prospective Study. *Crit Care Med*. 2018.
9. Forget P, Khalifa C, Defour J-P, Latinne D, Van Pel M-C, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes*. 2017.
10. Kim J-K, Lee A-Y, Kang J-H, Yu B-Y, Kim S-J. Association of Fasting Glucose Level with Neutrophil-Lymphocyte Ratio Compared to Leukocyte Count and Serum C-Reactive Protein. *Korean J Fam Med*. 2018;39: 42–50.
11. Habib M, Thawabi M, Hawatmeh A, Habib H, ElKhalili W, Shamooun F, et al. Value of neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of mortality in patients undergoing aortic valve replacement. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018;8: 164–

172.

12. Zhan H, Ma J-Y, Jian Q-C. Prognostic significance of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in melanoma patients: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2018;484: 136–140.
13. Han Y, Kim SJ, Lee SH, Sim YS, Ryu YJ, Chang JH, et al. High blood neutrophil-lymphocyte ratio associated with poor outcomes in miliary tuberculosis. *J Thorac Dis*. 2018;10: 339–346.
14. Yin Y, Kuai S, Liu J, Zhang Y, Shan Z, Gu L, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in peripheral blood was associated with pulmonary tuberculosis retreatment. *Arch Med Sci*. 2017;13: 404–411.
15. Loonen AJM, de Jager CPC, Tosserams J, Kusters R, Hilbink M, Wever PC, et al. Biomarkers and Molecular Analysis to Improve Bloodstream Infection Diagnostics in an Emergency Care Unit. *PLoS One*. 2014;9: e87315.
16. Bochud PY, Glauser MP, Calandra T, International Sepsis Forum. Antibiotics in sepsis. *Intensive Care Med*. 2001;27 Suppl 1: S33–48.
17. Surendar J, Indulekha K, Mohan V, Pradeepa R. Association of neutrophil-lymphocyte ratio with metabolic syndrome and its components in Asian Indians (CURES-143). *J Diabetes Complications*. 2016;30: 1525–1529.
18. Huang W-M, Cheng H-M, Huang C-J, Guo C-Y, Lu D-Y, Lee C-W, et al. Hemographic indices are associated with mortality in acute heart failure. *Sci Rep*. 2017;7: 17828.
19. Bozkurt B, Kribbs SB, Clubb FJ, Michael LH, Didenko VV, Hornsby PJ, et al. Pathophysiologically Relevant Concentrations of Tumor Necrosis Factor-Promote Progressive Left Ventricular Dysfunction and Remodeling in Rats. *Circulation*. 1998;97: 1382–1391.
20. Chandrashekhara S, Ahmad MM, Renuka P, Anupama KR, Renuka K. Characterization of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a measure of inflammation in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2017;20: 1457–1467.
21. Abaza NM, Abd El-Latif EM, Gheita TA. Clinical Significance of Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Patients With Granulomatosis With Polyangiitis. *Reumatología Clínica*. 2017.
22. Miñana G, Núñez J, Sanchis J, Bodí V, Núñez E, Llàcer A. CA125 and immunoinflammatory activity in acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2010;145: 547–548.
23. Núñez J, Rabinovich GA, Sandino J, Mainar L, Palau P, Santas E, et al. Prognostic value of the interaction between galectin-3 and antigen carbohydrate 125 in acute heart failure. *PLoS One*. 2015;10: e0122360.

24. Parrinello G, Torres D, Paterna S, di Pasquale P, Licata G. The pathophysiology of acute heart failure: The key role of fluid accumulation. *Am Heart J*. 2008;156: e19.
25. D'Aloia A, Faggiano P, Aurigemma G, Bontempi L, Ruggeri G, Metra M, et al. Serum levels of carbohydrate antigen 125 in patients with chronic heart failure: relation to clinical severity, hemodynamic and Doppler echocardiographic abnormalities, and short-term prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41: 1805–1811.
26. Folga A, Filipiak KJ, Mamcarz A, Obrebska-Tabaczka E, Opolski G. Simultaneous predictive value of NT-proBNP and CA-125 in patients newly diagnosed with advanced heart failure: preliminary results. *Arch Med Sci*. 2012;8: 637–643.
27. Boran ÖF, Yazar FM, Boran M, Urfalioğlu A, Bakacak Z, Yıldız M, et al. The Preseptic Period and Inflammatory Markers in the Prediction of the Course of Sepsis. *Med Sci Monit*. 2018;24: 3531–3539.
28. Han C, Zeng J, Lin R, Liu J, Qian W, Ding Z, et al. The utility of neutrophil to lymphocyte ratio and fluid sequestration as an early predictor of severe acute pancreatitis. *Sci Rep*. 2017;7.
29. Toktaş O, Aslan M. Mean platelet volume, red cell distribution width, neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in the diagnosis acute appendicitis. *Eastern Journal Of Medicine*. 2017;22: 5–9.
30. Velissaris D, Pantzaris N-D, Bountouris P, Gogos C. Correlation between neutrophil-to-lymphocyte ratio and severity scores in septic patients upon hospital admission. A series of 50 patients. *Rom J Intern Med*. 2018.
31. G Simpsonr Saundersj. The role of the neutrophil:lymphocyte ratio (NLR) and the CRP:albumin ratio (CAR) in predicting mortality following emergency laparotomy in the over 80 age group. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2017;
32. Hwang SY, Shin TG, Jo IJ, Jeon K, Suh GY, Lee TR, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in critically-ill septic patients. *Am J Emerg Med*. 2017;35: 234–239.
33. Wang S, Liu H, Wang Q, Cheng Z, Sun S, Zhang Y, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio Are Effective Predictors of Prognosis in Patients with Acute Mesenteric Arterial Embolism and Thrombosis. *Ann Vasc Surg*. 2018.
34. Fariñas MC, Ballesteros MA, Miñambres E, Saravia G. Sepsis y shock séptico. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2010;10: 3282–3292.
35. Van Engelen TSR, Wiersinga WJ, Scicluna BP, van der Poll T. Biomarkers in

Sepsis. *Crit Care Clin.* 2018;34: 139–152.

36. Reyes-Gálvez Jagracida-Mancilla Nienríquez-Santos D Carrillo-Esper. Índice neutrófilos-linfocitos como predictor de gravedad y mortalidad en pacientes con sepsis abdominal. *Med Int Méx* ;32(1):41-47. 2016.
37. Ackland GL, Minto G, Clark M, Whittle J, Stephens RCM, Owen T, et al. Autonomic regulation of systemic inflammation in humans: A multi-center, blinded observational cohort study. *Brain Behav Immun.* 2018;67: 47–53.
38. Yilmaz H, Cakmak M, Inan O, Darcin T, Akcay A. Can neutrophil– lymphocyte ratio be independent risk factor for predicting acute kidney injury in patients with severe sepsis? *Ren Fail.* 2015; 37(2):225–229.
39. Okashah AS, El-Sawy MM, Beshay BN & Abd El-Raouf A, 2014. —Ratio Of Neutrophil To Lymphocyte Counts As A Simple Marker For Sepsis And Severe Sepsis In Intensive Care Unitll. In *Research And Opinion In Anesthesia & Intensive Care*, Vol. 2, p: 1-7.
40. Lowsby, R., Gomes, C., Jarman, I. et al, Neutrophil to lymphocyte count ratio as an early indicator of blood stream infection in the emergency department. *Emerg Med J.* 2015;32:531–534.
41. Riche, F., Gayat, E., Barthelemy, R., Le Dorze, M., Mateo, J., Payen, D. Reversal of neutrophil-to-lymphocyte count ratio in early versus late death from septic shock. *Crit Care.* 2015;19:439.