



Universidad Nacional Autónoma de México



Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado e Investigación
Instituto Mexicano del Seguro Social
Delegación Sur de la Ciudad de México
UMAE Hospital de Especialidades C.M.N. Siglo XXI

**ANCHO DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA, VOLUMEN MEDIO PLAQUETARIO E
ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO COMO MARCADORES PRONÓSTICOS DE
MORTALIDAD EN PACIENTES CON NEUMONÍA NOSOCOMIAL DE UN HOSPITAL
DE TERCER NIVEL**

Tesis de Posgrado

Tesis que Presenta
Dr. Eduardo Martínez Vázquez

Para obtener el diploma en la especialidad de
Medicina Interna

Asesores:
Dra. Maura Estela Noyola García
Dr. Juan Carlos Anda Garay



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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Lunes, 22 de abril de 2019

Dr. MAURA ESTELA NOYOLA GARCIA

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **ANCHO DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA, VOLUMEN MEDIO PLAQUETARIO E ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO COMO MARCADORES PRONÓSTICOS DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON NEUMONÍA NOSOCOMIAL DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional

R-2019-3601-055

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas García

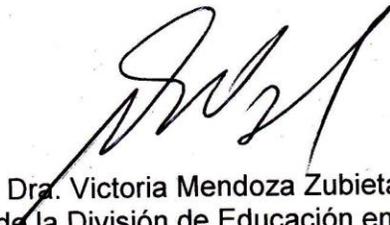
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

[Imprimir](#)

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Ancho de Distribución Eritrocitaria, Volumen Medio Plaquetario e Índice Neutrófilo/Linfocito como marcadores pronósticos de mortalidad en pacientes con Neumonía Nosocomial de un Hospital de Tercer Nivel



Dra. Victoria Mendoza Zubieta
Jefe de la División de Educación en Salud
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, IMSS



Dr. Juan Carlos Anda Garay
Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna
Tutor de Tesis
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, IMSS



Dra. Maura Estela Noyola
Tutor de Tesis
Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, IMSS

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a el Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" del Centro Médico Nacional Siglo XXI por ser mi casa durante estos años de formación como Médico Internista, a todos los médicos adscritos, residentes que contribuyeron con su conocimiento y apoyo para concluir este ciclo, y sobre todo a cada paciente atendido por permitirme aprender día tras día.

Agradezco a mis asesores de Tesis, a quienes admiro profunda y sinceramente, quienes son un gran ejemplo a seguir, por sus consejos, por su apoyo y por la asesoría para la realización de esta Tesis.

DEDICATORIA

*A mi familia por todo el amor que me dan a cada paso de mi vida, por ser mi mayor fuentes de alegría y mi mejor motivo. A Claudia por ser incondicional, por su apoyo y amor.
Los Amo.*

INDICE

APARTADO	PAGINA
RESUMEN	6
DATOS DE LA TESIS	7
INTRODUCCION	8-21
PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA	22
JUSTIFICACION	22
PREGUTA DE INVESTIGACION	23
OBJETIVO DE LA INVESTIGACION	24
OBJETIVO GENERAL	24
OBJETIVOS ESPECIFICOS	24
HIPOTESIS	24
HIPOTESIS AFIRMATIVA	24
HIPOTESIS DE NULIDAD	24
MATERIAL Y METODO	24
DISEÑO DEL ESTUDIO	25
UNIVERSO DE TRABAJO	25
TAMAÑO DE LA MUESTRA	25
CALCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA	25
CRITERIOS DE INCLUSION	25
CRITERIOS DE EXCLUSION	26
ANALISIS ESTADISTICO	26
VARIABLES DEL ESTUDIO	27
METODOLOGIA Y PROCEDIMIENTOS	28-29
IMPLICACIONES ETICAS	30
RECURSOS FINANCIEROS Y FACTIBILIDAD	30
RECURSOS HUMANOS	30
RECURSOS MATERIALES	30
RECURSOS ECONOMICOS	30
ANALISIS DE RESULTADOS	31-34
DISCUSION	35-37
CONCLUSIONES	38-39
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	40-43
ANEXOS	44-47

RESUMEN.

Introducción: La neumonía adquirida en el hospital (NN) es la infección más común en la unidad de cuidados intensivos (UCI). La NN sin ventilador se produce en pacientes ingresados en el hospital durante al menos 48 horas y la NAV (Neumonía Asociada a ventilador) se define como que ocurre más de 48 horas después del inicio de la ventilación mecánica. El ADE tiene un poder discriminativo moderado para la mortalidad en pacientes críticamente enfermos, lo que indica que ADE podría ser un biomarcador potencial para evaluar la gravedad de la NN. El Volumen Medio Plaquetario se sugiere como un índice de inflamación, actividad de la enfermedad y eficacia del tratamiento antiinflamatorio en trastornos inflamatorios crónicos, sin embargo, el efecto del VMP en la mortalidad sigue sin estar claro. Zahorec demostró una correlación entre la gravedad de la sepsis y el grado de neutrofilia y linfocitopenia. Propuso la relación de recuento de neutrófilos a linfocitos (NLCR), que es un parámetro fácilmente medible para expresar la gravedad de la lesión.

Objetivos: Determinar la asociación del Ancho de Distribución Eritrocitaria, Volumen Medio Plaquetario, e Índice Neutrófilo/Linfocito a Mortalidad en pacientes con Neumonía Nosocomial que ingresan al servicio de UCI de un hospital de tercer nivel.

Material y Método: Se trata de un estudio Retrolectivo, observacional, retrospectivo, longitudinal. Población del estudio: Pacientes con definición operacional de NN ingresados en el servicio de UCI del HECMNSXXI, del periodo de enero 2016 – marzo 2019, se recabará el ADE, VMP, e Índice N/L a su ingreso y a las 72 hrs, se analizarán las variables demográficas, y sus comorbilidades. Se recabará como desenlace primario mortalidad a los 7 días y como desenlace secundario mortalidad a los 28 días.

Implicaciones éticas: Este trabajo contó con la autorización del comité local de investigación, y se respetó las normas del Instituto Mexicano del Seguro Social, además de ajustarse a las normas de investigación internacional, a la Ley General de Salud y a la declaración de Helsinki.

Resultados: Durante el periodo de enero 2017 a marzo 2019, se recolectó datos de 126 pacientes atendidos en la UCI. Se presentaron 110 sobrevivientes y 10 defunciones a los 7 días y 88 sobrevivientes y 38 defunciones a los 30 días. Respecto al ADE la mediana de mortalidad a los 7 días fue de 14.9 y de 14.0 a los 30 días. La mediana de VPM es de 12.0 para mortalidad a los 7 días y de 11.9 para 30 días. La Mediana para el índice Neutrófilo/Linfocito es de 18.8 para mortalidad a 7 días y 10 para mortalidad a 30 días.

Conclusiones: En el presente estudio, observamos que el ADE de los no sobrevivientes fue superior a la de los sobrevivientes en choque séptico, y hubo una asociación gradual entre ADE y la mortalidad a los 28 días. El VMP resultó un útil predictor de pronóstico para mortalidad a los 30 días. Respecto al índice de Zahorec, resultó ser de mayor utilidad como predictor de mortalidad a 30 días, respecto a la mortalidad a 7 días.

DATOS DE LA TESIS

ALUMNO

Eduardo Martínez Vázquez

Residente de Medicina Interna

Matrícula IMSS: 98389736

Matrícula UNAM: 409084324

Correo electrónico: eduardomtqv55@gmail.com

Teléfono: 5531418920

Residente de Medicina Interna de UMAE Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

ASESORES

Dra. Maura Estela Noyola García.

Médico Internista. Maestra en Ciencias.

Adscrito al servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Teléfono: 5 4944 1132

Correo Electrónico: mnoyola.g@gmail.com

Dr. Juan Carlos Anda Garay

Médico Internista. Maestro en Ciencias.

Jefe de servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Teléfono: 56 27 69 09.

Correo Electrónico: juan.andag@imss.gob.mx

DATOS DE LA TESIS

Título: Ancho de Distribución Eritrocitaria, Volumen Medio Plaquetario e índice Neutrófilo/Linfocito como marcadores pronósticos de mortalidad en pacientes con Neumonía Nosocomial de un hospital de tercer nivel

Número de páginas: 47

Año: 2019

Número de registro: F-2019-3601-050

INTRODUCCIÓN.

Una infección asociada con la atención de la salud se define como una condición localizada o generalizada secundaria a la presencia de un agente infeccioso o su toxina, y que además no estaba presente al momento del ingreso hospitalario, que ocurrió 48 a 72 horas posterior al ingreso. Las infecciones asociadas con la atención de la salud son consecuencia directa de la atención integral a los pacientes hospitalizados, relacionadas con múltiples factores de riesgo; la adquisición de patógenos hospitalarios depende del huésped, el ambiente, y los patógenos.

La prevalencia de las infecciones asociadas con la atención de la salud en el mundo es variable, en países europeos se reportan cifras de 3 a 6%, mientras que en México hay reportes que van de 5 a 19%. Se debe tener en cuenta que las infecciones asociadas con la atención de la salud, no se distribuyen de manera homogénea en un hospital ya que en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), el riesgo de presentarlas es de 5 a 10 veces mayor en comparación con otras zonas del hospital, esto se debe a que los pacientes necesitan por lo general estancias hospitalarias prolongadas, y múltiples dispositivos médicos invasivos, incrementando con esto la morbilidad, la mortalidad y los costos médicos. Las infecciones intrahospitalarias se desarrollan en relación directa a la estancia hospitalaria. Considerando que la frecuencia de estas situaciones va entre en un 5 a 10% de pacientes hospitalizados es necesario conocer los agentes involucrados, las actuales medidas preventivas y los tratamientos hoy vigentes para el control de estas infecciones.^{1, 2, 3}

Las principales especies causantes son las bacterias y de estas las gramnegativas ocasionan entre 60 y 70% de las infecciones nosocomiales, mientras que las grampositivas de 20 a 25%. Sin embargo, las infecciones ocasionadas por este tipo de bacterias han aumentado. Dentro de la institución un estudio realizado en el IMSS los principales agentes causantes de infecciones nosocomiales fueron *E. coli*, *K pneumoniae*, *P aeruginosa*, siendo en estudios similares los microorganismos más frecuentes asociados a infecciones nosocomiales en México.⁴

La Neumonía Nosocomial (NN) es la segunda causa de infección adquirida en el hospital y la primera causa de mortalidad. En un estudio retrospectivo de casos y controles, Rello y colaboradores en 1998, analizaron 9080 pacientes en Estados Unidos, de los cuales 842 desarrollaron Neumonía Nosocomial, la cual se asoció a un aumento de los costos hospitalarios en promedio de 40 000 dólares por paciente.⁵

Los pacientes con NN que requirieron Manejo Avanzado de la Vía Aérea, tuvieron una mayor estancia en la UCI, en promedio 6.10 días adicionales y tuvieron un incremento en los costos hospitalarios totales en 10 019 dólares. El costo adicional de los pacientes con neumonía es de 14 606 dólares, lo cual se justifica por el uso antibióticos, y estudios microbiológicos. David Warren y colaboradores encontraron que los pacientes con Neumonía Asociada a Ventilador (NAV) tuvieron más días de ventilación mecánica y mayor estancia en UCI, el costo atribuible por episodio de NAV fue de 11 897 dólares, la estancia intrahospitalaria, los costos de farmacias, los costos de laboratorio, microbiológicos e imagenológicos, son los responsables del incremento de costos.

La incidencia más alta de NN se encuentra en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) donde se desarrolla esta infección entre el 8 y 27% de pacientes, con una tasa de infección de 29 episodios por cada 1000 días de Ventilación Mecánica. La NN junto con las bacteremias primarias presentan una elevada mortalidad, especialmente en la UCI. La mortalidad de la NN oscila entre el 20 al 50%, siendo mayor en pacientes quirúrgicos, en los ingresados en la UCI y en pacientes con enfermedad de base debilitante.⁶

NEUMONÍA NOSOCOMIAL

La neumonía nosocomial (NN) es la infección más común en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Esta infección abarca dos entidades diferentes: neumonía asociada con ventilación mecánica (neumonía asociada a ventilador o NAV) y neumonía grave desarrollada durante la estancia hospitalaria. La incidencia de VAP varía de 1.9 a 3.8 por 1000 días de ventilación mecánica en los Estados Unidos y supera los 18 por 1000 días de ventilación mecánica en Europa.⁷

La NN sin ventilador se produce en pacientes ingresados en el hospital durante al menos 48 horas y la NAV se define como que ocurre más de 48 horas después del inicio de la ventilación mecánica. Los datos exactos sobre su epidemiología están limitados por la falta de criterios diagnósticos estandarizados. En los EE. UU., la incidencia de HAP sin ventilador fue del 1,6%, lo que representa una tasa de 3,63 por 1000 pacientes / día.⁸ Si bien la definición de NAV no se altera al considerar el tiempo después del ingreso en el hospital y la incidencia sigue siendo la mencionada anteriormente.

Por definición, ni está presente ni se incuba en el ingreso hospitalario ni al inicio de la ventilación mecánica. La aparición de NN o NAV en relación con el ingreso hospitalario discrimina la neumonía temprana (<5 días) de la neumonía tardía (≥ 5 días). La NN confirmada microbiológicamente se definió como la identificación definitiva de un microorganismo aislado de muestras respiratorias o en hemocultivos en un paciente con sospecha de infección pulmonar.⁹

Los patógenos generalmente responsables de NN son *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. La infección es polimicrobiana en el 30% de los casos. En la neumonía temprana, los patógenos identificados con mayor frecuencia son *S. aureus* metilino susceptibles, *estreptococo pneumoniae* y *Haemophilus*.⁷

En la UCI, la NN se asocia con una tasa de mortalidad aproximada del 20%.¹⁰ Sin embargo, la mortalidad atribuible a NN se estima entre 5 y 13%. Los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de NN son la Intubación Endotraqueal, y la Ventilación Mecánica Invasiva. Los factores de riesgo prevenibles son la broncoaspiración la depresión del sensorio, el uso de antiácidos, y la presencia de Sonda Nasogástrica, en tanto que los factores de riesgo no prevenibles son la edad superior a 60 años, el EPOC, la alteración de la vía respiratoria superior, el APACHE II, las enfermedades neurológicas o la cirugía. Análisis multivariados han mostrado que los Factores de Riesgo de mayor peso para contraer una Neumonía Asociada a Ventilador por agentes multirresistentes son la Ventilación Mecánica (VM) prolongada (>4-7 días), y el uso previo de antibióticos.^{11, 12}

Los pacientes con NN (en especial, los pacientes con NAV) presentan riesgo de muerte entre 2 y 10 veces mayor que los pacientes sin NN. La mortalidad atribuible expresa la proporción bruta de la mortalidad debida a NN o NAV. Las tasas brutas de mortalidad para NN varían entre el 24-76%, este amplio margen refleja la disparidad de criterios diagnósticos y diferencias en la gravedad de las poblaciones. La NAV parece estar asociada a mayor mortalidad, lo que resulta menos evidente en pacientes muy graves.¹³

No es raro que el sistema hematológico se vea afectado por una inflamación en pacientes críticamente enfermos, los perfiles hematológicos incluidos el hematocrito, el recuento de glóbulos blancos y el recuento de plaquetas se utilizan en puntuaciones de predicción pronóstica ampliamente aceptadas, como la puntuación de la elevación secuencial de insuficiencia orgánica (SOFA), la puntuación de disfunción orgánica múltiple (MODS), y la puntuación de disfunción de órganos (LODS).

Dentro de los marcadores objetivos para determinar la gravedad de la NN se han estudiado marcadores tales como la Procalcitonina, la Proadrenomodulina, IL-6, PCR, VSG, niveles de sTREM-1 (Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1), los cuales pese a ser de muy alto valor pronóstico, no son accesibles y su costo representa una limitación para las unidades de atención a la salud, por tal motivo, se ha intentado determinar la utilidad de marcadores accesibles a los 3 niveles de atención, con la capacidad de determinar de forma objetiva la severidad e incluso predecir el pronóstico de los pacientes con el diagnóstico de sepsis, lo cual podría extrapolarse a pacientes con Neumonía Nosocomial.

EMPLEO DE PROCALCITONINA COMO MARCADOR PRONOSTICO DE SEPSIS

El biomarcador más comúnmente utilizado en el diagnóstico y tratamiento de la neumonía es la Procalcitonina (PCT), que es un péptido de 116 aminoácidos producido por el hígado como reactivo de fase aguda, así como por las células C de la tiroides y las células K del pulmón. La PCT se escinde luego en la hormona calcitonina, katacalcin y un fragmento N-terminal. Las citocinas proinflamatorias específicas de las bacterias (interleucina-1beta [IL-1 β], factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α], IL6), así como las toxinas microbianas (endotoxinas) estimulan la expresión del gen de la calcitonina no neuroendocrina y la

liberación de PCT del tejido parenquimatoso, como como el hígado. Por esta razón, el nivel de PCT circulante se eleva sin un aumento correspondiente en el nivel de calcitonina circulante durante esta respuesta inflamatoria. En contraste, las infecciones virales estimulan la liberación de interferón- γ , que junto con otras citoquinas regula a la baja esta vía. Por lo tanto, aunque la PCT puede tener algún aumento en la respuesta a la inflamación estéril o infección viral, es menos profunda que otros biomarcadores.¹⁴

Sin embargo, la PCT puede ser falsamente baja en algunas infecciones localizadas, como abscesos o empiema.¹⁵ Debido a que la escisión de PCT se produce antes de la liberación de calcitonina, los individuos sanos normalmente tienen un nivel de circulación muy bajo (<0.1 ng / mL).¹⁴ Se libera en la circulación dentro de las 6 a 12 horas de la infección, y la vida media es de aproximadamente 25 a 30 horas.

Los pacientes de la UCI a menudo sufren de sepsis, shock o insuficiencia multiorgánica, o pueden tener el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS, por sus siglas en inglés) por cirugía y/o trauma, todo lo cual puede aumentar el PCT sin la presencia de una infección bacteriana. Finalmente, puede existir un lapso de 24 a 48 horas entre el inicio de la infección bacteriana y el PCT máximo y, por lo tanto, en el momento del diagnóstico, puede haber un nivel bajo falso de PCT.¹⁶ Los niveles de PCT fueron útiles para diagnosticar infecciones bacterianas en receptores de trasplantes de órganos inmunodeprimidos, incluso en situaciones de rechazo agudo.¹⁷ Las elevaciones de PCT en el contexto de la infección no están influenciadas por el uso de corticoesteroides, inmunosupresores o leucopenia.¹⁸

La PCT es un biomarcador poderoso para el pronóstico de neumonía que otros marcadores bioquímicos más comunes. Un aumento de la PCT se relacionó significativamente con incremento en la severidad de la neumonía evaluado mediante el PSI. La PCR y el conteo de leucocitos no mostraron la misma relación. El valor pronóstico de la PCT puede ser incrementado marcadamente por mediciones seriadas. El riesgo relativo de mortalidad en la terapia intensiva fue de 1.8 para pacientes con enfermedad crítica, mostrando elevaciones de PCT en un día, aumentando a 2.8 en aquellos pacientes que continúan elevando PCT al tercer día. Los niveles persistentemente elevados de PCT están asociados con un peor resultado. En contraste, las disminuciones de niveles de PCT predicen mejores resultados.¹⁹

Jensen y cols,²⁰ encontraron en pacientes en UCI, un nivel alto máximo de PCT y un incremento en los valores de PCT por 1 día, fueron predictores independientes de mortalidad a los 90 días. Schuetz y cols,²¹ en un estudio multicéntrico a gran escala con pacientes con diagnóstico de NAC, el nivel de PCT a su ingreso tuvo un valor pronóstico moderado para la predecir mortalidad a los 30 días y no mejora significativamente el valor pronóstico de las escalas PSI y CURB-65 en un análisis de regresión logística. Sin embargo, el seguimiento de los niveles de PCT mostró mejor desempeño pronóstico.

Dentro del empleo de marcadores con utilidad diagnóstica y pronóstica en sepsis de foco pulmonar han surgido estudios sobre parámetros de la Biometría Hemática que puedan resultar útiles en determinar el pronóstico de pacientes con NN, centrando su atención en marcadores como lo son el Ancho de Distribución Eritrocitaria, el Volumen Medio Plaquetario.

ANCHO DE DISTRIBUCION ERITROCITARIA

El ancho de distribución de glóbulos rojos (ADE) es una medida de la variabilidad en el tamaño de los glóbulos rojos circulantes y forma parte del panel de hemograma completo (BH, biometría hemática). Se utiliza principalmente como una herramienta para el diagnóstico diferencial de la anemia y podría elevarse en cualquier condición donde los reticulocitos se liberan a la circulación. El mecanismo de ADE elevado en los pacientes con sepsis no se conoce, pero se ha sugerido que el proceso inflamatorio se asocia con una ADE elevada. Se ha informado que la ADE elevada se asocia con marcadores inflamatorios como la interleucina-6 y el factor de necrosis tumoral, y las citoquinas proinflamatorias, las cuales pueden suprimir la maduración de los glóbulos rojos y disminuir la vida media de los glóbulos rojos, lo que a su vez conlleva a un ADE elevado. El ancho de distribución de glóbulos rojos podría elevarse en cualquier condición en la que los glóbulos rojos se produzcan de forma ineficaz o cada vez más destructiva, lo que da como resultado la liberación de reticulocitos, y se han sugerido varios mecanismos posibles. La elevación de ADE en la sepsis puede estar asociada con la inflamación. Citocinas proinflamatorias tales como factor de necrosis

tumoral α , interleucina-6 e interleucina-1 β podría suprimir la maduración de los glóbulos rojos y disminuir la vida media de los glóbulos rojos.²²

La Eritropoyetina (EPO), es una hormona glicoproteína de 34,4 kD, es la principal reguladora de la eritropoyesis. Esta hormona se une al receptor de eritropoyetina en células progenitoras eritroides, iniciando varias cascadas de señalización, promoviendo la proliferación y la maduración de estas células progenitoras y previene su apoptosis. Los niveles de eritropoyetina aumentan exponencialmente como una función de la disminución de la concentración de hemoglobina.²³

El ancho de distribución de glóbulos rojos (ADE) se calcula como la desviación estándar del volumen de glóbulos rojos (RBC) dividido por el volumen corpuscular medio (VCM) y es una expresión cuantitativa de anisocitosis. ADE es un parámetro hematológico común y una parte del conteo sanguíneo completo estándar que se mide entre los pacientes hospitalizados. Se ha utilizado como un biomarcador pronóstico en la hipertensión, enfermedad coronaria, hipertensión pulmonar y lesión renal aguda. El ADE también está relacionado con la mortalidad por todas las causas en la población general e incluso se asocia de forma independiente con el estado nutricional.²⁴

Una respuesta disminuida a la producción de EPO, con una concentración baja de Hb, se observe en paciente con múltiples traumatismos, y pacientes después de intervención quirúrgica. Citocinas proinflamatorias liberadas por células inmunes competentes activadas en la inflamación provocado por trauma, cirugía o sepsis, parecen jugar un rol importante en embotar la respuesta de la EPO a la anemia, entre ellas IL-1, FNT-a, las cuales han sido asociadas en la supresión de EPO. IL-1 y lipopolisacáridos (LPS, endotoxina) también son capaces de suprimir la expresión del gen de la EPO renal en ratas in vivo.²⁵

26

Los Mecanismos responsables de problemas en la producción de EPO en enfermedades críticas es poco conocida, La proteína Heterodimérica, inducible por el factor de hipoxia 1 (HIF-1), es el principal factor en la transcripción de la expresión génica de la EPO, en respuesta a la hipoxia. HIF-1 es un miembro de las

Proteínas de dominio de homología PER-ARNT-SIM, las cuales se unen con el ADN en dominios llamados Elementos de Respuesta a la Hipoxia (HRE), en regiones promotoras de genes que responden a la hipoxia. La forma funcional de HIF-1 consiste en dos cadenas polipeptídicas: HIF-1, ARNT, cuya estabilidad está regulada postranscripcionalmente por el sistema ubiquitin-proteosoma.²⁷

Durante la eritropoyesis, los progenitores eritroides presentan una unidad de formación de estallido eritroide, y una unidad de formación de colonias eritroide. Las unidades de estallido eritroide, las unidades de colonias eritroides, así como los proeritroblastos y eritroblastos basófilos dependen de la EPO como factor de crecimiento para apoyar su proliferación, y diferenciación. Varias investigaciones han demostrado el efecto inhibitorio de la citoquina proinflamatoria INF alfa, en la formación de colonias eritroides, proliferación celular y diferenciación de Unidades de estallido Eritroide. Las citoquinas pluripotentes, FNT beta, Factor de Crecimiento Transformante e IL-1 inhiben el progenitor eritroide.²⁸

La inflamación afecta el metabolismo del hierro, promueve la apoptosis del RBC, reduce la producción de eritropoyetina y tiene un efecto mielosupresor. En un estudio previo, se informó que ADE tiene un poder discriminativo moderado para la mortalidad en pacientes críticamente enfermos, incluidos pacientes médicos y quirúrgicos, lo que indica que ADE podría ser un biomarcador potencial para evaluar la gravedad de la sepsis. El aumento de ADE desde los niveles basales durante los primeros tres días después de la admisión a la UCI se ha asociado con la mortalidad en la sepsis grave o el shock séptico.²⁴

Estudios previos informaron que un mayor ADE también se asoció con un peor resultado en la neumonía adquirida en la comunidad, bacteremia gramnegativa, sepsis grave y shock séptico y mortalidad por todas las causas en pacientes de la UCI. También hay una asociación entre ADE y citocinas proinflamatorias, factor de necrosis tumoral alfa, estrés oxidativo como especies reactivas de oxígeno y superóxido dismutasa. La respuesta inflamatoria altera la vida media de los glóbulos rojos, la eritropoyesis, los trastornos del metabolismo del hierro y aumenta la hemólisis, lo que da como resultado una hematopoyesis deteriorada y aumenta la heterogeneidad del tamaño de los RBC. Los niveles reducidos de antioxidantes

también están asociados con el aumento de los valores de ADE. Persistentemente mayor ADE también se encuentra en pacientes no sobrevivientes con sepsis durante la primera semana.²⁹

VOLUMEN MEDIO PLAQUETARIO

La forma de las plaquetas (PLT) cambia de discoide a esférica con pseudopodos durante la activación. El Ancho de Distribución Plaquetaria (ADP) refleja el promedio de las plaquetas. Las plaquetas jóvenes son más grandes que las plaquetas viejas. Las interacciones plaquetas neutrófilos y las interacciones plaquetas-endoteliales facilitan una variedad de instancias de activación inmune. El Volumen Medio Plaquetario (VMP) puede ser un predictor útil de pronóstico cuando el sistema de coagulación y las plaquetas aún están fuertemente activadas en la sepsis temprana, pero no cuando los factores de coagulación y las plaquetas se agotan en la sepsis tardía o grave.³⁰

La inflamación se presenta en el curso de la enfermedad crítica, independientemente de su causa, la activación y consumo de plaquetas, puede estar asociado a inflamación, disfunción endotelial y disfunción orgánica.³¹ El VMP se correlaciona con la función plaquetaria y la activación, ya sea medida como la síntesis de tromboxano de agregación, la liberación de trombomodulina beta, la función procoagulante o la expresión de moléculas de adhesión.³²

En condiciones inflamatorias y trombóticas se puede aumentar el tamaño de las plaquetas, el cual se detecta en el análisis de células de sangre de rutina mediante el Volumen Medio Plaquetario (VMP). Las plaquetas desempeñan un papel importante en la sepsis. Las plaquetas activadas, secretan componentes claves de la coagulación y cascada inflamatoria, ya que expresan una familia de receptores de señalización conocidos como receptores de tipo Toll (TRL), que reconocen una variedad de estructuras moleculares que se encuentran en las bacterias. El reconocimiento de estas moléculas conduce a la producción de citoquinas proinflamatorias.³³ Algunas investigaciones han encontrado asociación entre el ADE y el VMP en enfermedades como urticaria y bacteremia por Gram Negativos.³⁴

El volumen plaquetario medio se sugiere como un índice de inflamación, actividad de la enfermedad y eficacia del tratamiento antiinflamatorio en trastornos inflamatorios crónicos, sin embargo, el efecto del VMP en la mortalidad sigue sin estar claro. El aumento del volumen y el tamaño de las plaquetas refleja la existencia de un medio trombótico e inflamatorio, por lo tanto, se sugiere VMP como un posible marcador de la función plaquetaria y la activación.^{35,36} La interacción sofisticada de plaquetas con patógenos y células endoteliales puede culminar en sepsis, una grave cascada fisiopatológica caracterizada por reducción significativa de los recuentos plaquetarios, y disfunción plaquetaria.³⁷

Los marcadores de laboratorio pueden demostrar más firmemente que el ADP, es un reflejo de las condiciones proinflamatorias y protrombóticas, donde la trombopoyetina y numerosas citocinas inflamatorias como IL 1, IL 3, IL 6 y FNT alfa, regulan la trombopoyesis.³³ Las plaquetas más grandes que indican un mayor VMP son funcionalmente, metabólicamente y enzimáticamente más activas que las pequeñas, debido a que las plaquetas más grandes tienen más tromboxano A2 intracelular y mayores niveles de proteínas de superficie procoagulante, como la P-selectina, y la Glucoproteína IIIa, presentan una mayor potencia Trombótica.³⁸

En general los recuentos de plaquetas en pacientes con sepsis disminuyen notablemente durante los primeros 4 días de ingreso hospitalario, y la relación inversa entre el recuento de plaquetas y VMP se ha descrito en situaciones patológicas como la sepsis. Dastugue, informaron el aumento en el VMP, en pacientes con trombocitopenia relacionada con el shock, Van der Lelie y Von dem Borne, mostraron un VMP mayor en pacientes con sepsis que en pacientes con infección localizada y sugirieron que un aumento del VMP en pacientes con infección bacteriana podría indicar la aparición de septicemia.³⁹

En la fisiopatología de la sepsis las cascadas de coagulación no funcionan, muchas citocinas pro y antiinflamatorias se liberan de las células mononucleares y endoteliales, el trombo aparece en etapas posteriores, y la estimulación con plasminógeno y la activación de antitrombina III tienen lugar en el Sistema fibrinolítico. Aproximadamente el 40% de los pacientes con sepsis tienen un recuento de plaquetas inferior a 80, 000/mcl. La disminución de los recuentos de plaquetas es paralela a la gravedad de la infección. El

ADP es un indicador de la variación del tamaño de las plaquetas, los valores normales de ADP están entre 10-17.9%.⁴⁰

Los hallazgos del estudio de Guclu, indican que los mayores niveles de VPM superiores a 8 fl, tienen una sensibilidad moderada (53.47%) y buena especificidad (87.41%) para el diagnóstico de sepsis. Por lo tanto, el VPM se puede emplear como una prueba auxiliar en el diagnóstico de sepsis, ya que cuenta con un Valor Predictivo Positivo de 81.1%. Los pacientes con sepsis grave tienen un recuento plaquetario más bajo, un VPM y un ADP mayor en comparación con los pacientes con sepsis, Por otro lado, el recuento de leucocitos, el recuento de neutrófilos, y la PCR no son útiles en el diagnóstico diferencial de sepsis y sepsis grave. El umbral de ADP en la estimación de muerte fue del 18%, los pacientes sépticos que tienen más del 18% de ADP tienen mayor riesgo de muerte.⁴¹

Los índices plaquetarios utilizados comúnmente incluyen el recuento de plaquetas, el volumen medio plaquetario, el ancho de distribución de plaquetas y el nivel de plaquetas. Estos índices están relacionados con la gravedad de la enfermedad, y el pronóstico de los pacientes. Una reducción en el recuento de plaquetas es un factor de riesgo independiente para pacientes críticos en UCI.⁴²

En una investigación reciente, se informó que el VPM estaba aumentado sincrónicamente con IL-6, y la PCR, y el incremento se correlaciono con la gravedad de la sepsis. Además, el ADP y el VPM elevados se asociaron con un mayor riesgo de eventos adversos cardiovasculares intrahospitalarios en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST que se sometieron a una intervención coronaria percutánea primaria.⁴³

Pacientes con un conteo plaquetario anormalmente bajo, un valor de VPM anormalmente alto y un valor de ADP anormalmente alto tenían puntuaciones APACHE II y SOFA más altas que aquellos con índices normalmente de plaquetas, lo que indica que los pacientes con los índices de Plaquetarios anormalmente mencionados anteriormente tenían probabilidades de tener mayor gravedad de la enfermedad.

Los índices plaquetarios son un grupo de índices que se utilizan para medir el recuento de plaquetas y la morfología. En condiciones fisiológicas, la cantidad de PLT en sangre se puede mantener en un estado de equilibrio mediante regeneración y eliminación. Por lo tanto, el PLT o su morfología se mantienen relativamente constantes. En condiciones fisiopatológicas, cualquier factor que podría inhibir la regeneración PLT, aumentar su activación o acelerar su muerte una vez abrumadora la capacidad de autorregulación causará cambios tanto en el recuento PLT y la morfología y por lo tanto resulta en un cambio en los índices de PLT.⁴⁴

INDICE NEUTROFILO LINFOCITO COMO MARCADOR PRONOSTICO DE SEPSIS

Recientemente, se han investigado nuevas pruebas y marcadores que permiten una detección más rápida y menos costosa de bacteriemia y sepsis. Más allá de la Procalcitonina y la proteína C reactiva, que han servido de predictores útiles en la evaluación de pacientes con sepsis en la práctica diaria, se han investigado otros biomarcadores relacionados con el proceso de sepsis. El papel de la relación Neutrófilo/Linfocito (NLR) fue estudiado en la sepsis por Jilma et al., y encontraron niveles persistentemente altos de recuento de neutrófilos (300%) en pacientes con sepsis y concluyeron que la linfocitopenia persistente se asoció con un resultado pobre en la sepsis. Los niveles elevados de NLR también se han asociado con traumatismo, cirugía, pancreatitis, trastornos cardíacos y reumáticos.

Los neutrófilos polimorfonucleares son la primera defensa celular contra la infección y el tipo de célula clave del sistema inmunitario innato. La respuesta a la infección bacteriana implica el reclutamiento de neutrófilos y la extravasación en los tejidos infectados. Puede verse como un equilibrio entre la liberación de médula ósea y la migración tisular. Los linfocitos son poblaciones celulares heterogéneas con diferentes propiedades funcionales y fenotípicas implicadas en la inmunidad adaptativa. La linfopenia se ha propuesto como un indicador de mortalidad en la sepsis grave, principalmente debido a su activación de los procesos apoptóticos.⁴⁵

Zahorec demostró una correlación entre la gravedad del curso clínico y el grado de neutrofilia y linfocitopenia. Propuso la relación de recuento de neutrófilos a linfocitos (NLR), que es un parámetro fácilmente medible para expresar la gravedad de la lesión. En el contexto de las infecciones, se ha comprobado que el NLR predice la bacteriemia con más precisión que los parámetros de rutina.⁴⁶

Un estudio observacional de cohortes realizado por Liu et al. publicado en 2016, después de evaluar a 333 adultos con sepsis, concluyó que el aumento de los niveles de NLR se asoció de forma independiente con un pronóstico clínico desfavorable.⁴⁷ Los resultados del estudio realizado por Hwang en 2017, después de evaluar a 1395 pacientes con sepsis, revelaron que la NLR inicial medida en la admisión a la UCI se asoció de forma independiente con la mortalidad a los 28 días. Además, se puede usar un cambio en la NLR como un marcador de pronóstico valioso.⁴⁸

Se ha demostrado que las diferencias significativas entre los recuentos de neutrófilos y linfocitos y, en consecuencia, su proporción predicen la gravedad o el resultado en diferentes circunstancias patológicas, como estrés quirúrgico, inflamación sistémica y sepsis, bacteriemia, neumonía adquirida en la comunidad, eventos isquémicos y cáncer.

Aunque la apoptosis de linfocitos está bien descrita en el shock séptico, algunos autores han demostrado que la fase temprana de la sepsis humana se caracteriza por una combinación de apoptosis y la proliferación de células T. Una rápida recuperación de los linfocitos T totales, CD4 + y CD8 + podría indicar su intenso tráfico entre los tejidos y el sistema linfático durante la fase aguda de la enfermedad. Un aumento en la NLR desde el día 1 hasta el día 5, con un aumento en el recuento de neutrófilos y una disminución suave en el recuento de linfocitos, se asoció con muerte tardía. Curiosamente, en otros estudios, los investigadores han encontrado que la mortalidad tardía, a los 6 meses o 12 meses después de la cirugía abdominal de emergencia, se asoció con un recuento alto de neutrófilos persistente. El aumento de los neutrófilos podría indicar que el sitio de la infección no se ha erradicado y que todavía hay pus o absceso en la cavidad peritoneal u otro nido. Por lo tanto, la médula ósea continúa produciendo grandes cantidades de neutrófilos para combatir la infección. También sugerimos que los neutrófilos no se conviertan en

apoptóticos. A diferencia de los linfocitos, la apoptosis de neutrófilos es beneficiosa en la sepsis. La apoptosis de estas células inicia y facilita la resolución de la inflamación, la reparación de tejidos y el restablecimiento de la homeostasis. Los neutrófilos apoptóticos son eliminados por los macrófagos y hacen que los macrófagos cambien de un fenotipo proinflamatorio a un antiinflamatorio.^{49, 50, 51}

El Índice Neutrófilo/linfocito, guarda relación con el PSI en pacientes con Neumonía Adquirida en la Comunidad, lo cual indica el grado de severidad. Está reportado que algunas citocinas como IL-1, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, y el factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas, juegan un rol importante en el incremento del índice Neutrófilo/Linfocito. Algunas otras condiciones pueden ser evaluadas con este índice, tales como DM tipo 2, HAS, ERC, AR, e incluso Cáncer.⁵²

Un estudio observacional de cohortes realizado por Liu et al. publicado en 2016, después de evaluar a 333 adultos con sepsis, concluyó que el aumento de los niveles de NLR se asoció de forma independiente con un pronóstico clínico desfavorable. Los resultados del estudio realizado por Hwang en 2017, después de evaluar a 1395 pacientes con sepsis, revelaron que la NLR inicial medida en la admisión a la DE se asoció de forma independiente con la mortalidad a los 28 días. Además, se puede usar un cambio en la NLR como un marcador de pronóstico valioso.^{53, 54}

Se ha informado que la relación de neutrófilos/linfocitos (NLR) está relacionada con la mortalidad y el pronóstico en la NN, con un mejor perfil que la PCR. En comparación con el conteo absoluto de Leucocitos, la NLR reflejaría con mayor precisión el equilibrio entre las respuestas de neutrófilos y linfocitos y podría estar mejor asociada con la gravedad de la respuesta inflamatoria.^{55, 56}

PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA.

La Neumonía Nosocomial es un problema frecuente en las Unidades Hospitalarias, la cual se presenta con una incidencia entre 3 y 7 episodios por cada 1,000 admisiones hospitalarias. El riesgo de presentar NN se multiplica de forma global, por más de 20 veces en pacientes que están recibiendo ventilación mecánica. Se ha estimado que en la primera semana de ventilación mecánica la mortalidad diaria incrementa 3%. La NN impacta negativamente en estancia intrahospitalaria, y costos de la atención en la salud, incrementado la mortalidad hasta aún 30 a 50%. La Neumonía Nosocomial, confiere un estado de severidad, el cual amerita ser estimado de forma objetiva y precisa, motivo por lo cual existen marcadores bioquímicos, que nos permiten estimar la gravedad, sin embargo, estos marcadores como son Procalcitonina, IL-6, Proadrenomodulina, PCR, no se encuentran disponibles en todos los centros hospitalarios, tienen alto costo, y su valor pronóstico es equiparable a biomarcadores más accesibles. No obstante, hay otros marcadores fáciles y accesibles de determinar, que no han sido estudiados en poblaciones como la nuestra. Existe evidencia de la relación de marcadores derivados de la biometría hemática con el pronóstico y severidad de las infecciones nosocomiales, los cuales han sido aplicados principalmente en Neumonía Nosocomial, de tal forma que surgió nuestra pregunta de investigación: ¿Cuál es la asociación del Ancho de Distribución Eritrocitaria, Volumen Medio Plaquetario e Índice Neutrófilo/Linfocito con la mortalidad de pacientes con Neumonía Nosocomial?

JUSTIFICACION

Magnitud: Las infecciones nosocomiales constituyen uno de los mayores problemas de la asistencia médica hospitalaria, no sólo debido a su considerable morbilidad y mortalidad y al elevado costo económico, sino también al incremento en los años de vida ajustados a discapacidad (DALYS) en la población. Entre las complicaciones que surgen durante el ingreso hospitalario, las infecciones nosocomiales representan alrededor de 40%. En México, la prevalencia de las infecciones nosocomiales varía de 2 a 16% y en unidades de cuidados intensivos, incluso es de 27%. La mortalidad asociada con las infecciones nosocomiales es de 25.5%; asimismo, constituyen un indicador de la calidad de atención en los hospitales. De las infecciones nosocomiales, la neumonía nosocomial es la segunda infección más frecuente, después de la urinaria, y está asociada con aumento en la mortalidad de 20 a 50%. De acuerdo

con el Consenso Latinoamericano de Neumonía Nosocomial de 2013, esta afección es la segunda causa de infecciones nosocomiales y la primera causa de mortalidad atribuible con valor de 30% de los casos. Representa 5 a 10 casos por cada 1,000 ingresos hospitalarios. La neumonía asociada con ventilador es una forma más grave de neumonía nosocomial, con mortalidad cruda de 24 a 76% y con incremento del 1 a 10 veces del riesgo de muerte.

Vulnerabilidad: De entre los factores que se tiene conocimiento que influyen en la incidencia de la neumonía nosocomial, las enfermedades crónicas y los procedimientos invasivos se han asociado de manera muy marcada con una predisposición a la infección. La neumonía nosocomial es una afección fisiopatológica multifactorial. Aparece cuando los mecanismos de defensa pulmonar están debilitados o son rebasados, lo que permite a los microorganismos multiplicarse rápidamente.

Factibilidad: La predicción de resultados en pacientes con Neumonía Nosocomial puede facilitar intervenciones más agresivas, que proporcionen aumento en la sobrevida de los pacientes con sepsis, iniciando de forma oportuna medidas que mejoren la sobrevida, y disminuyan la mortalidad.

Trascendencia: Más allá de la Procalcitonina y la proteína C reactiva, que han servido de predictores útiles en la evaluación de pacientes con sepsis en la práctica diaria, se han investigado otros biomarcadores relacionados con el proceso de sepsis. Sin embargo, solo algunos de ellos se han aplicado en la práctica clínica, especialmente en el contexto de la evaluación de un paciente con sepsis. ADE, VMP, Índice N/L está disponible en laboratorios en todo el mundo; es lo suficientemente simple y rentable para ser usado como uno de los marcadores de pronóstico en pacientes críticamente enfermos. ADE, VMP y el Índice Neutrófilo/Linfocito como marcador pronóstico de severidad en pacientes con Choque séptico de origen pulmonar, resultan ser marcadores útiles, factibles, y con utilidad en Unidades Hospitalarias de primero, segundo y tercer nivel de atención, el cual es accesible a todo el personal.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la asociación del Ancho de Distribución Eritrocitaria, Volumen Medio Plaquetario e Índice Neutrófilo/Linfocito con la mortalidad de pacientes con Neumonía Nosocomial en pacientes de la UCI de un Hospital de Tercer Nivel?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la asociación del Ancho de Distribución Eritrocitaria, Volumen Medio Plaquetario, e Índice Neutrófilo/Linfocito a Mortalidad en pacientes con Neumonía Nosocomial que ingresan al servicio de UCI de un hospital de tercer nivel

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

Determinar los días de estancia intrahospitalaria de pacientes con NN y NAV.

Determinar los microorganismos detectados en cultivos de Lavado Bronquioalveolar (LBA) en pacientes con NN.

Establecer la severidad de por medio de índice SOFA y APACHE II de pacientes con neumonía Nosocomial.

HIPOTESIS

Hipótesis Afirmativa. El Ancho de Distribución Eritrocitaria, Volumen Medio Plaquetario, e Índice Neutrófilo/Linfocito predicen mortalidad en pacientes con Neumonía Nosocomial atendidos en la UCI de un hospital de tercer nivel.

Hipótesis Nula. El Ancho de Distribución Eritrocitaria, Volumen Medio Plaquetario, e Índice Neutrófilo/Linfocito no predicen mortalidad en pacientes con Neumonía Nosocomial atendidos en la UCI de un hospital de tercer.

METODOLOGÍA

DISEÑO DE ESTUDIO

Por el control de la maniobra por el investigador: Observacional

Por la obtención de la información: Retrolectivo

Por la medición del fenómeno en el tiempo: Longitudinal

Por la temporalidad del estudio: Retrospectivo

Diseño del Estudio: Cohorte Retrospectiva.

POBLACIÓN Y MUESTRA

Población Blanco: Derechohabientes IMSS, con edad comprendida entre 18-80 años de edad, entre el periodo de enero 2016-marzo 2019, que ingresaron o se encontraron en el servicio de UCI HE CMN SXXI, con el diagnóstico operacional de Neumonía Nosocomial.

Cálculo del tamaño de muestra.

Basado en el estudio de cohorte de Y. Hwang ⁴⁹ donde se establece el peso del índice de distribución Eritrocitaria sobre la mortalidad se utilizó la incidencia de mortalidad presentada por ADE menor y mayor de 14%. Basado en dicho dato y teniendo en cuenta un alfa de 0.05, beta de 0.20, potencia de 80%, se utilizó el programa Epi Info TM cuya cifra total de pacientes para llevar a cabo el objetivo fue de 126 pacientes

Lugar de realización del estudio:

Se llevó a cabo en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI con el apoyo del Archivo clínico para la búsqueda de expedientes clínicos de los pacientes que desarrollaron neumonía Nosocomial, con estancia en el servicio de UCI.

Criterios de inclusión y exclusión:

Inclusión:

Sujetos mayores de 18 años de edad con criterios de Neumonía Nosocomial, durante el periodo del 01 de enero del 2016 a marzo del 2019.

Cuantificación de neutrófilos y linfocitos en el ingreso en la UCI

Cuantificación de ADE y VMP en el momento de ingreso al a UCI

Procalcitonina dentro de las primeras 24 horas de su ingreso a la UCI

Derechohabientes al IMSS.

Criterios de exclusión

Pacientes con enfermedades inmunosupresoras que incluyen principalmente el cáncer y la infección por VIH

Pacientes que reciben terapia inmunosupresora (Esteroides, Azatioprina, Metotrexato, Ciclofosfamida, Ciclosporina, Tacrolimus).

Pacientes que cuenten con ERC, Enfermedad Hepática Crónica o Enfermedad Hematológica (Leucemia, Linfoma, Anemia Aplásica, Anemia Ferropénica, Anemia Megaloblástica, SMD, PTI) que pudiera modificar el resultado de la Biometría Hemática.

Sangrado reciente, dentro de los primeros 90 días, previo a su ingreso.

Mujeres Embarazadas, o en puerperio Mediato

Transfusión reciente < 3 meses.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para la caracterización de las variables demográficas se utilizó frecuencias y porcentajes, considerando que son variables cualitativas. Se estableció la normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk; con base al resultado se expresaron en medianas y rangos, ya que las variables presentaron libre distribución. Las variables de interés (índices y/o ratios) se expresaron como medidas de tendencia central y su correspondiente medida de dispersión, la comparación de ellas se realizó con X² o prueba exacta de Fisher de acuerdo con el valor esperado en tablas para las variables categóricas. Para el análisis de las variables cuantitativas en grupos independientes se utilizó prueba t-student o U-MannWitney de acuerdo con la distribución de las variables. Asimismo, dichas variables se dicotomizaron de acuerdo con los valores referentes vigentes para establecer mediante tablas 2X² el comportamiento en mortalidad, con el cálculo respectivo de X² y significancia. Con base al comportamiento se estableció de forma final un modelo de región logística múltiple para determinar el peso de las variables en estudio sobre la mortalidad.

VARIABLES DEPENDIENTES E INDEPENDIENTES

VARIABLE DEPENDIENTE					
NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDICIÓN
MORTALIDAD	Cuantitativa Nominal	Nominal	Cantidad de personas que mueren en un lugar y en un período de tiempo determinados en relación con el total de la población.	Nota de defunción consignada en el expediente.	%
VARIABLES INDEPENDIENTES					
NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDICIÓN
EDAD	Cuantitativa continua	Numérica	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el registro del paciente	Años
GÉNERO	Cualitativa nominal	Nominal	Taxón que agrupa a especies que comparten ciertos caracteres	Género consignado en el expediente de cada paciente	Masculino Femenino
COMORBILIDADES	Cualitativa nominal	Nominal	La presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario.	Enfermedades previas al cuadro actual consignadas en el expediente	
LEUCOCITOS	Cuantitativa continua	Numérica	Células sanguíneas originada en la médula ósea, ejecutora de la respuesta inmunitaria, interviniendo en la defensa del organismo contra (antígenos).	Leucocitos determinados en muestra de sangre.	10 ³ /μL
NEUTROFILOS	Cuantitativa continua	Numérica	Leucocitos de tipo granulocito. Miden de 9 a 12 μm, Se caracterizan por presentar un núcleo con cromatina compacta segmentada multilobulado	Neutrófilos determinados en muestra de sangre.	10 ³ /μL
LINFOCITOS	Cuantitativa continua	Numérica	Son los leucocitos de menor tamaño (entre 9 y 18 μm), y representan aproximadamente el 30 % (del 20 a 40 %) del total en la sangre periférica.	Linfocitos determinados en muestra de sangre.	10 ³ /μL
PLAQUETAS	Cuantitativa continua	Numérica	Fragmentos citoplasmáticos, irregulares, carentes de núcleo, derivados de la fragmentación de los megacariocitos, su principal es en relación con procesos de coagulación.	Plaquetas determinadas en muestra de sangre.	10 ³ /μL
INDICE NEUTROFILO/ LINFOCITO (ÍNDICE DE ZAHOREC)	Cuantitativa continua	Numérica	Recuento absoluto de neutrófilos dividido por el recuento de linfocitos, es un marcador efectivo de inflamación	División de Neutrófilos Totales entre Linfocitos Totales	
ANCHO DE DISTRIBUCION ERITROCITARIA	Cuantitativa continua	Numérica	Medida de la variación en el volumen de los glóbulos rojos	Valor determinado en muestra de sangre.	%
ANCHO DE DISTRIBUCION PLAQUETARIA	Cuantitativa continua	Numérica	Variabilidad del tamaño de las plaquetas, es decir la dispersión del tamaño de la plaqueta con respecto al volumen plaquetario medio (VPM)	Valor determinado en muestra de sangre.	%
PROCALCITONINA	Cuantitativa Continua	Numérica	Proteína de 116 aminoácidos precursora de la calcitonina, que se eleva en presencia de infecciones bacterianas principalmente.	Procalcitonina determinada en muestra de sangre	ng/ml
APACHE II	Cuantitativa Continua	Numérica	Sistema de clasificación de severidad o gravedad de enfermedades, uno de varios sistemas de puntuación usado en las Unidades de Cuidados Intensivos.	Sistema de puntuación calculado	

PROCEDIMIENTO

Se revisó el expediente electrónico, a todos los pacientes con el diagnóstico de Neumonía Nosocomial los cuales fueron ingresados a cargo del servicio de UCI del Hospital de Especialidades CMNSXXI, en el periodo comprendido de 01 de enero 2016 al 01 marzo 2019. Para cada paciente con Neumonía Nosocomial, se realizó un diagnóstico completo cumpliendo con la definición operacional: inflamación del parénquima pulmonar ocasionada por un proceso infeccioso, adquirido después de 48 hrs de su estancia hospitalaria, que no estaba en periodo de incubación a su ingreso y que puede manifestarse hasta 72 hrs después de su egreso, los cuales hayan sido ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos, y hayan sido captados por el servicio de Epidemiología, catalogados dentro del censo de infecciones nosocomiales.

Se realizó de acuerdo con la base de datos de infecciones nosocomiales, proporcionada por el servicio de Epidemiología la búsqueda de expedientes en el Archivo Clínico, y el Archivo Muerto, de todos los pacientes con los criterios de inclusión mencionados, de acuerdo con su número de seguridad social con el que se encontraban registrados, a cada paciente se le asignó un número de folio.

La captura de datos incluyó características demográficas, clínicas, factores de riesgo, días de estancia en UCI, días de Ventilación Mecánica Invasiva (solo si aplica), estudios de laboratorio, incluidos Biometría Hemática Completa, Bioquímica Sanguínea, Hemocultivos, Urocultivos, Cultivo de LBA (solo si se realizó), Radiografías de tórax, Proteína C Reactiva y Procalcitonina, los cuales fueron registrados en la hoja de captura de datos.

El hemograma completo se determinó utilizando el analizador de hematología SYSMEX XN 1000, para la determinación de Leucocitos (Linfocitos, Monocitos, Eosinófilos, Basófilos, Neutrófilos en conteo porcentual y absoluto) se emplea Citometría de Flujo utilizando un láser semiconductor, para la determinación de Eritrocitos y Plaquetas se emplea Método de detección de enfoque hidrodinámico y corriente directa (RBC, HCTO, Plaquetas, VCM, RDW-SD, RDW-CV, PCT, PDW, MPV, P-LCR), para la determinación de Hemoglobina se emplea el Método SLS. El ratio N/L se calculará como una proporción de recuentos de

neutrófilos y linfocitos circulantes. Los rangos normales para los leucocitos en nuestro laboratorio son 1.5-7.0 $10^3/\mu\text{L}$ para el recuento de neutrófilos y 1.0-3.7 $10^3/\mu\text{L}$ para el recuento de linfocitos. Los rangos normales para el ADE son 11.5-15% y para el VMP 9.2-13 fL. La muestra de sangre (2-3 cc) se recolectó en tubo de EDTA (Tapón Morado) para ser procesado en el equipo previamente mencionado.

Se analizó el resultado de los niveles séricos de Procalcitonina, para lo cual se empleó el analizador ROCHE Cobas 6000, Modulo 601 por el método de Inmunolectroquimioluminiscencia. La muestra se recolectó en Tubo con Tapón Rojo, el cual se centrifuga a 3500 rpm, durante 15 minutos, posteriormente se extrajo el suero, y se aplicó reactivo PCT, y se introduce al equipo mencionado. Los rangos normales para PCT en el laboratorio son <0.5 ng/dL.

Para evaluar la gravedad de la sepsis en la presentación, se calculó el puntaje validado de Fisiología aguda y Evaluación de salud crónica II (APACHE II) en todos los pacientes incluidos en el ingreso. Esta puntuación varía de 0 a 71, y las puntuaciones más altas indican una enfermedad más grave.

Se recabó una base de datos de los pacientes ingresados en UCI del HECMNSXXI en el periodo mencionado, con el diagnóstico de Neumonía Nosocomial, con ayuda de los censos del servicio de Epidemiología del periodo comprendido de Enero 2016 a Marzo 2019.

Los datos recabados, fueron registrados en la Plantilla de Recolección de Datos (Ver Anexo 2), los cuales se analizaron por separado. Se asignó número de folio a cada plantilla, manteniendo el anonimato del paciente. Se registraron los valores de ADE, VMP e Índice Neutrófilo/Linfocito a su ingreso, y a las 72 hrs, determinando el delta en los parámetros. Se revisó de forma minuciosa los reportes de cultivos que se realizaron.

El resultado primario del estudio se definió como muerte dentro de los 07 días posteriores al ingreso en la UCI, el resultado secundario se definió como muerte dentro de los 28 días posteriores al ingreso.

ASPECTOS ÉTICOS

Se trató de un estudio transversal descriptivo, en el que no se realizó ninguna intervención experimental. Según el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación con humanos, se clasificó este estudio de riesgo menor, dado que no se realizó ninguna intervención en las variables fisiológicas, psicológicas y/o sociales de los individuos que se incluyeron en el estudio. Se garantizó en todo momento la confidencialidad de la información obtenida de los expedientes clínicos.

Este trabajo contó con la autorización del comité local de investigación, y se respetó las normas del Instituto Mexicano del Seguro Social, además de ajustarse a las normas de investigación internacional, a la Ley General de Salud y a la declaración de Helsinki.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Recursos humanos: investigador, tutores de tesis.

Recursos materiales: expedientes, hojas para recolección de datos, bolígrafos, computadora, impresora.

Recursos financieros: no se requirió ningún tipo de financiamiento extra de los recursos con los que cuenta el hospital.

Factibilidad: El hospital cuenta con afluencia suficiente de pacientes con Neumonía Nosocomial para realizar el presente estudio.

RESULTADOS

Durante el periodo de enero 2017 a marzo 2019, se recolecto datos de 126 pacientes atendidos en la UCI, con el diagnóstico de Neumonía Nosocomial, pertenecientes en su mayoría a los servicios de Medicina Interna (41.2%), Neurocirugía (21.4%), Cirugía General (11.1%).

Características Clínicas:

De los 126 pacientes del estudio 51.5% fueron del género masculino, mientras que el 48.6% fueron del género femenino, con una mediana de edad de 51.9 ± 18.8 para sobrevivientes y 64.5 ± 14.9 para defunciones. Dentro de las principales comorbilidades que presentaban los pacientes del estudio encontramos HAS (37.3%), DM tipo 2 (46%), Cardiopatía (19.8%), Neumopatía (12.6%). La mediana para los días de estancia en UCI se encontró en 10.8 ± 4.6 en sobrevivientes y 11.7 ± 6 para defunciones. Del total de los pacientes 110 (87.3%) fueron Neumonía Asociada a Ventilación, de las cuales 74 pacientes (67.3%) sobrevivieron y 36 pacientes (32.7%) fueron defunciones. Respecto a la temporalidad de la Neumonía Nosocomial 83 pacientes (65.8%) se catalogaron como NN Tardía. La mediana para pacientes con VAP fue de 10.3 ± 6.5 para sobrevivientes y 14.2 ± 8.1 para defunciones. Del total de los pacientes 45 (35.7%) tuvieron antecedente de Cirugía durante su internamiento.

Características Microbiológicas y Tratamiento:

Un total de 29 pacientes (23.01%) de la muestra estudiada se sometió a un procedimiento quirúrgico. Dentro del protocolo de estudio diagnostico a 96 pacientes (76.1%) se les realizo Lavado Broncoalveolar aislando microorganismo en 87 pacientes (69.0%), en 9 pacientes (7.14%) no hubo desarrollo, y en 30 pacientes (23.8%) no se realizó cultivo. Dentro de los microorganismos aislados más frecuentes encontramos Gram Negativos (63.5%) dentro de los cuales los más frecuentes fueron Pseudomonas aeruginosa (n=27, 28.1%), Acinetobacter baumannii (n=23, 23.9%) el cual a su vez fue el microorganismo que se asoció a mayor mortalidad (n=17, 73.9%). Se aislaron en 7 pacientes (7.2%) Hongos, el cual se asoció a mortalidad en (n=4, 57.14%). Respecto al tratamiento antibiótico 66 pacientes (52.3%) recibieron terapia doble, 37 pacientes (29.3%) recibieron terapia triple.

Tabla 1. Características descriptivas de la población estudiada, al inicio de la Neumonía asociada al ventilador			
Variables	Sobrevivientes (n=88)	Muertos (n=38)	Significancia
Edad	51.9±18.8	64.5±14.9	0.001 ¹
Genero			
Hombres (n=65)	50	15	0.05 ²
Mujeres (n=61)	38	23	
Servicio de Procedencia			
Angiología (n=3)	0	3	0.041 ⁴
Neurocirugía (n=27)	15	12	
Neurología (n=11)	8	3	
Oftalmología (n=1)	1	0	
Otorrinolaringología (n=1)	0	1	
Urología (n=1)	1	0	
Cirugía de Cabeza y Cuello (n=3)	2	1	
Cirugía de Colon y Recto (n=2)	2	0	
Cirugía de Colon y Recto (n=2)	7	7	
Cirugía General (n=14)	4	0	
Cirugía Maxilofacial (n=4)	3	0	
Endocrinología (n=3)	3	0	
Gastroenterología (n=3)	1	0	
Hematología (n=1)	41	11	
Medicina Interna (n=52)			
Comorbilidad			
HAS (n=47)	31	16	0.29 ²
DM 2 (n=58)	36	22	0.59 ²
Cardiopatía (n=25)	12	13	0.06 ²
Neumopatía (n=16)	13	3	0.46 ²
Días de Estancia en UCI	10.8 ± 4.6	11.7 ± 6.0	0.14 ³
Días de Estancia Intrahospitalaria	29.4 ± 19.8	18.8 ± 11.3	0.79 ³
Neumonía Asociada a Ventilador (n=110)	74	36	0.082 ²
Temporalidad de Neumonía			
Temprana (n=43)	28	15	0.264 ²
Tardía (n=83)	60	23	
Días de Ventilación Mecánica	10.3 ± 6.5	14.2 ± 8.1	0.11 ³
Antecedente Quirúrgico (n=45)	26	19	0.024 ²
Datos clínicos (n=122)	85	37	0.65 ²
Datos radiológicos (n=124)	87	37	0.51 ²
APACHE II	9.8 ± 4.88	11.5 ± 6.4	0.42 ²
SOFA	11.3 ± 3.6	15.7 ± 7.3	0.00 ²

1 Prueba Estadística: U de Mann-Whitney. 2 Chi cuadrado. Estadístico Exacto de Fisher. 3 Prueba Estadística T-student. 4 Chi Cuadrado de Pearson. **HAS**: Hipertensión Arterial Sistémica. **DM2**: Diabetes Mellitus tipo 2. **UCI**: Unidad de Cuidados Intensivos. **APACHEII**: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II. **SOFA**: Sequential Organ Failure Assessment

Variables	Sobrevivientes (n=88)	Muertos (n=38)	Significancia
Antecedente de Tratamiento Antibiótico en los 90 días Previos (n=29)	19	10	0.359 ¹
Pacientes a quien se les realizo LBA (n=96)	60	36	0.000 ¹
Microorganismo aislado			0.007 ²
Sin Desarrollo (n=9)	8	1	
Gram Positivos (n=10)	5	5	
Gram Negativos (n=61)	38	23	
Enterobacterias (n=7)	5	2	
Hongos (n=7)	3	4	
Flora no Patógena (n=2)	1	1	
Sin Cultivo (n=30)	28	2	
Tratamiento Antibiótico para Neumonía Nosocomial			0.005 ²
Monoterapia (n=14)	12	2	
Terapia Doble (n=66)	53	13	
Terapia Triple (n=37)	20	17	
Terapia Cuádruple (n=1)	0	1	
Monoterapia/Antifúngico (n=3)	1	2	
Terapia Doble/Antifúngico (n=3)	2	1	
Terapia Triple/Antifúngico (n=2)	0	2	

1 Prueba Estadística Chi Cuadrado, estadístico Exacto de Fisher

2 Prueba Estadística Chi Cuadrado de Pearson

Relación de las variables citométricas de ingreso respecto al desenlace

Se presentaron 110 sobrevivientes y 10 defunciones a los 7 días, respecto a 88 sobrevivientes y 38 defunciones a los 30 días. Respecto al ADE la mediana de mortalidad a los 7 días fue de 14.9 y de 14.0 a los 30 días. La mediana de VPM es de 12.0 para mortalidad a los 7 días y de 11.9 para 30 días. La Mediana para el índice Neutrófilo/Linfocito es de 18.8 para mortalidad a 7 días y 10 para mortalidad a 30 días. El APACHE II se calculó de forma inicial teniendo una mediana de 8.5 para mortalidad a 7 días y 9.0 para mortalidad a 30 días. El SOFA score calculado de forma inicial tuvo una mediana de 17 para mortalidad a 7 días y de 16 para mortalidad a 30 días.

Variables	Sobrevivientes (n= 116)	Muertos (n= 10)	Significancia	Sobrevivientes (n=88)	Muertos (n=38)	Significancia
ADE	14 (12-23.9)	14.9 (12.8-16.3)	0.031 ¹	14 (12-23.9)	14 (12.8-19.5)	0.256 ¹
VPM	11 (8.4-14)	12 (9-14)	0.164 ¹	11- (8.7-13.4)	11.9 (8.4-14)	0.001 ¹
ZAHOREC	5.5 (1-58)	18.8 (13-30)	0.000 ¹	5 (1-58)	10 (1-30)	0.030 ¹
APACHE II	8.0 (2-35)	8.5 (6-19)	0.100 ¹	8 (2-26)	9 (5-35)	0.174 ¹
SOFA	12 (3-23)	17 (5-24)	0.001 ¹	11 (3-21)	16 (3-24)	0.001 ¹

1 Prueba Estadística. Chi Cuadrada de Pearson. **ADE**: Ancho de Distribución Eritrocitaria, **VPM**: Volumen Medio Plaquetario, **Zahorec**: Índice Neutrófilo/Linfocito. **APACHEII**: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II. **SOFA**: Sequential Organ Failure Assessment

Relación de las variables citométricas a las 72 horas respecto al desenlace

Respecto al ADE la mediana de mortalidad a los 7 días fue de 15.6 y de 15.6 a los 30 días. La mediana de VPM es de 11.8 para mortalidad a los 7 días y de 13.0 para 30 días. La Mediana para el índice Neutrófilo/Linfocito es de 14.7 para mortalidad a 7 días y 11.8 para mortalidad a 30 días.

Tabla 4. Relación de Variables Citométricas a las 72 horas con Mortalidad a 7 y 30 días

Variables	Sobrevivientes (n= 116)	Muertos (n= 10)	Significancia	Sobrevivientes (n=88)	Muertos (n=38)	Significancia
ADE	13.9 (12-20-.7)	15.6 (14.8-16)	0.018 ¹	13.5 (12-20.7)	15.6 (13.2-20)	0.000 ¹
VPM	11 (8.4-14)	11.8 (8.8-14)	0.000 ¹	10.4 (8.4-13.5)	13 (8.8-14)	0.000 ¹
ZAHOREC	5.5 (0.8-61.5)	14.7 (6.7-27)	0.132 ¹	3.9 (0.8-26.7)	11.8 (2-61.5)	0.229 ¹
APACHE II	8.0 (2-35)	8.5 (6-19)	0.100 ¹	8 (2-26)	9 (5-35)	0.174 ¹
SOFA	12 (3-23)	17 (5-24)	0.001 ¹	11 (3-21)	16 (3-24)	0.001 ¹

¹ Prueba Estadística. Chi Cuadrada de Pearson. **ADE:** Ancho de Distribución eritrocitaria, **VPM:** Volumen Medio Plaquetario, **Zahorec:** Índice Neutrófilo/Linfocito. **APACHEII:** Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II. **SOFA:** Sequential Organ Failure Assessment

Relación del Delta de las variables citométricas respecto al desenlace

Respecto al Δ ADE la mediana de mortalidad a los 7 días fue de -1.0 y de -0.75 a los 30 días. La mediana de Δ VPM es de 0.10 para mortalidad a los 7 días y de -0.25 para 30 días. La Mediana para el Δ Zahorec es de -5.8 para mortalidad a 7 días y -4.96 para mortalidad a 30 días.

Tabla 5. Relación de Deltas de Variables Citométricas con Mortalidad a 7 y 30 días

Variables	Sobrevivientes (n= 116)	Muertos (n= 10)	Significancia	Sobrevivientes (n=88)	Muertos (n=38)	Significancia
Delta ADE	0.1 (-29.0 a 4)	-1.0 (-2.8 a 1)	0.113 ¹	0.20 (1-6 a 4)	-0.75 (-29.0 a 2)	0.007 ¹
Delta VPM	0.00 (-3.9 a 3.0)	0.10 (-2 a 1.1)	0.354 ¹	0.00 (-3.0 a 3-0)	-0.25 (-3.9 a 1.8)	0.030 ¹
Delta ZAHOREC	-0.15 (-50.5 a 41.2)	-5.8 (-20 a 15.3)	0.208 ¹	0.49 (-12.4 a 41.2)	-4.96 (-50.5 a 16.3)	0.038 ¹

¹ Prueba Estadística. Chi Cuadrada de Pearson. **ADE:** Ancho de Distribución eritrocitaria, **VPM:** Volumen Medio Plaquetario, **Zahorec:** Índice Neutrófilo/Linfocito.

DISCUSIÓN

El Ancho de Distribución Eritrocitaria expresa la variación del tamaño de los glóbulos rojos (eritrocitos), e indirectamente resultado de utilidad como marcador de inflamación el cual es dependiente de citoquinas inflamatorias elevadas durante procesos infecciosos. El ADE tuvo una correlación positiva significativa con la mortalidad. Un Ancho de Distribución Eritrocitaria al momento del diagnóstico de NN mayor 14.9 se correlaciono con Mortalidad a 7 días con una $p=0.031$ (IC 95%, $p<0.05$), sin embargo pierde su valor predictivo con mortalidad a los 30 días con una $p=0.256$ (IC 95%, $p<0.05$); por otra parte, el ADE obtenido a las 72 hrs tuvo correlación con Mortalidad a 7 días con una $p=0.018$, y una correlación con Mortalidad a 30 días con una $p=0.000$, (IC95%, $p<0.05$), lo que indica que la toma a las 72 hrs tiene mejor valor pronóstico para Mortalidad a 7 y 30 días. Con relación al estudio de Heidi S, et. al, **(24)**, los pacientes que resultaron en desenlace primario (Defunción a los 7 días) presentaron un ADE > 14.5%, lo que correlaciona con el estudio de Lee JH **(30)**, quien documento que los pacientes con un ADE más alto tenían una mayor probabilidad de mortalidad a los 7 días, en el análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox, los pacientes con categorías más altas de ADE presentaron un aumento de la mortalidad antes y después del ajuste para las escalas de gravedad, por tanto podemos afirmar que la toma seriada de ADE es un mejor marcador pronóstico de mortalidad que la toma aislada, y la toma a las 72 hrs de iniciado el cuadro infeccioso tiene una $p=0.00$ (IC 95%, $p<0.05$) para pronóstico de mortalidad a 7 y 30 días, por tanto resulta más útil que la toma inicial.

Respecto al Volumen medio plaquetario inicial el valor predictivo para Mortalidad a los 7 días no es significativo, sin embargo presento una $p=0.001$, para mortalidad a 30 días (IC 95%, $p<0.05$), lo que indica que es mejor marcador inicial para predicción de mortalidad a 30 días comparado con el ADE. Yasar K **(33)** comenta que un VMP alto inicial podría ser útil como marcador pronóstico de mortalidad, lo cual lo justifica documentando que el VMP en la muestra que estudio fue progresivamente más elevado a las 48 hrs y a las 72 hrs, lo que demuestra que la toma seriada de VMP podría servir como marcador pronostico, más que la toma aislada, lo cual coincide con nuestra muestra en donde el valor inicial para el desenlace a 7 días fue de 12 ($p=0.164$) y 11.9 ($p=0.001$) de forma inicial para mortalidad a 7 y 30 días con respectivamente (IC 95%, $p <0.05$), comparado con 11.8 ($p=0.000$) y 13 ($p=0.000$) a las 72 hrs para

mortalidad a 7 y 30 días respectivamente (IC 95% , $p>0.05$), lo que comprueba que la toma seriada de VMP tiene una capacidad pronóstica mayor que la toma aislada, sin embargo a diferencia de Yasar, nuestro estudio carece de la toma a los 7 días, y por tanto la toma inicial de VMP como predictor de Mortalidad a los 7 días, carece de valor estadístico, más no la toma a las 72 horas.

El índice de Zahorec calculado de forma inicial fue significativamente útil como marcador de mortalidad a 7 o 30 días, presentando en ambos caso $p<0.05$ ($p=0.000$ vs $p=0.030$ respectivamente), por otra parte el índice de Zahorec calculado a las 72 hrs no tuvo una significancia útil como marcador pronóstico de mortalidad en ambos casos con $p>0.05$ ($p=0.132$ vs $p=0.229$, respectivamente). Liu X et. al, **(49)** comenta que el RN/L (Índice Neutrófilo/Linfocito) pudo estratificar con precisión a los pacientes en términos de mortalidad a corto plazo. Estos hallazgos se mantuvieron sólidos después de ajustar varias covariables potenciales, lo que sugiere que el aumento de la RN/L se asoció de forma independiente con un resultado desfavorable en pacientes con sepsis. Con base al estudio de Riché **(53)** el RN/L tiene una fuerza que se deriva de valores de laboratorio extremadamente comunes. El RN/L inicial, podría usarse para identificar a los pacientes con alto riesgo de resultados pobres.

Estos valores también pueden proporcionar información útil sobre la respuesta terapéutica inicial y la ayuda para evaluar las respuestas inmunitarias del huésped. Dentro de su estudio comparo el RN/L con marcadores de inflamación como lo son Procalcitonina e Interleucina-6 considerado que es equiparable como marcador pronóstico de sepsis, sin embargo, nuestro estudio carece de la determinación de dichos marcadores, por lo que no podemos aseverar comparativamente la utilidad del RN/L comparado con Procalcitonina, el cual es el biomarcador disponible en nuestra unidad.

Respecto a los Scores calculados de forma inicial el SOFA score presento un valor predictivo de mortalidad significativo para Mortalidad a 7 y 30 días con una $p=0.001$ (IC 95%, $p<0.05$), comparado con respecto al APACHE II el cual en ambos caso presento una $p>0.05$, por lo que no resulta de utilidad en este muestra como marcador pronóstico de mortalidad a 7 y 30 días. La evaluación secuencial de la disfunción del órgano (SOFA) durante los primeros días de ingreso en la UCI es un buen indicador de pronóstico. Tanto la media

como la puntuación más alta de SOFA son predictores particularmente útiles del resultado. Independientemente de la puntuación inicial, un aumento en la puntuación SOFA durante las primeras 48 horas en la UCI predice una tasa de mortalidad de al menos el 50%. La predicción de resultados es importante tanto en el manejo clínico como en la unidad de cuidados intensivos (UCI). La predicción de resultados también puede ser útil para proporcionar información sobre los resultados probables de los pacientes para familiares de pacientes críticamente enfermos y potencialmente para la toma de decisiones terapéuticas y la asignación de recursos de guía. Nuestro estudio carece del cálculo seriado de SOFA, sin embargo la puntuación inicial es útil en la detección de pacientes con mal pronóstico a los 7 y a los 30 días, por lo que debe de ser un score que debe de ser calculado en todos los pacientes con Neumonía Nosocomial.

Respecto a los Delta de las variables empleadas el Delta ADE tuvo una significancia de 0.113, el Delta VPM tuvo una significancia de 0.354, el Delta Zahorec tuvo una significancia de 0.208 para mortalidad a 7 días (IC 95%, $p < 0.05$), comparado con el Delta ADE con significancia de 0.007, Delta VPM con significancia de 0.030 y el Delta Zahorec con significancia de 0.038 para mortalidad a 30 días (IC95%, $p < 0.05$), lo que indica que la toma seria de ADE, VPM, RN/L resulta de mayor utilidad como marcador pronostico que la toma aislada para mortalidad a 30 días, sin embargo con muy pobre valor predictivo de Mortalidad a 7 días. De los tres Deltas realizados en el estudio el Delta ADE es el que tiene mejor valor predictivo de mortalidad ($p = 0.007$) comparado con el Delta VPM, Delta Zahorec, lo que concuerda con los estudios de Wang **(25)** quien demostró que el ADE tomado de forma seriada a las 72 horas, fue un predictor independiente de la mortalidad hospitalaria en pacientes con sepsis, por lo que el ADE podría ser un parámetro potencial utilizado junto con las reglas de predicción clínica.

CONCLUSIONES

La sepsis es un problema de salud pública que debe ser intervenido con estrategias oportunas para disminuir el porcentaje de mortalidad. La búsqueda de nuevos biomarcadores para evaluar la severidad de la enfermedad y predecir el pronóstico de los pacientes es un desafío importante que proporciona una nueva idea para enfrentar la sepsis. El empleo de los biomarcadores moleculares tiene su fundamento en el hecho que cada paciente tiene su propio acervo genético con distinto grado de respuesta a las enfermedades, por lo que constituye un papel importante en la determinación de la susceptibilidad para el resultado de enfermedades tan complejas como la sepsis. La capacidad de proporcionar un pronóstico basado en un marcador disponible de forma rutinaria en una Biometría Hemática sería muy valiosa para evaluar la gravedad de la enfermedad.

La morbilidad notificada de sepsis aumenta constantemente, y la sepsis grave y el shock séptico siguen siendo una de las principales causas de muerte en todo el mundo. Si bien la mortalidad ha disminuido en los últimos años, todavía son comunes la falta de concienciación, la identificación tardía y el manejo inadecuado. Los estudios han encontrado que uno de los principios fundamentales para el tratamiento adecuado de la sepsis es la detección temprana y precisa de los pacientes con alto riesgo de muerte. Esto generalmente depende de la aplicación de los sistemas de puntuación.

En el presente estudio, observamos que el ADE de los no sobrevivientes fue superior a la de los sobrevivientes en choque séptico, y hubo una asociación gradual entre ADE y la mortalidad a los 28 días. El VMP está disponible en laboratorios de todo el mundo; es lo suficientemente simple y rentable como para ser usado como uno de los marcadores de pronóstico en pacientes críticamente enfermos. Nuestro estudio mostró que el potencial pronóstico de la tendencia de VMP es mejor en grupos menos graves que en grupos más graves. El VMP puede ser un útil predictor de pronóstico cuando el sistema de coagulación y las plaquetas aún están fuertemente activadas en la sepsis temprana, pero no cuando los factores de coagulación y las plaquetas se agotan en la sepsis tardía o grave. Respecto al índice de Zahorec, resultó ser de mayor utilidad como predictor de mortalidad a 30 días.

Aunque varios biomarcadores clínicos están ampliamente explorados, solo unos pocos se han aplicado actualmente en la práctica clínica. Por lo tanto, el empleo de marcadores útiles y rentables sencillos de obtener a través de una Biometría Hemática, que sean útiles como predictores de mortalidad en pacientes con choque séptico, representa una herramienta a la mano de los clínicos, la cual debe de ser aplicada ante la ausencia de marcadores con mayor especificidad como lo son Procalcitonina, Interleucina-6, los cuales no son accesibles a todos los niveles de atención.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Custovic A, Smajlovic J, et al. Epidemiological Monitoring of Nosocomial Infections Caused by *Acinetobacter Baumannii*. *Med Arch* 2014; 68(6): 402-406
2. Navarro-Alvarez, Hurtado-Montalvo et al. Infecciones Nosocomiales: experiencias de un año en un hospital mexicano de segundo nivel. *ENF INF MICROBIOL* 2009; 29(2): 59-65
3. Baños-Zamora M, Somonte-Zamora DE, et al. Infeccion Nosocomianl. Un importante problema de salud a nivel mundial. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab* 2015; 62(1): 33-39
4. Arias Flores, et al. Los microorganismos causantes de infecciones nosocomiales en el Instituto Mexicano del Seguro Social. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2016; 54(1) 20-24
5. Rello J. Epidemiology and outcomes of Ventilator-associated pneumonia among intensive care unit patients in suburban medical center. *Crit Care Med* 2003; 31(5): 1312-1317
6. Craven DE, et al. Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am Rev Respir*, 2016; 133(16): 792-796
7. Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016; 12(3): 45-49
8. Giuliano KK, Baker D, Quinn B. The epidemiology of non-ventilator hospital acquired pneumonia in the United States. *Am J Infect Control* 2017; 33(8): 56-63
9. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, Bergmans DC, Camus C, Bauer TT, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a metaanalysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis* 2013; 13(8): 665–671
10. Niederman MS. Hospital-acquired pneumonia, health care-associated pneumonia, ventilator-associated pneumonia, and ventilator-associated tracheobronchitis: definitions and challenges in trial design. *Clin Infect Dis* 2010; 51(1): 12–7
11. Talon D, Mulin B, et al. Risk and routes for ventilator-associated pneumonia with *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008; 57(8): 978-84
12. Bergmans D. et al, Clinical spectrum of Ventilator-associated pneumonia caused by methicillin-sensitive *S. aureus*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2207; 15(2): 437-445
13. Baker AM, et al. Pneumonia in intubated trauma patients. Microbiology and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 1(3): 343-352
14. Brechot N., Hekimian G., Chastre J., et al: Procalcitonin para guiar la terapia con antibióticos en la UCI. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 46: S19-S24
15. Christ-Crain M., Schuetz P. y Muller B: Biomarcadores en el tratamiento de la neumonía. *Experto Rev Respir Med* 2008; 2: 565-572
16. Brechot N., Hekimian G., Chastre J., et al: Procalcitonin para guiar la terapia con antibióticos en la UCI. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 46: S19-S24

17. Delevaux I., Andre M., Colombier M. y otros: ¿Puede la medición de la procalcitonina ayudar a diferenciar entre la infección bacteriana y otros tipos de procesos inflamatorios? *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 337-340
18. Staehler M., Hammer C., Meiser B., et al: Diagnóstico diferencial del rechazo agudo y la infección con procalcitonina y citoquinas. *Langenbecks Arch Chir* 1997; 1: 205-209
19. Luyt CE, Guerin V, Combes A, Trouillet JL, Aved SB, Bernard M, et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(1): 48-53
20. Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Steffensen P, Tvede M. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med*. 2006; 34(10): 2596-2602
21. Schuetz P, Koller M, Christ-Crain M, Steyerberg E, Stolz D, Müller C, et al. Predicting mortality with pneumonia severity scores: importance of model recalibration to local settings. *Epidemiol Infect*. 2008; 136(12): 1628-1637
22. Al Nawas B. y Shah PM: Procalcitonina en pacientes con y sin inmunosupresión y sepsis. *Infección* 1996; 24: 434-436
23. Marion S. Mitchell P, Red blood cell physiology in critical illness, *Crit Care Med* 2003; 31(12): 234-245
24. Heidi S. Bazick, MD; Domingo Chang, MD, Red cell distribution width and all-cause mortality in critically, *Crit Care Med* 2011; 39(8): 89-94
25. Wang A-Y, et al, Red blood cell distribution width is associated with mortality in elderly patients with sepsis, *American Journal of Emergency Medicine* 2017; 13(8): 345-352
26. Frede S, Fandrey J, Pagel H, et al: Erythropoietin gene expression is suppressed after lipopolysaccharide or interleukin-1 beta injections in rats. *Am J Physiol* 1997; 273(12): 1067-1071
27. Hobisch-Hagen P, Wiedermann F, Mayr A, et al: Blunted erythropoietic response to anemia in multiply traumatized patients. *Crit Care Med* 2001; 29: 743–747
28. Salceda S, Caro J: Hypoxia-inducible factor 1alpha (HIF-1alpha) protein is rapidly degraded by the ubiquitin-proteasome system under normoxic conditions: Its stabilization by hypoxia depends on redox-induced changes. *J Biol Chem* 1997; 272: 22642–22647
29. Dybedal I, Jacobsen SE: Transforming growth factor beta (TGF-beta), a potent inhibitor of erythropoiesis: Neutralizing TGFbeta antibodies show erythropoietin as a potent stimulator of murine burst-forming unit erythroid colony formation in the absence of a burst-promoting activity. *Blood* 1995; 86: 949–957
30. Lee JH, Chung HJ, Kim K, Jo YH, Rhee JE, Kim YJ, et al. Red cell distribution width as a prognostic marker in patients with community-acquired pneumonia. *Am J Emerg Med* 2013; 31: 72–79
31. Zampieri F. G., Ranzani O. T., Sabatoski V.; et al. An increase in mean platelet volume after admission is associated with higher mortality in critically ill patients, *Annals of Intensive Care*. 2014; 4(20): 34-45
32. Kellum JA, Decker JM, The immune system: relation to sepsis and multiple organ failure. *ACCN Clin Issues*. 2016; 7(3): 339-350

33. Yasar K., Yalcin O. et al. Mean Platelet Volumen in Intensive Care Unit (UCI) Patients: Is it a useful parameter in assessing prediction for mortality?, *Journal of Medicine* 2010; 1(3): 45-56
34. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean Platelet volumen: a link between thrombosis and inflammation? *Clurr Pharm Des* 2011; 17(1): 47-58
35. Kasperska-Zajac A, Grzanka A, Jarzab J, Misiólek M, Wyszyńska-Chłap M, Kasperski J and Machura E: The association between platelet count and acute phase response in chronic spontaneous urticaria. *Biomed Res Int* 2014; 65(9): 245-252
36. Ku NS, Kim HW, Oh HJ, Kim YC, Kim MH, Song JE, Oh DH, Ahn JY, Kim SB, Jeong SJ, et al: Red blood cell distribution width is an independent predictor of mortality in patients with gram-negative bacteremia. *Shock* 2012; 38: 123-127
37. Celik A, Aydin N, Ozcirpici B, Saricicek E, Sezen H, Okumus M, Bozkurt S and Kilinc M: Elevated red blood cell distribution width and inflammation in printing workers. *Med Sci Monit* 2013; 19: 1001-1005
38. Leader A, Pareg D, Lishner M. Are platelet volume indices of clinical use? A multidisciplinary review. *Ann Med.* 2012; 44: 805-816
39. Colkesen Y, Muderrisoglu H. The roke of mean platelet columene in predicting thrombotic events. *Clin Chem Lab Med.* 2012; 50: 631-634
40. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean Platelet volumen: a link between thrombosis and inflammation? *Clurr Pharm Des* 2011; 17 (1): 47-58
41. Kim C.H., Kim S. J., Lee M.J, et al., An increase in Mean Platelet Volume from Baseline Is Associated with Mortality in Patients with severe Sepsis or Septic Shock, *PLoS ONE.* 2015; 10: 15-12
42. Farias MG, Schunck EG, Dal Bo S, de Castro SM. Definition of reference reanges for the platelet distribution width; a local need, *Clin Chem Lab Med.* 2010; 48: 255-25
43. Guclu E. Durmaz Y, Effect of severe sepsis on platelet count and their índices. *Afr Health Sci* 2013; 13 (2): 333-338
44. Sezgi C, Taylan M, Kaya H, Selimoglu Sen H, Abakay O, Demir M, et al. Alterations in platelet count and mean platelet volume as predictors of patient outcome in the respiratory intensive care unit. *Clin Respir J.* 2014; 34(2): 78-83
45. Rechcinski T, Jasinska A, Forys J, Krzeminska-Pakula M, Wierzbowska-Drabik K, Plewka M, et al. Prognostic value of platelet indices after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Cardiol J.* 2013; 20: 491–498
46. Sheng Z, Yun Liang C, et al. Use of Platelet Indices for Determining Illness Severity and Predicting Prognosis in Critically Ill Patients, *Chin Med J* 2015; 128(15): 2012-2018
47. Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2013; 13(3):159–175
48. 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(1): 5–14

49. Liu X, Shen Y, Wang H, Ge Q, Fei A, Pan S.. Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Sepsis: A Prospective Observational Study. *Mediators Inflamm.* 2016; 81(4): 12-16
50. Wang 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
51. Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell.* 2010; 140(6): 871–82
52. Bratton DL, Henson PM. Neutrophils clearance: when the party is over, clean-up begins. *Trends Immunol.* 2011; 32(8): 350–357
53. Riché et al. Reversal of neutrophil-to-lymphocyte count ratio in early versus late death from septic shock. *Critical Care* 2015; 19(3): 439-442
54. Yukai H., Aihua L. et al. Diagnostic value of blood parameters for community-acquired pneumonia, *International Immunopharmacology* 2018; 68(3): 10–15
55. Pantzaris ND, Platanaki C, Neutrophil-to-lymphocyte Ratio Relation to Sepsis Severity Scores and Inflammatory Biomarkers in Patients with Community-acquired Pneumonia: A Case Series. *J Transl Int Med.* 2018; 6(1): 43-46



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI. UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN
(ANEXO 1)**



Ciudad de México a _____ de _____ del 2019

Se le realiza la invitación para participar en el protocolo de investigación titulado: Ancho de Distribución Eritrocitaria, Volumen Plaquetario Medio e Índice Neutrófilo/Linfocito como marcadores pronósticos de mortalidad en pacientes con diagnóstico de Neumonía Nosocomial de un Hospital de Tercer Nivel

Propósito del estudio: Lo (a) estamos invitando a participar en un estudio de investigación que se llevara a cabo en el servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. El estudio tiene como propósito determinar si un estudio de sangre inicial (Biometría Hemática) ofrece información temprana para normar la conducta diagnóstica en pacientes con diagnóstico de Neumonía Nosocomial atendidos por el servicio de UCI del Hospital de especialidades de Centro Médico Nacional.

Justificación y objetivo del estudio: La neumonía nosocomial es una afección fisiopatológica multifactorial. Aparece cuando los mecanismos de defensa pulmonar están debilitados o son rebasados, lo que permite a los microorganismos multiplicarse rápidamente. La predicción de resultados en pacientes con Neumonía Nosocomial puede facilitar intervenciones más agresivas, que proporcionen aumento en la sobrevida de los pacientes con sepsis, iniciando de forma oportuna medidas que mejoren la sobrevida, y disminuyan la mortalidad. Por lo tanto, el presente estudio pretende determinar si el Ancho de Distribución Eritrocitaria, Volumen Medio Plaquetario e Índice Neutrófilo/Linfocito versus los niveles séricos de Procalcitonina se asocian a Mortalidad en pacientes con Neumonía Nosocomial que ingresan al servicio de UCI de un hospital de tercer nivel.

Al igual que usted, otras personas más serán invitadas a participar. Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Por favor lea la información que le proporcionamos, y haga las preguntas que desee antes de decidir si desea o no participar.

Procedimiento.

Si usted desea participar ocurrirá lo siguiente:

1. Previa autorización suya y por parte del archivo clínico de la institución se procederá a recopilar información que nos permita establecer si cumplió con los criterios diagnósticos para neumonía Nosocomial, durante la atención en el servicio de UCI.

Posibles riesgos y molestias: Ninguno dado que no se realizará a alguna intervención, tampoco se le dará algún tratamiento, los exámenes paraclínicos utilizados, son los que se han tomado de forma rutinaria durante su atención médica. La información recopilada de su expediente clínico será tomada bajo absoluta reserva, y no se manipulará sus datos personales ya que no son necesarios para el análisis.

Compensación: No se dará ninguna compensación económica por su participación.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: Los resultados obtenidos del estudio servirán para establecer si una medida sencilla (ADE, VPM, Índice Neutrófilo/Linfocito) son útiles para predecir un pronóstico en pacientes con Neumonía Nosocomial. Usted directamente no recibirá ningún beneficio en el momento. Los resultados de este estudio brindaran información relevante para el mejor manejo de personas como usted, y brindara información para elaborar nuevos predictores de mortalidad en pacientes con diagnóstico de Neumonía Nosocomial.

Participación o Retiro: Su participación es completamente voluntaria, si decide no participar su atención médica brindada por el IMSS no se verá afectada de alguna forma. Si desea participar, pero posteriormente cambia de opinión, se encuentra en la libertad de abandonar en cualquier momento el estudio sin tener repercusión alguna en su atención dentro de la institución.

Privacidad y Confidencialidad: no se usará su nombre o número de afiliación en la recolección de datos, en cambio se asignará numeración consecutiva a los participantes del estudio, en todo momento se manejará la información de forma confidencial. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados, en conferencias (por ejemplo), no se dará información que pudiera revelar su identidad. Su identidad será protegida y ocultada.

Personal de Contacto para dudas sobre sus derechos como participante en un estudio de investigación.

Si usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación puede comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4º piso Bloque B de la Unidad de Congresos, colonia Doctores, Ciudad de México. CP 06720. Teléfono (55) 56276900 extensión 21230, correo electrónico: comisión.etica@imss.gob.mx. La comisión de Ética se encuentra ubicada en el Edificio del Bloque B, Unidad de Congresos piso 4, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores, CP 06725, Ciudad de México.

Investigadores: Dra. Maura Estela Noyola García. Médico Internista. Maestra en Ciencias. Adscrito al servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Teléfono: 5 4944 1132, Correo Electrónico: mnoyola.g@gmail.com
Dr. Juan Carlos Anda Garay. Médico Internista. Maestro en Ciencias. Jefe de servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Teléfono: 56 27 69 09. Correo Electrónico: juan.andag@imss.gob.mx

Dr. Eduardo Martínez Vázquez. Médico residente del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Teléfono: 55 3141-8920, Correo Electrónico: eduardomtzv55@gmail.com

Declaración de consentimiento informado:

Se me ha explicado con claridad en que consiste el estudio, además he leído y entendido el contenido de este consentimiento. Se me han aclarado las dudas de forma satisfactoria y se me ha entregado una copia de este formato.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en el protocolo de investigación

Nombre y firma del participante

Declaro haber explicado a fondo el estudio de investigación y he aclarado las dudas del participante.

Nombre y firma del investigador

Testifico que el participante firmó de manera voluntaria este consentimiento.

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Nombre del encargado de obtener el consentimiento informado

Teléfono

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmo este formato de consentimiento informado de manera voluntaria.

Nombre y firma del testigo 1

Nombre y firma del testigo 2



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES BERNARDO SEPULVEDA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
MEDICINA INTERNA
CARTA DE RECOLECCION DE DATOS
(ANEXO 2)**



Ciudad de México a _____ de _____ del 2019

Nombre:		Folio:	
Edad:		Sexo:	
Fecha de ingreso:			
Fecha de diagnóstico de Neumonía Nosocomial:			
Días de Estancia Hospitalaria:			
Días de Ventilación Mecánica (solo si aplica):			
Comorbilidades			
Diabetes Mellitus tipo 2	SI		NO
HAS	SI		NO
EPOC/ASMA/ SAHOS	SI, ¿CÚAL?		NO
Tratamiento con Inmunosupresores:			
Laboratorio Ingreso:			
Hemoglobina:		Leucocitos:	
ADE:		Plaquetas:	
ADP:		Neutrófilos:	
Linfocitos:		N/L:	
Marcadores de Inflamación Ingreso:			
Procalcitonina:		PCR	
Laboratorio 72 hrs			
Hemoglobina:		Leucocitos:	
ADE:		Plaquetas:	
ADP:		Neutrófilos:	
Linfocitos:		N/L:	
Marcadores de Inflamación 72 hrs:			
Procalcitonina:		PCR	
Scores:			
APACHE II:		SOFA:	
Microbiología:			
Lavado Bronquioalveolar:			
Micorganismo Aislado:			
Outcome:			
Sobrevida a los 7 días:			
Sobrevida a los 14 días:			

**CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES GANTT
(ANEXO 3)**

MES	ACTIVIDAD A REALIZAR:	PLANEADO	REALIZADO
Julio 2018	Titulo	X	X
Agosto 2018	Antecedentes, Búsqueda de bibliografía 1	X	X
Septiembre 2018	Planteamiento del problema	X	X
Octubre 2018	Objetivos	X	X
Noviembre 2018	Hipótesis	X	X
Diciembre 2018	Metodología y definición de variables	X	X
Enero 2019	Búsqueda de Bibliografía 2	X	X
Febrero 2019	Envío de Protocolo a la Comisión Local de Investigación para su aprobación	X	X
Marzo 2019	Recolección de datos (creación base de datos)	X	X
Abril 2019	Recolección de datos (creación base de datos)	X	X
Mayo 2019	Procesamiento de datos y análisis 1	X	X
Junio 2019	Procesamiento de datos y análisis 2	X	X
Julio 2016	Conclusiones – Entrega de protocolo de investigación	X	X