



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D
"DR. EDUARDO LICEAGA"
SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA

"INDICE NEUTROFILOS – LINFOCITOS COMO PREDICTOR DE SEVERIDAD Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON SEPSIS ABDOMINAL"

SERVICIO DONDE SE REALIZA:

El proyecto de investigación se realizó en el servicio de Anestesiología y Clínica de Atención Integral de la Sepsis Abdominal (CASA) del Hospital General de México "Eduardo Liceaga" (HGM).

**T E S I S D E P O S G R A D O
PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA
P R E S E N T A:**

JHON ALEJANDRO REYES GALVEZ
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

ASESORES DE TESIS

DR. NOÉ ISAÍAS GRACIDA MANCILLA
CIRUJANO ADSCRITO A LA CLINICA DE ATENCIÓN INTEGRAL DE LA SEPSIS
ABDOMINAL HGM

DRA. DIANA ENRIQUEZ SANTOS
ANESTESIÓLOGA ADSCRITA AL QUIRÓFANO DE INFECTOLOGÍA HGM

México D.F, Julio de 2015



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.

“INDICE NEUTROFILOS – LINFOCITOS COMO PREDICTOR DE SEVERIDAD Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON SEPSIS ABDOMINAL”

INVESTIGADORES:

1) INVESTIGADOR RESPONSABLE: Dr. Noé Isaías Gracida Mancilla

Cargo Hospitalario: Coordinador de la Clínica de Atención Integral de la Sepsis Abdominal del Hospital General de México “Eduardo Liceaga”

Nombramiento Universitario: Cirujano General

R.F.C.: GAMN670201HF5

Correo electrónico: noeigracida@hotmail.com

Teléfono: 2789-2000 ext. 1257

Firma: _____

2) INVESTIGADOR COORDINADOR: Dr. Jhon Alejandro Reyes Gálvez

Cargo Hospitalario: Médico Residente del tercer año de Anestesiología del Hospital General de México “Eduardo Liceaga”

Nombramiento Universitario: Alumno de Postgrado

R.F.C.:

Correo electrónico: jonycar378@hotmail.com

Teléfono: 5531201344

Firma: _____

3) INVESTIGADOR ASOCIADO: Dra. Diana Enríquez Santos

Cargo Hospitalario: Anestesiólogo del Hospital General de México “Eduardo Liceaga”

Nombramiento Universitario: Médico Anestesiólogo

R.F.C.: EISD740125T18

Correo electrónico: nanaenriquez@hotmail.com

Teléfono: 5538980756

Firma: _____

4) JEFE DE SERVICIO: Dr. Erasmo Francisco Javier Yáñez Cortés

Jefe servicio anestesiología del Hospital General de México “Eduardo Liceaga”

RFC: YACE6011253K8

Correo electrónico: nace61@prodigy.net.mx

Teléfono: 58452647

Firma: _____

Dr. Erasmo Francisco Javier Yáñez Cortes

Jefe de Servicio Anestesiología
Hospital General de México.

Dr. Noé Isaías Gracida Mancilla

Cirujano Adscrito Cirugía General
Clínica de Atención Integral de la Sepsis Abdominal
Hospital General de México.

Dra. Diana Enríquez Santos

Anestesióloga Adscrita al quirófano de Infectología
Hospital General de México.

Dr. Jhon Alejandro Reyes Gálvez

Médico Residente de Anestesiología
Hospital General de México

DEDICATORIA

A mi Hermano Víctor Ernesto y mi Mama por su apoyo incondicional.

A mi Hermana Erika Marcela y a la memoria de mi abuela.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Noé Isaías Gracida Mancilla por su dedicación, paciencia y su colaboración invaluable para realizar este proyecto.

A la Dra. Diana Enríquez Santos por creer en mis facultades.

ÍNDICE

Titulo.....	1
Dedicatoria.....	4
Agradecimientos.....	5
Índice.....	6
Resumen.....	7
Abstract.....	8
Antecedentes.....	9
Planteamiento del problema.....	19
Justificación.....	20
Hipótesis.....	21
Objetivos.....	22
Metodología.....	23
Resultados.....	28
Discusión.....	46
Conclusiones.....	48
Conflictos de interés.....	49
Referencias Bibliográficas.....	50

RESUMEN

La sepsis abdominal es una entidad clínica que va en aumento y su mortalidad depende en gran parte de la evaluación clínica, del diagnóstico a tiempo y de la severidad que se pueda medir para tomar acciones prontas con estos enfermos. En la actualidad hay diversas formas de medir la severidad y mortalidad de la sepsis, sin embargo las escalas, los laboratorios y los biomarcadores no se encuentran disponibles en muchos centros de salud de nuestro país. Por lo cual es necesario buscar métodos fáciles, rápidos y de bajo costo para medir severidad y mortalidad de esta entidad. Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, correlacional, analítico de 149 pacientes de la Clínica de Atención Integral de la Sepsis Abdominal(CASA) del Hospital General de México O.D, evaluando el Índice de Neutrófilos – Linfocitos como predictor de severidad y mortalidad comparándolo con APACHE II. Realizando el análisis ajustado se encontró que el INL es una prueba diagnóstica que se relaciona con la severidad de la sepsis abdominal con una AUC de 0.660, con una sensibilidad de 44% y especificidad de 79% y para mortalidad tiene un área bajo la curva de 0.702, y una sensibilidad de 45% y especificidad de 77% teniendo ambas un punto de corte de 18 ($p < 0,05$). En conclusión el INL es una prueba de mediano poder estadístico global con sensibilidad y especificidad media para evaluar la severidad y mortalidad de pacientes con sepsis abdominal.

PALABRAS CLAVE

Sepsis, neutrófilos, Linfocitos, APACHE II.

ABSTRACT

Abdominal Sepsis is a clinical entity that is on the increase and their mortality depends mainly on clinical evaluation, timely diagnosis and the severity that can be measured to take prompt actions with these patients. Currently, there are different ways of measuring the severity and mortality of sepsis; however, the scales, laboratories and biomarkers are not available in many health centers in our country. Therefore, it is necessary to search for easy, quick and low-cost methods to measure severity and mortality of this entity. A retrospective, observational, correlational, analytical study was conducted of 149 patients of the Integral Attention of the Abdominal Sepsis clinic (IAASC) of the Hospital General of Mexico O.D, evaluating the index of Neutrophils-Lymphocytes as a predictor of severity and mortality compared with APACHE II. The finding of the adjusted analysis was that the INL is a diagnostic test that is related to the severity of abdominal sepsis having an AUC of 0.660, with a sensitivity of 44% and specificity of 79% and for mortality has an area under the curve of 0.702, and a sensitivity of 45% and specificity of 77% having both a breakpoint of 18 ($p < 0,05$). In conclusion, the INL is a medium global statistical power test with medium sensitivity and specificity to evaluate the severity and mortality of patients with abdominal sepsis.

KEY WORDS

Sepsis, neutrophils, lymphocytes, APACHE II.

ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO

DEFINICION

Se denomina Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) a manifestaciones dadas por 2 o más criterios como son: Frecuencia cardiaca mayor de 90 Lpm, Frecuencia respiratoria mayor de 20 rpm o PCO₂ menor de 32 mmHg, leucocitosis mayor de 12.000 mm³ o leucopenia menor de 4000 mm³ y por ultimo temperatura Mayor de 38.3°C o menor de 36°C ¹. El SRIS puede aparecer como consecuencia de una causa infecciosa o no infecciosa. Sepsis se define como SRIS junto con la presencia de una infección. La sepsis se puede clasificar de acuerdo a su gravedad como sepsis severa cuando hay compromiso secundario (falla) de un órgano blanco (riñón, hígado, sangre, pulmón, sistema nervioso o sistema digestivo) y/o signos de hipoperfusión tisular y también, como shock séptico cuando se refiere a una hipotensión inducida por la sepsis la cual persiste a pesar de una adecuada terapia hídrica ².

EPIDEMIOLOGIA

La sepsis es una patología muy frecuente en todos los países del mundo. En EEUU la sepsis severa corresponde a casi 750,000 casos anuales, que constituyen el 2% de los pacientes que llegan a los hospitales, y la mitad requieren manejo en la unidad de cuidados intensivos (UCI), por lo que representan el 10% de los ingresos totales a este tipo de terapia, siendo su causa de origen más común el foco infeccioso pulmonar, seguido de causas intrabdominales y urinarias ³.

En relación a la causa se menciona el foco pulmonar como el más común con un 29.6%, seguida de las urológicas 22.8%, por catéter intravascular 21%, gastrointestinales 15% y por ultimo de tejidos blandos 9.1% ⁴. En Latinoamérica se reportan estas cifras de frecuencia como son pulmonar 40%, intraabdominal 30%, tracto urinario 10%, infección de tejidos blando 5% e infección de catéter intravascular 5% ⁵. La sepsis es la primera causa de muerte en UCI ⁶.

En México las cifras registradas muestran que un 27.3% de los ingresos a UCI son por un diagnóstico de sepsis, con una mortalidad del 30.1%. La principal etiología fue de origen abdominal, seguida de la pulmonar y de tejidos blandos en menor magnitud.

En cuanto a costos, es una patología de difícil tratamiento la cual regularmente requiere manejo multidisciplinario que es caro, se estima que anualmente se gasta en México un cantidad aproximada de 9.769 millones de pesos, por paciente se estima un gasto aproximado de 73 000 dólares ⁷.

SEPSIS ABDOMINAL

En nuestro país la sepsis, predominantemente es de origen abdominal ⁷, siendo el órgano generador más común el apéndice cecal ^{8,9,10} también se mencionan la perforación intestinal, necrosis de la pared intestinal, fugas postquirúrgicas, abscesos, trauma y causas desconocidas ¹⁰.

En el Hospital General de México “Eduardo Liceaga” la sepsis abdominal (SA) se presenta en el 12 % de los pacientes operados por el servicio de Urgencias y se menciona un promedio de edad de 45 años ⁹.

Cuando se habla de SA se mencionan términos importantes como *contaminación intra-abdominal* que hace mención a la contaminación de la cavidad abdominal sin respuesta inflamatoria, *infección intra – abdominal* como la respuesta inflamatoria local a la presencia de bacterias en el peritoneo, y por último, *peritonitis* a un proceso inflamatorio del peritoneo, que puede ser *primaria* cuando existe invasión bacteriana o fúngica sin disrupción de vísceras; *secundaria* cuando se presenta disrupción de víscera abdominal y *terciaria* como síndrome peritoneal que ocurre en etapas tardías de una peritonitis y que se debe principalmente a alteraciones inmunológicas ⁹.

Desde el punto de vista fisiopatológico, independientemente de la agresión bacteriana de que se trate, se lleva a cabo un proceso que genera la producción de citoquinas proinflamatorias en exceso, llevando a una adhesión de neutrófilos los cuales al final liberan productos como óxido nítrico el cual se encarga de aumentar la permeabilidad

capilar con el fin de ampliar la respuesta leucocitaria frente a la agresión; esto no solo afecta la inmunidad del paciente sino otros sistemas como la coagulación, liberando antitrombina y activando Proteína C reactiva. Al fin conduce a una falla orgánica multisistémica; la detección precoz es vital para mejorar la supervivencia de estos pacientes quienes requerirán en su mayoría laparotomía exploratoria, se tenga o no un diagnóstico claro, para controlar el síndrome compartimental que llegan a desarrollar^{11,12}.

FISIOPATOLOGIA DE LA SEPSIS

Un aspecto que le es singular, y que hace única a la sepsis, es su respuesta inflamatoria exagerada, la cual, de no controlarse, lleva a un estado final de inmunosupresión. Se puede definir la fisiopatología de acuerdo al tipo de microorganismo que afecte al huésped, ya que la respuesta inflamatoria tiene diferencias. La sepsis iniciada por bacterias Gram (-) se caracteriza por exposición a lipopolisacáridos (LPS), enfrentándose inicialmente a anticuerpos inespecíficos, lipoproteínas de alta densidad (HDL), proteínas potenciadoras de la permeabilidad bacteriana (BPI), misma que producen los polimorfonucleares, en especial neutrófilos; todo esto con el fin de activar inicialmente el sistema del complemento para que ayude a destruir el microorganismo invasor. De continuar en la circulación el LPS termina uniéndose al receptor CD14 presente fundamentalmente en macrófagos, iniciando la respuesta mediada por el receptor TLR 4 (Toll Like receptor 4) cuya finalidad es iniciar la transcripción génica mediada por factor nuclear kappa B (NF – kB) para producir citoquinas y otras moléculas¹³.

La sepsis por Gram (+) puede desarrollarse por 2 mecanismos desencadenantes: por exotoxinas, también llamadas superantígenos, y por proteínas de la pared celular como proteoglicanos o ácido lipoteicoico. Éstos interactúan con los TLR 2, e interactúan sobre el complejo mayor de histocompatibilidad II (CMH II) en los linfocitos T, generando gran cantidad de citoquinas proinflamatorias¹³. El comportamiento de las células de defensa es diverso e interactivo, el de los polimorfonucleares neutrófilos es iniciar su función de fagocitar microorganismos que llegan al huésped; por su parte los

linfocitos tienen una función más avanzada de conexión en todo el sistema inmune para desarrollar una respuesta adecuada ¹⁴. Se genera entonces una linfocitopenia, monocitopenia y neutrofilia (aumento de neutrófilos en plasma de hasta un 300 %) que lleva a que se presente un SIRS ¹⁵.

Todas estas citoquinas actuarán en otras células como Linfocitos T, B, Natural Killers y realizan una autorregulación sobre los polimorfonucleares. El endotelio, por otra parte, expresa moléculas de adhesión como ICAM – 1, ELAM que atraen más polimorfonucleares para adherirse y ejercer otras acciones, por ejemplo los neutrófilos liberan óxido nítrico (NO) que es un potente vasodilatador, llevando al aumento de la permeabilidad vascular, así como también a la alteración de las vías de coagulación y de la fibrinólisis con el consecuente atrapamiento de plaquetas y obstrucción de capilares ¹³. Esta respuesta de los neutrófilos que inicialmente intentan acabar con las bacterias, terminan por aumentar el daño, particularmente importante en algunos tejidos como el pulmonar, donde la citotoxicidad, aumento en la permeabilidad vascular, aumento de la mieloperoxidasa y proteinasas dañan finalmente el endotelio ¹⁶. El papel de las citoquinas puede ser tanto proinflamatorio que como su nombre lo indica su fin es amplificar la respuesta inflamatoria y anti – inflamatorio actuando como inmunomoduladores de la misma respuesta del huésped (tabla 1).

Tabla 1.

CITOQUINAS PROINFLAMATORIAS	CITOQUINAS ANTI – INFLAMATORIAS
TNF α , IL – 1, IL – 6, IFN – γ , IL- 18, IL - 17, MCP	IL 1ra, IL – 6 (ambivalente), IL -10, TGF – β , IL – 4,

La respuesta adaptativa que es mucho más específica, presenta la interacción de células presentadoras de antígeno que generan la proliferación de los linfocitos Th; estas células se pueden dividir en 2: Th1 que tienen acción proinflamatoria con la liberación de citoquinas, y las Th2 que, impulsadas por la interleucina 4 (IL – 4), tienen una función inmunomoduladora, por lo tanto del equilibrio de estas 2 funciones depende en gran parte la susceptibilidad del huésped ¹⁶.

SEVERIDAD EN SEPSIS

La sepsis se ha estudiado de múltiples maneras, tanto de manera fisiopatológica, diagnóstica y terapéutica. Es básico entonces, evaluar la severidad ya que el incremento en la severidad de la enfermedad trae apareado un incremento en la mortalidad, la morbilidad, en la estancia y costo hospitalarios, y en la calidad de vida del enfermo.

Se han diseñado diferentes estrategias y pruebas para medir la severidad; en la década de los 80s se comenzaron a utilizar escalas de severidad, las cuales son un intento de resumir variables clínicas y paraclínicas dándoles un valor numérico para clasificar la patología en cuanto a su gravedad; además también son útiles para homogeneizar la terminología y facilitar los trabajos de investigación y la comunicación entre profesionales. Estas escalas se pueden clasificar de acuerdo a su uso específico; están por ejemplo, las escalas de predicción de mortalidad como la escala APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, *siglas en ingles*), la cual se creó en 1981 como un puntaje fisiológico para evaluar el grado de enfermedad aguda y como apoyo en pre admisión para determinar el estado de salud crónico de un paciente; posteriormente se reevaluó y se instauró APACHE II (Tabla 2.), que se simplificó utilizando 12 variables entre signos clínicos y datos de laboratorio del paciente, tiene su mayor utilidad en las primeras 24 horas de ingreso y ahora es considerada la escala de más uso a nivel mundial ¹⁷. Por otro lado esta MPM (Mortality Probability Models, *siglas en ingles*) que da un puntaje de 0 o 1 a cada variable y posteriormente con un cálculo se dan un valor final ¹⁸. También están las escalas de Disfunción Orgánica (Tabla 3.) que según sus siglas son: MODS (Multiple Organ Dysfunction, *siglas en ingles*), LODS (Logistic Organ Dysfunction System, *siglas en ingles*), SOFA (The Sequential Organ Failure Assessment, *siglas en ingles*) y Bruselas.

Tabla 2.

Componentes de escala APACHE II ¹⁹
Variables fisiológicas:
- Temperatura
- Presión Arterial Media
- Frecuencia Cardiaca
- Frecuencia respiratoria
- Oxigenación
- pH arterial
- Sodio, potasio, creatinina en suero
- Hematocrito
- Leucocitos
- Glasgow
Edad (por ejemplo > 75 años = 6 puntos)
Enfermedad crónica
- Insuficiencia orgánica grave
- Inmunidad comprometida

Tabla 3.

Parámetros usados por cuatro escalas de puntuación de fracaso multiorgánico ¹⁹

Órgano	SOFA	MODS	LODS	BRUSELAS
Cardiovascular	PA y uso de vasopresores	PAR (Presión ajustada a Frecuencia cardiaca, siglas en Ingles)	PA y frecuencia cardiaca	PA respuesta a fluidos y acidosis
Respiratorio	PaO2/FiO2 y ventilación mecánica	PaO2/FiO2	PaO2/FiO2 y ventilación mecánica	PaO2/FiO2
Hígado	Bilirrubinas	Bilirrubinas	Bilirrubinas y TP	Bilirrubinas
Hematopoyético	Plaquetas	Plaquetas	Plaquetas y leucocitos	Plaquetas
Renal	Creatinina y diuresis	Creatinina	Creatinina, diuresis o urea	Creatinina
SNC	Glasgow	Glasgow	Glasgow	Glasgow

Las escalas de severidad ideales deberían ser simples, fáciles de utilizar, objetivas, que no se afecten por maniobras transitorias, ni por fármacos, y que reflejen lo menos posible enfermedad previa; sin embargo ninguna en la actualidad cumple con dichos requisitos ¹⁷.

BIOMARCADORES

Como contraparte y complemento de las escalas de severidad, se han propuesto biomarcadores, los cuales se definen como una característica (examen o indicador) que se puede medir objetivamente y se evalúan como indicador de un proceso biológico normal, o un proceso patológico, a una respuesta farmacológica o a una intervención terapéutica. Se clasifican de acuerdo a ²⁰:

Tabla 4.

<u>UTILIDAD</u>	<u>RELEVANCIA CLINICA</u>
Diagnóstico: CD 64, Lactato, PCT(Procalcitonina), LPB (<i>Lipopolysaccharide Binding Protein</i> , siglas en ingles)	Respuesta inflamatoria aguda: PCR; VSG
Pronóstico: IL – 6, IL – 8, lactato, ScVO2, TREM – 1 (Triggering receptor expressed on myeloid cell 1)	Infección bacteriana: PCT
Estratificación: Lactato, IL – 6, PCT, TREM – 1	Metabolismo alterado: ScVO2, lactato
Monitoreo: CD 64, PCR, Lactato, TREM - 1	Respuesta inmune: CD64, TREM –1

Se han sugerido gran cantidad de biomarcadores, los cuales se han estudiado en múltiples escenarios de pacientes con sepsis de diversa etiología y hasta ahora no han resultado ser específicos para una enfermedad en particular; además los biomarcadores sugeridos frecuentemente son costosos y no están disponibles en muchos hospitales de nuestro país.

INDICE DE NEUTROFILOS/LINFOCITOS

El Índice Neutrófilos – Linfocitos (INL), el cual es un marcador obtenido del cociente obtenido entre la relación que se muestra en la biometría hemática del conteo de neutrófilos absolutos sobre el de linfocitos absolutos; su utilidad en el estudio de la respuesta inflamatoria en las neoplasias es conocido ampliamente. Los puntos de corte sugeridos van desde 3.3, 4 y 5 siendo este último el más importante, indicando que a un valor aumentado el pronóstico es malo ^{21,22}. Zahorec et al, propone 4 grados de respuesta inmune al estrés de las poblaciones de leucocitos circulantes (ver tabla. 5).

Tabla 5.

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

Al presentarse un daño al organismo ya sea un trauma mayor, una neoplasia o una endotoxemia severa, se genera entonces, como parte de la respuesta inflamatoria, linfocitopenia, monocitopenia y neutrofilia. Estudios previos han mencionado que la linfocitopenia se presenta dentro de las primeras 6 horas posteriores a una cirugía mayor y puede durar hasta 7 días. Los tumores influyen sobre el comportamiento de estas células ya que liberan factor estimulante de colonias granulocíticas (GCSF, *siglas en ingles*) que desencadena neutrofilia, la cual a su vez libera factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF, *siglas en ingles*) que al ser un potente factor angiogénico permite el crecimiento tumoral; además, los neutrófilos disminuyen la actividad citolítica de los linfocitos ¹⁵. De la magnitud de la variación de la respuesta inflamatoria depende en gran parte el pronóstico de los pacientes sépticos ²², ya que lo que caracteriza a la sepsis es la respuesta inflamatoria exagerada, sin embargo, la causa de muerte es la inmunosupresión ¹².

Por lo tanto un INL elevado, está asociado a elevación de citoquinas y el aumento en la infiltración de macrófagos en una neoplasia, también indica una *up regulation* del sistema inmune de ambas células tanto linfocitos como de neutrófilos, por lo que se ha comprobado su valor diagnóstico en patologías inflamatorias y especialmente en el estudio de neoplasias, por ejemplo Ca Colorectal ^{15, 23}.

Un valor por encima del punto de corte de INL también se ha visto asociado a aumento en la probabilidad de tener enfermedad coronaria crónica ²⁴, así como también en la probabilidad de muerte por cirrosis hepática ²⁵.

Incluso se ha estudiado el INL en pacientes embarazadas evidenciando que su valor esta elevado en el embarazo normal, mas sin embargo este no se encuentra elevado en la pre – eclampsia severa, por lo que no es un marcador útil para evaluar la severidad de esta patología en embarazadas ²⁶.

En la actual revisión de la literatura en bases de datos tales como *Pubmed*, *Springer*, *ScienceDirect*, *Ovid* hemos encontrado artículos que involucren el estudio del índice neutrofilos/linfocitos en pacientes críticos, pero no para pacientes sépticos abdominales. Cuando se emplea como predictor, su punto de corte varía en la literatura ²⁷. Por ejemplo en Suecia se realizó un estudio prospectivo donde lo evaluaron como biomarcador en pacientes con infección por *E. coli* encontrando media de puntaje del INL para pacientes con sepsis severa de 21 mientras que los pacientes con sepsis no severa tenían una media para INL de 11, pero no se precisa el tipo de infección ni órgano afectado ²⁸; en otro estudio se le utiliza como predictor de bacteriemia en pacientes con infecciones que llegan al departamento de urgencias empleando un punto de corte de 10 ²⁹, y por último, una cohorte retrospectiva que utilizó el índice como pronóstico en pacientes con bacteriemia sin precisar el foco infeccioso utilizando un punto de corte de 7 ³⁰.

En la biblioteca nacional de la UNAM, se encontró un estudio piloto relacionado con la Anestesiología, realizado en México, donde se evaluó la administración de Hidroxietilalmidón en pacientes oncológicos llevados a mastectomía radical unilateral, evaluando su respuesta inflamatoria prequirúrgica y postquirúrgica; el valor prequirúrgico medio del INL en estas pacientes fue de 2, mientras que su cifra postquirúrgica para el grupo experimental con Hidroxietilalmidón fue de 4.3 y para el grupo control fue de 6, encontrando diferencia estadística significativa, por lo que sugieren que con la administración de Hidroxietilalmidón se disminuye la respuesta inflamatoria en este tipo de pacientes ya que los valores de INL y de PCR postquirúrgicas fueron menores comparados con el grupo a quienes se les administro solución Hartmann ³¹.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con sepsis abdominal desarrollan una respuesta inflamatoria-antiinflamatoria intensa, que modifica su homeostasis. El índice de neutrófilos/linfocitos es una herramienta que se ha empleado en otras patologías para medir el grado de modificación de la respuesta homeostática. Si el INL se correlaciona con el nivel de severidad de la sepsis abdominal, entonces los pacientes con una respuesta séptica más severa, presentarán un INL mayor en sus exámenes de ingreso.

JUSTIFICACION

La sepsis abdominal es un padecimiento frecuente cuya mortalidad varía entre 25% y 76% dependiendo de la severidad y que amerita un tratamiento quirúrgico inmediato. Se cuenta hoy en día con una gran cantidad de pruebas bioquímicas y de imagen que apoyan el diagnóstico oportuno y tratamiento enfocado y específico; sin embargo los medios para determinar la severidad frecuentemente no son accesibles o son engorrosos.

El paciente séptico abdominal desarrolla un grado de respuesta inflamatoria/antiinflamatoria de tal intensidad que rápidamente modifica su homeostasis y pone en peligro la vida. En tales condiciones deben emprenderse acciones terapéuticas inmediatas, basadas en medios diagnósticos ágiles y pertinentes. Los medios de diagnóstico y pronóstico, requeridos en los servicios de urgencias, son habitualmente engorrosos, tardados, o bien no son accesibles en cualquier centro de atención médica.

El índice de neutrófilos/linfocitos (INL) es una herramienta disponible en cualquier centro de atención médica, barata y rápida en su obtención, de fácil interpretación, y que podría ser empleado como medio diagnóstico/pronóstico para agilizar el diagnóstico y manejo de los pacientes con sepsis abdominal.

HIPOTESIS

H1

El nivel de severidad, evaluado mediante el índice de neutrófilos/linfocitos, se correlaciona con la severidad del cuadro séptico abdominal.

H0

El nivel de severidad, evaluado mediante el índice de neutrófilos/linfocitos, no se correlaciona con la severidad del cuadro séptico abdominal.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la utilidad del uso del índice neutrófilos/linfocitos como factor predictor de severidad en pacientes con diagnóstico de sepsis abdominal.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Establecer el nivel de severidad al ingreso de los pacientes con diagnóstico de sepsis abdominal, en la clínica de sepsis abdominal del Hospital General de México empleando el índice de neutrófilos/linfocitos (INL)

- Evaluar el estado funcional de los pacientes mediante la escala funcional APACHE II, para determinar la severidad de la sepsis abdominal.

- Determinar si existe correlación entre el nivel de severidad de acuerdo con el índice de neutrófilos/linfocitos y la severidad del cuadro séptico abdominal evaluado mediante el uso de la escala APACHE II.

- Evaluar la correlación entre el puntaje índice de neutrófilos/linfocitos y la mortalidad de los pacientes sépticos abdominales

- Sugerir un punto de corte para diferenciar a los pacientes con pronóstico favorable de los pacientes con pronóstico desfavorable de acuerdo al índice de neutrófilos/linfocitos.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, correlacional, analítico, transversal, de recolección de los datos de los pacientes ingresados y operados por la Clínica de Sepsis Abdominal (CASA) del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” entre Julio de 2013 y Julio de 2014, que fueron ingresados con diagnóstico de sepsis abdominal (SA) y que fueron sometidos a cirugía para corrección del foco infeccioso abdominal.

POBLACIÓN Y MUESTRA

El estudio se llevó a cabo con la información recopilada de los pacientes atendidos por la Clínica de Sepsis Abdominal del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, mismos que se registran en la base de datos de la clínica, constituida como una cohorte anidada considerada como la población de estudio.

Criterios de inclusión

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

Criterios de exclusión

- Pacientes portadores de patologías crónicas susceptibles de modificar la respuesta inflamatoria-inmunitaria
- Antecedentes de cáncer
- Inmunosupresión
- Insuficiencias orgánicas crónicas
- Toxicomanías

- Pacientes que hubieren recibido tratamiento con quimioterapia o radioterapia
- Pacientes egresados de manera voluntaria del servicio de hospitalización.
- Pacientes con internamiento posoperatorio menor de 24 horas.
- Pacientes que hayan sido sometidos a un procedimiento quirúrgico por cualquier otra causa en un periodo menor a 90 días.

Criterios de eliminación

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

VARIABLES

Operacionalización de variables

Variable dependiente: Puntaje del índice de neutrófilos/linfocitos

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

Variables controladas: Sexo, edad, estado de egreso, órgano dañado causante de la sepsis.

Para lo anterior se consideraron:

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

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

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

Variable cuantitativa continua: Edad, Índice de neutrófilos/linfocitos.

Definición de variables

Sexo: Fenotipo del paciente registrado como masculino o femenino

Edad: Edad cumplida en años al momento del registro

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

Órgano dañado: Órgano identificado durante la cirugía, como causante de la infección abdominal original, registrado como apéndice, estómago, intestino delgado, colon, vías biliares, páncreas, ginecológicos (útero y/o anexos) o no identificado.

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

Índice de neutrófilos/linfocitos: Cociente de la división del número total de neutrófilos, dividido entre el número total de linfocitos

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

- A) Sepsis leve = APACHE II menor a 14 puntos
- B) Sepsis severa = APACHE II mayor a 15 puntos

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

- A) Nivel leve= INL menor a 8.4
- B) Nivel moderado= INL mayor a 8.5 y hasta 17.9
- C) Nivel severo= INL mayor a 18 y menor a 36
- D) Nivel crítico= INL mayor a 36

Procedimiento

- Una vez seleccionados los casos se recabó la información sobre las características demográficas, clínicas y bioquímicas de cada paciente. Se registró el estado de egreso del paciente como vivo o fallecido
- Se obtuvieron los datos necesarios para calcular el puntaje mediante la escala de severidad APACHE II y el índice neutrófilos/linfocitos
- Se calculó el índice APACHE II alimentando el software pertinente localizado en el sitio web <http://somiama.org/APACHE2SOMIAMA/>, obteniéndose el valor en números enteros
- Para cada caso, se calculó el índice neutrófilos/linfocitos mediante el cociente del número total de neutrófilos, dividido entre el número total de linfocitos, empleando los valores obtenidos en la biometría hemática de ingreso del paciente a Urgencias obteniendo el puntaje en números enteros, con aproximación a un decimal.
- Se recodificaron los resultados del puntaje APACHE II para dividir los casos en leves, aquellos con puntaje APACHE II menor de 14, y severos aquellos con puntaje APACHE II mayor de 15.
- Posteriormente se realizó la recodificación de la variable índice de neutrófilos/linfocitos, procediendo a su categorización en 4 grupos: a) riesgo bajo, aquellos con puntajes menores a 8.4, b) riesgo moderado a aquellos con puntajes mayores a 8.5 y hasta 17.9, c) riesgo severo, para aquellos con un puntaje mayor a 18.1 y hasta 36, y d) riesgo crítico a aquellos con puntaje mayor de 36.

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

Se emplearon estadísticos descriptivos para la presentación de los datos analizados. Las variables cualitativas se presentan en tablas de frecuencias. Para las variables

ordinales se presenta la mediana, rangos y varianzas, en tablas de contingencia y para la comparación entre grupos se presentan en gráficos de cajas.

En cuanto a las variables cuantitativas se presentan las medias y desviaciones estándar, y posteriormente se sometieron a verificación estadística para determinar su distribución normal o no y su homocedasticidad, mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnoff y la prueba de varianzas empleando la prueba de Levene, respectivamente. En caso de demostrar normalidad y homocedasticidad se procedería a aplicar la comparación de medias entre grupos mediante prueba T; si, por el contrario, no se demostrara normalidad, se procedería a aplicar pruebas de la estadística no paramétrica.

El procedimiento de prueba de hipótesis se realizó empleando estadísticos de análisis de datos paramétricos para grupos independientes, mediante la prueba T para la comparación de medias, dado que el indicador de la variable dependiente se expresa como una variable numérica continua y la variable de comparación (valor APACHE II) se expresa como una variable numérica discreta; para ello se estableció un p valor menor a 0.05 (5%) como máximo nivel para rechazar la hipótesis nula.

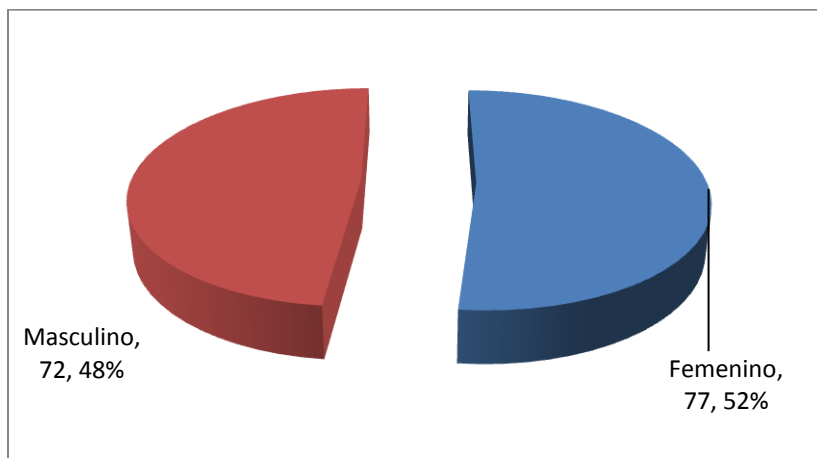
Para el manejo estadístico de la variable dependiente INL posterior a su categorización en grupos de riesgo el procedimiento de prueba de hipótesis se realizó empleando estadísticos de análisis de datos no paramétricos para grupos independientes, mediante la prueba Kruskal-Wallis, dado que el indicador de la variable dependiente se expresa como grados de riesgo, por lo cual se le consideró como una variable ordinal, por no existir un parámetro uniforme entre los niveles de medición, pero si una jerarquía entre ellos; para ello se estableció un p valor menor a 0.05 (5%) como máximo nivel para rechazar la hipótesis nula.

RESULTADOS

En el periodo comprendido entre julio de 2013 y julio de 2014, se capturaron, por la Clínica de Atención Integral de la Sepsis Abdominal (CASA) del Hospital General de México “Eduardo Liceaga” (HGM), 194 casos de pacientes atendidos por Sepsis Abdominal, mismos considerados la población inicial del estudio. De ellos 193 casos cumplieron con los criterios de inclusión al estudio. Se excluyeron 39 casos por considerarse portadores de enfermedades que pudieran modificar el estado inmunológico o la respuesta inflamatoria del enfermo. Se eliminaron 5 casos durante el estudio por resultados presentar resultados extremos en la cuenta celular (cuenta linfocitaria de cero elementos en 2 casos y 3 casos con INL de 97,94 y 78). Así, la muestra quedó constituida por 149 casos.

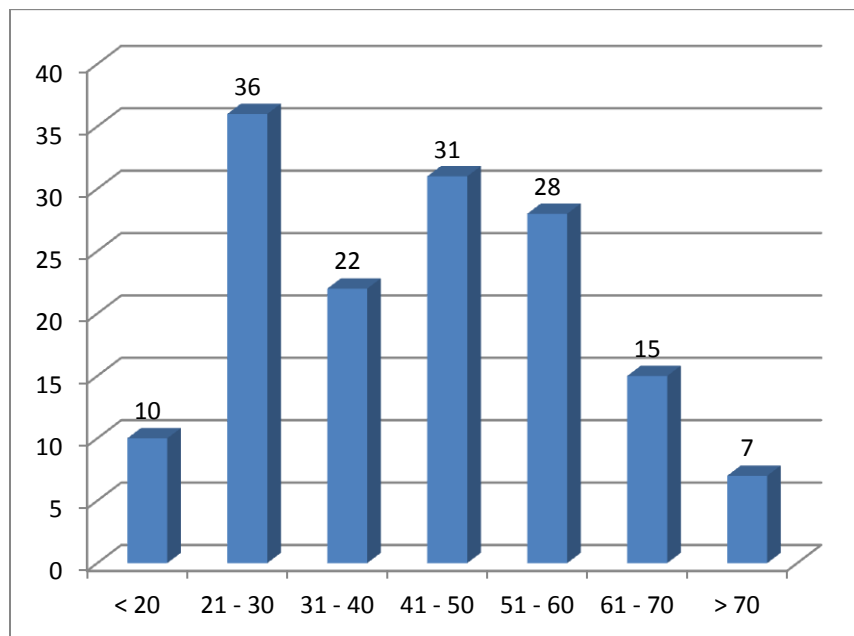
Presentamos inicialmente las características demográficas y clínicas de la muestra.

Figura 1. **Distribución por sexo**



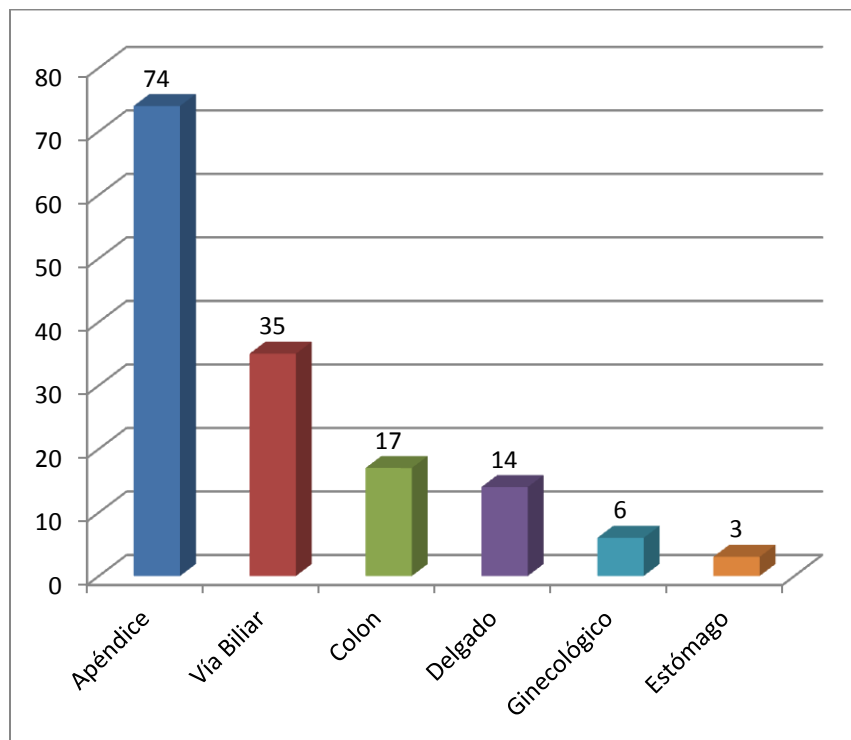
En la figura 1 se muestra la distribución por sexos, 72 casos correspondieron a individuos del sexo masculino (48%) y 77 al sexo femenino (52%).

Figura 2. **Distribución por edades**



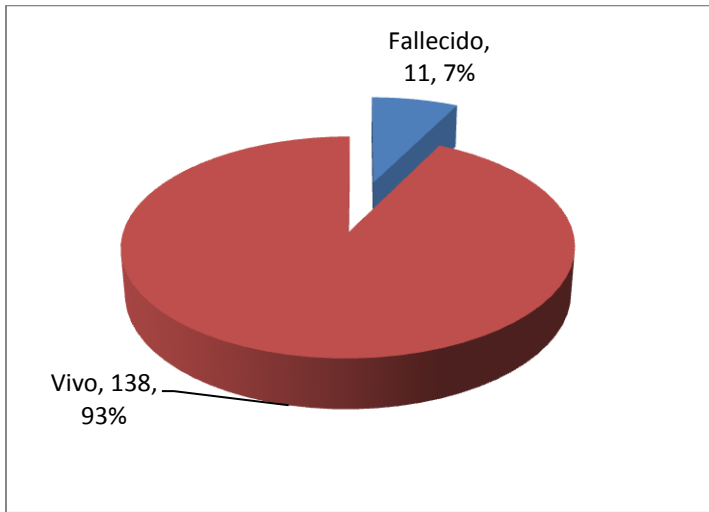
En la figura 2 se muestra la distribución por edades de la muestra, donde se aprecia la distribución por grupos de edades. Se aprecia un predominio en los grupos de entre la 3^a, 4^a, 5^a y 6^a décadas de la vida. El promedio de edad de la muestra se situó en 42.4 años, con una desviación estándar de 16.5, para un mínimo de 18 y un máximo de 83 años de edad.

Figura 3. Órgano lesionado



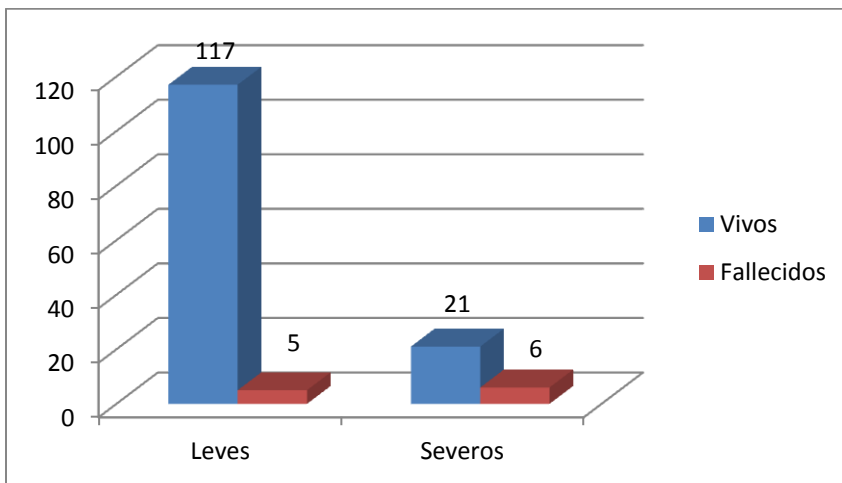
En cuanto a la causa que originó la sepsis abdominal, como se muestra en la figura 3, la apendicitis aguda fue la primera causa, afectando a 74 casos (49.7%), siguiendo la vía biliar con 35 casos (23.5%), el colon con 17 casos (11.4%) y el intestino delgado con 14 casos (9.4%), en 6 tuvo un origen ginecológico (4%), en 3 casos gástrico (2%).

Figura 4. Estado al egreso



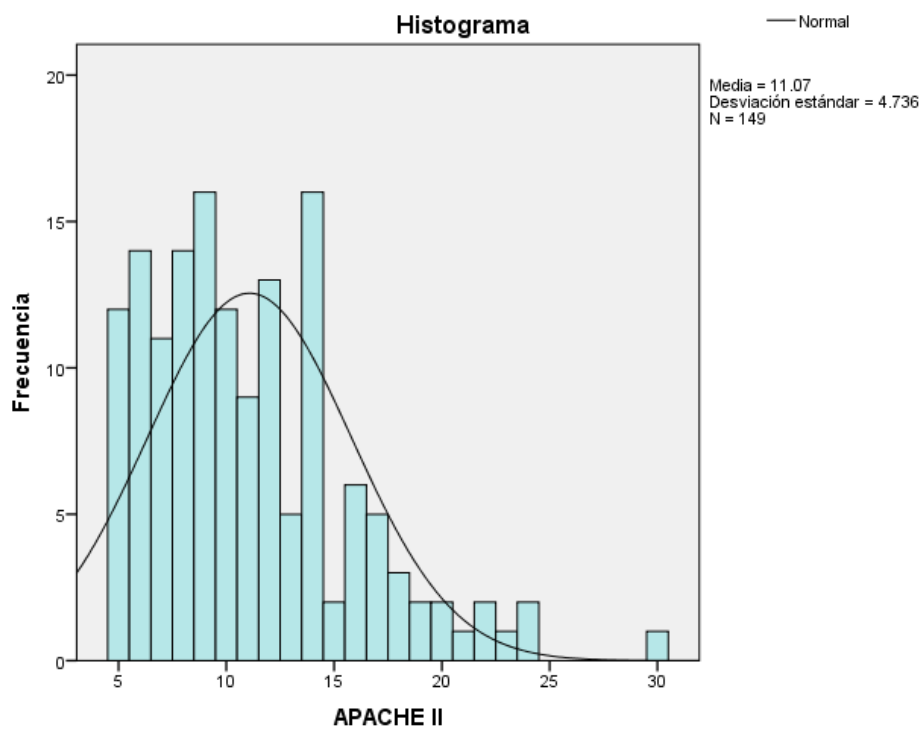
Fallecieron 11 casos de la muestra (7%), y sobrevivieron 138 casos (93%), como se aprecia en la gráfica circular de la figura 4.

Figura 5. Estado al egreso según severidad.



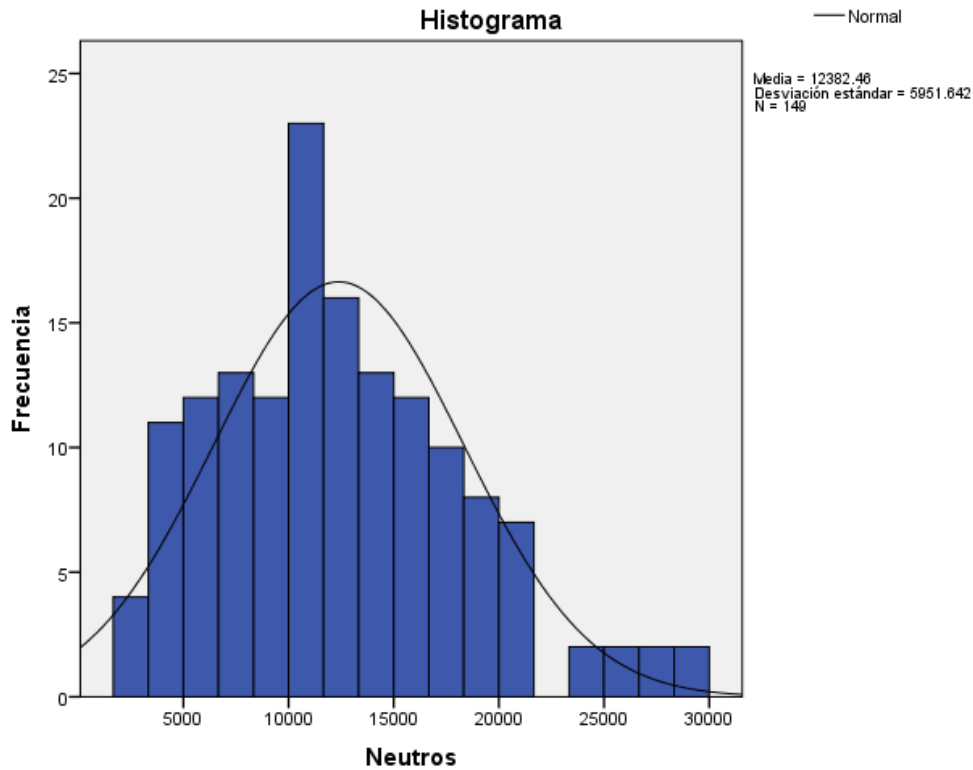
Al considerar el grado de severidad se encuentra que de los pacientes clasificados como leves fallecieron 5 de 122 (4.1%) y fallecieron 6 casos de 27 (22.2%) calificados como severos. (Figura 5)

Figura 6. Distribución de valores de APACHE II



El puntaje obtenido mediante la escala APACHE II se situó con un valor medio de 11.07, con una variación estándar de 4.7, con un rango entre 5 y 30 puntos. (Figura 6)

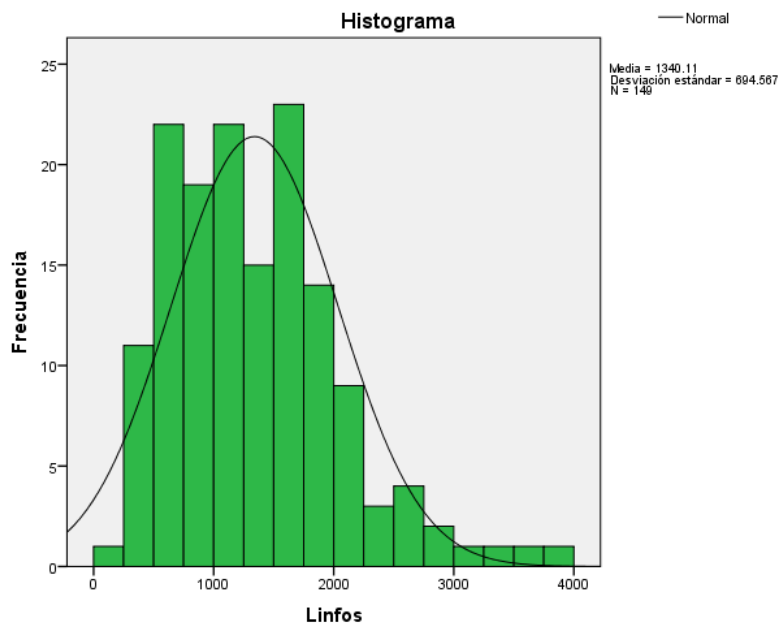
Figura 7. Distribución de valores de cuenta de neutrófilos



El puntaje obtenido para la distribución de neutrófilos totales en la muestra se situó con un valor medio de 12 382, con una desviación estándar de 5951.

En la figura 6 se presenta la distribución de los valores de la cuenta de neutrófilos totales para la muestra, donde se aprecia una morfología normal de la distribución. (Figura 7)

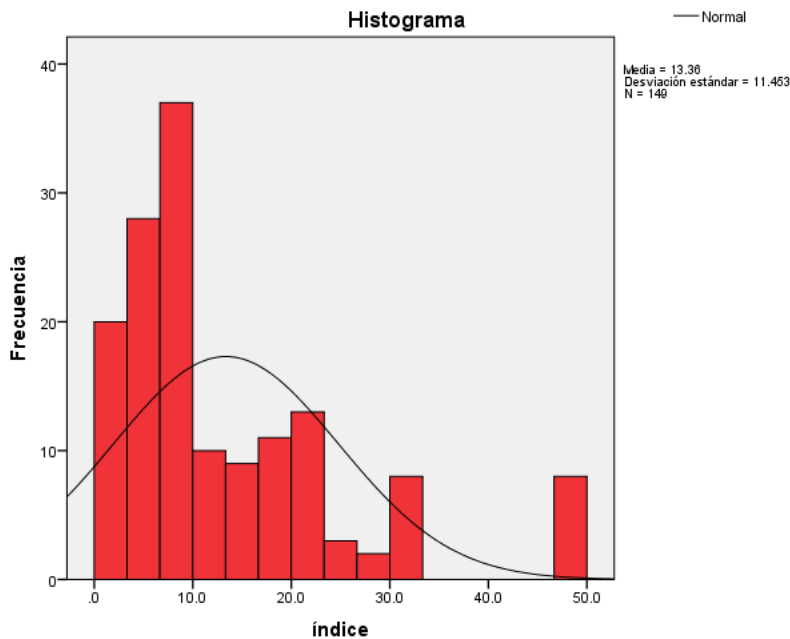
Figura 8. **Distribución de valores de cuenta de linfocitos**



El puntaje obtenido para la distribución de linfocitos totales en la muestra se situó con un valor medio de 1340, con una desviación estándar de 694.

En la figura 7 se presenta la distribución de los valores para la muestra de la cuenta de linfocitos totales, se aprecia una morfología normal de la distribución. (Figura 8)

Figura 9. Distribución de valores de índice neutrófilos/linfocitos



El puntaje obtenido mediante la medición del índice de neutrófilos/linfocitos (INL) se situó con un valor medio de 13.36, con una variación estándar de 11.45.

En la figura 8 se presenta la distribución para el índice de neutrófilos/linfocitos (INL) de la muestra, donde se aprecia una morfología no normal de la distribución. (Figura 9)

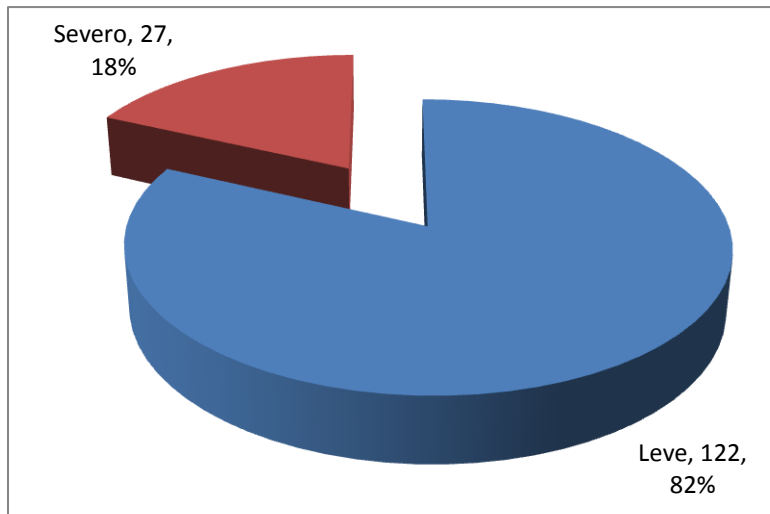
Tabla 6. Pruebas de normalidad para la distribución del INL

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
índice	.194	149	.000	.826	149	.000

a. Corrección de significación de Lilliefors

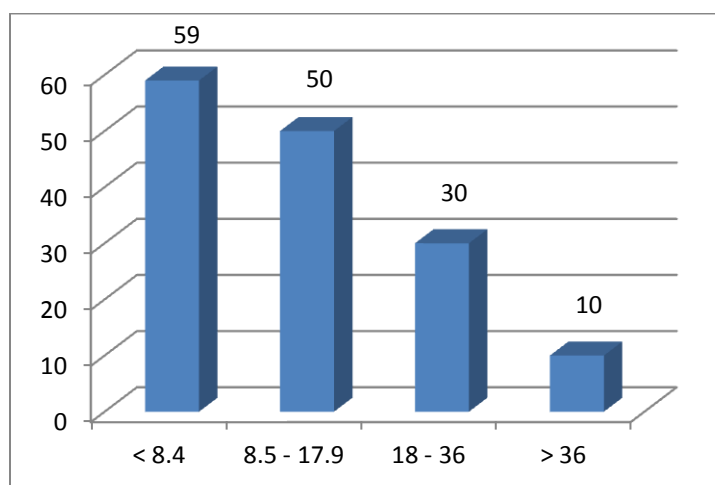
Siendo así, sometimos los valores de nuestra variable dependiente (INL) a la prueba de Kolmogorov-Smirnov y como se observa en la tabla 6, que por la prueba de Kolmogorov-Smirnov con corrección de significación de Lilliefors, obtenemos un valor de $p < 0.05$ (0.000), con lo que se asume la distribución no normal de los datos de la muestra.

Figura 10. **Agrupación por severidad de acuerdo a APACHE II**



Se agruparon los casos de acuerdo a la severidad determinada por la escala APACHE II, en leves (aquellos con un puntaje menor a 14) y severos (con puntaje mayor a 15). Así se obtuvo que 122 casos correspondieron a casos leves (82%) y 27 casos (18%) a casos severos, como se aprecia en la figura 10.

Figura 11. Agrupación por riesgo de acuerdo al índice de Zahorec



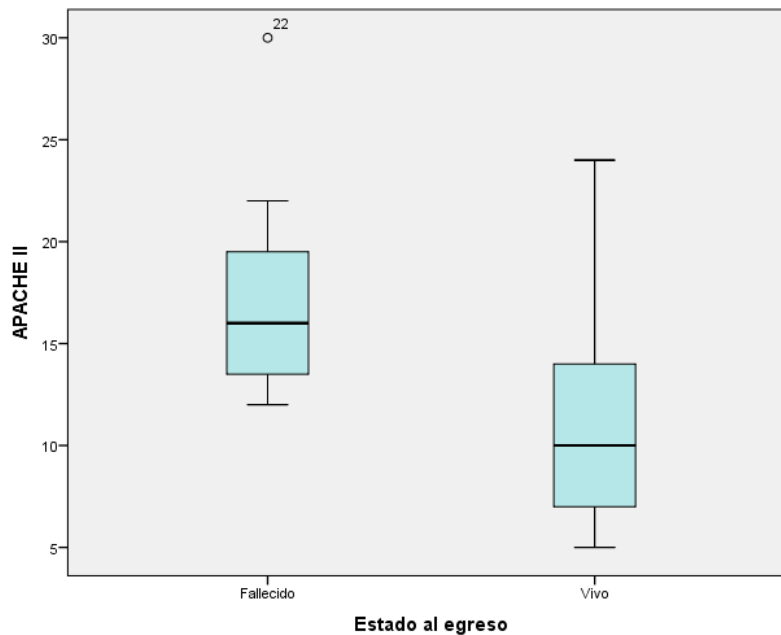
Al categorizar los casos en grupos de riesgo de acuerdo a índice de Zahorec se obtuvieron los siguientes resultados: riesgo leve (< 8.4) en 59 casos (39.6%), riesgo moderado (8.5 a 17.9) en 50 casos (33.6%) y riesgo severo (de 18 a 36) en 30 casos (20.1%), y crítico (> 36) en 10 casos (6.7%), como se muestra en la figura 11.

Tabla 7. Tabulación cruzada de estado al egreso v.s. severidad según APACHE II

		Severidad según APACHE II		Total
		Leve	Severo	
Estado al egreso	Fallecido	5 4.1%	6 22.2%	11 7.4%
	Vivo	117 95.9%	22 77.8%	142 92.6%
Total		122 100.0%	27 100.0%	149 100.0%

Se procedió a comprobar la validez interna de nuestro estándar de oro (APACHE II), para validar su utilidad como prueba fiel de severidad. Al relacionar el nivel de severidad determinado por APACHE II con el fallecimiento se encontró que de un total de 122 casos con nivel leve por APACHE II fallecieron en 5 casos (4.1%) y de 27 casos severos, fallecieron 6 (22.2%). Dado que en una de las casillas tenemos 5 casos se aplicó el estadístico de prueba mediante la prueba exacta de Fisher obteniendo un valor de p menor a 0.05 (0.005), (tabla 7), comprobando con esto que el valor de APACHE II es más alto en los fallecidos que en los vivos.

Figura 12. Puntaje de APACHE II para el estado de egreso



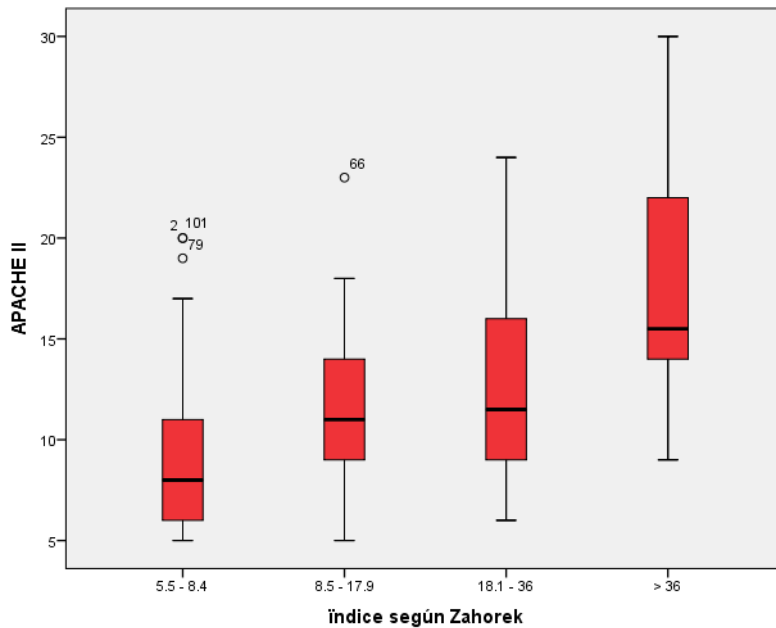
Se aprecia en la figura 12 que hay diferencia en puntaje APACHE II, obteniendo una mediana de 16 (con una varianza de 29.2) para los casos fallecidos, y una mediana de 10 (con varianza de 18.6) para los casos vivos. Al someter estas diferencias a la prueba de la hipótesis mediante el estadístico de prueba U de Mann-Whitney, para muestras independientes, obtenemos un valor de p menor a 0.05 (< 5%).

Tabla 8. Tabulación cruzada de severidad según APACHE II contra Índice de Zahorec

		Índice según Zahorec				Total
		Leve 5.5 - 8.4	Moderado 8.5 - 17.9	Grave 18.1 - 36	Crítico > 36	
Severidad según APACHE II	Leve	52 88.1%	43 86.0%	22 73.3%	5 50.0%	122 81.9%
	Severo	7 11.9%	7 14.0%	8 26.7%	5 50.0%	27 18.1%
Total		59 100.0%	50 100.0%	30 100.0%	10 100.0%	149 100.0%

Posteriormente se compararon los resultados obtenidos entre grupos de severidad de APACHE II contra el riesgo predicho por el INL (de Zahorec). Se encontró que de un total de 59 casos con un riesgo leve por INL se presentaron 52 (88.1%) como leves por APACHE II, y 7 casos (11.9%) como severos; de 50 casos con riesgo moderado por INL, 43 (86%) fueron leves por APACHE y 7 (14%) severos; mientras que de 30 casos catalogados con riesgo grave por INL, 22 (73.3%) fueron leves por APACHE II y 8 (26.7%) severos, por último, de 10 casos catalogados por INL como críticos, 5 (50%) fueron leves por APACHE Y 5 (50%) fueron severos por APACHE. Al aplicar el estadístico de prueba de Chi cuadrado se obtiene un valor de p menor a 0.05 (0.015), (tabla 8).

Figura 13. Puntaje de APACHE II para grupos de riesgo según INL (Zahorec)



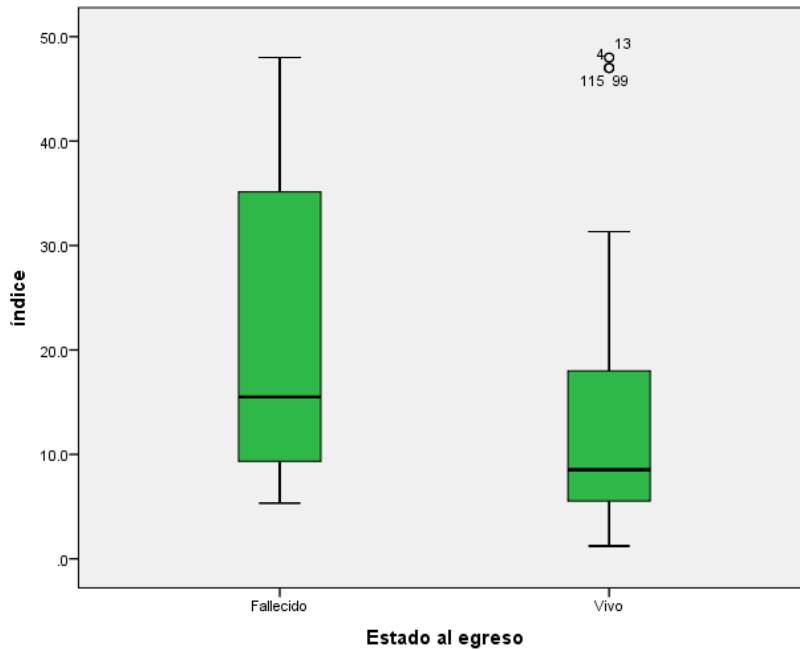
Se aprecia en la figura 13 que hay diferencia en el puntaje APACHE II obtenido para cada categoría de riesgo por INL, habiendo obtenido una mediana de 8 (varianza de 16.4) para los casos con INL leve, una mediana de 11 (con una varianza de 14.2) para los casos con riesgo por INL moderado, y una mediana de 11.5 (varianza de 22.6) para los casos con INL grave, y para los casos críticos una mediana de 15.5 (varianza 40.3) Al someter estas diferencias a la prueba de la hipótesis mediante el estadístico de prueba de Kruskal - Wallis, para muestras independientes, obtenemos un valor de p de 0.000, que es menor a 0.05 (< 5%).

Tabla 9. Tabulación cruzada del estado al egreso contra riesgo según INL (Zahorec)

		Índice según Zahorek				Total
		Leve 5.5 - 8.4	Moderado 8.5 - 17.9	Grave 18.1 - 36	Crítico > 36	
Estado al egreso	Fallecido	1 1.7%	5 10.0%	2 6.7%	3 30.0%	11 7.4%
	Vivo	58 98.3%	45 90.0%	28 93.3%	7 70.0%	138 92.6%
Total		59 100.0%	50 100.0%	30 100.0%	10 100.0%	149 100.0%

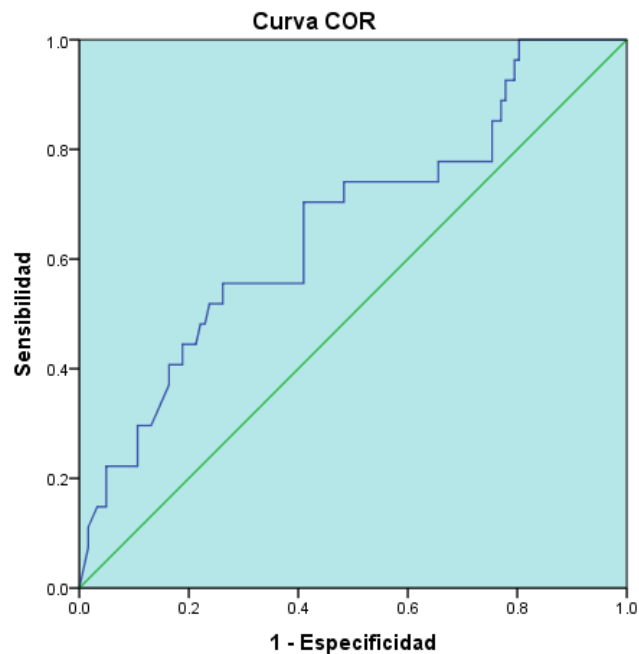
Al relacionar el nivel de gravedad determinado por INL con el fallecimiento se encontró que de un total de 59 casos con un riesgo leve por INL, 1 falleció (1.7%); de 50 casos con riesgo moderado por INL, 5 (10%) fallecieron, de 30 con riesgo grave, fallecieron 2 (6.7%); mientras que de 10 casos catalogados con riesgo crítico por INL, 3 (30%) fallecieron. Al aplicar el estadístico de prueba de Chi cuadrado se obtiene un valor de p menor a 0.05 (0.013), (tabla 9).

Figura 14. Puntaje de INL para el estado de egreso



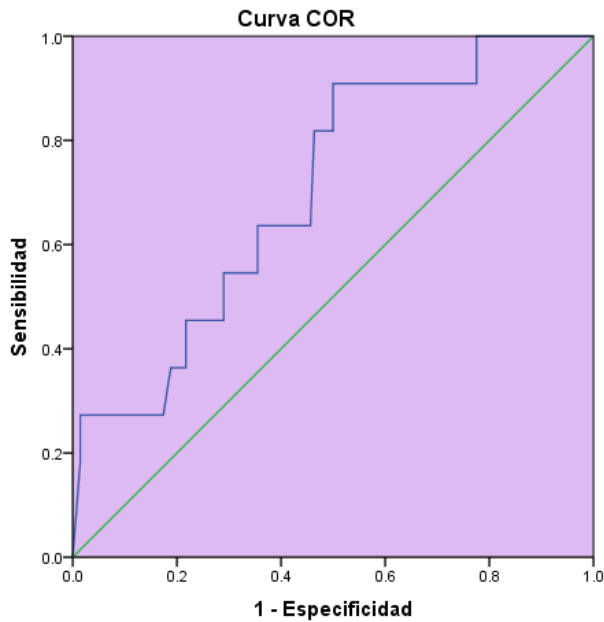
Se aprecia en la figura 14 que hay diferencia en el puntaje INL, obteniendo una mediana de 15.5 (con una varianza de 291) para los casos fallecidos, y una mediana de 8.5 (con varianza de 113). Para las medianas obtenidas se calculó un rango intercuartil de 38.2 para los fallecidos y de 12.5 para los casos vivos, con un intervalo de confianza para la media al 95% con límites inferior y superior de 10.9 y 33.9 respectivamente, para los fallecidos, y de 10.8 y 14.4 para los vivos. Al someter estas diferencias a la prueba de la hipótesis mediante el estadístico de prueba U de Mann-Whitney, para muestras independientes, obtenemos un valor de p de 0.026, que es menor a 0.05 (> 5%).

Figura 15. Curva ROC del INL para severidad.



En relación al punto de corte idóneo para el índice de neutrófilos/linfocitos (INL) como predictor de severidad, como se aprecia en la curva ROC de la figura 15, se obtuvo un valor para el área bajo la curva (AUC) de 0.660. Al evaluar el nivel de corte en 9 se obtiene una sensibilidad de 70%, con una especificidad de 55%; mientras que, considerando el punto de corte en 18 puntos se obtiene una sensibilidad de 44% con una especificidad de 79%. Para ello se obtuvo un valor de p de 0.009.

Figura 16. Curva ROC del INL para mortalidad.



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

En relación al punto de corte idóneo para el índice de neutrófilos/linfocitos (INL) como predictor de mortalidad, como se aprecia en la curva ROC de la figura 16, se obtuvo un valor para el área bajo la curva (AUC) de 0.702. Al evaluar el nivel de corte en 9 se obtiene una sensibilidad de 81%, con una especificidad de 53%; mientras que, considerando el punto de corte en 18 puntos se obtiene una sensibilidad de 45% con una especificidad de 77%. Para ello se obtuvo un valor de p de 0.026.

DISCUSION

Este fue un estudio retrospectivo, observacional, correlacional, analítico, transversal del valor del INL como factor de severidad y mortalidad en pacientes con sepsis abdominal llevados a laparotomía exploratoria. De acuerdo con lo obtenido en el estudio, en cuanto a datos demográficos se evidencio que la sepsis abdominal afecta en igual proporción a ambos sexos (48% hombres y 52% mujeres), el promedio de edad fue 42.4 años coincidiendo con lo registrado en la literatura y mostrando que es una patología de adultos jóvenes en nuestro país; el principal órgano causante del cuadro séptico fue el apéndice cecal, seguido por la vía biliar, nuevamente coincidiendo con lo registrado en la literatura.

La mortalidad fue del 11.7% para el total de la muestra, que incluye casos leves y severos. Considerando solamente a los casos severos se encontró una mortalidad de 22.2% lo cual es inferior a lo registrado en la literatura donde la mortalidad oscila en el 30%^{11, 12, 16} y en algunos casos mencionan que puede ser mayor del 40%¹⁶.

El valor promedio de APACHE II en nuestra población estudiada fue de 11.07, siendo nuestro punto de corte 15 puntos para definir severidad. Al someter a análisis estadístico los resultados obtenidos para la mortalidad, de acuerdo al grado de severidad obtenido por APACHE II, se confirmó que existe correlación estadísticamente significativa entre el grado severo de APACHE II y la mortalidad, por lo que se sustenta emplear la escala APACHE II como estándar de oro para evaluar la severidad en pacientes con sepsis abdominal, evidenciando que un valor mayor de 15 puntos se correlaciona con mayor probabilidad de muerte ($p < 0.005$), dato que va de acuerdo a lo registrado en la literatura³².

En cuanto al valor promedio del INL obtenido para la muestra fue de 13.3, que se encuentra por encima del valor fisiológico que recomienda inicialmente Zahorec.

Al explorar los datos obtenidos para el puntaje obtenido del índice de neutrófilos/linfocitos (INL) se observó que la muestra sigue una distribución no normal, confirmado mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov ($p < 0.05$), con correlación de Lileforts, por lo que se procedió a la categorización de la variable, organizando los

casos en 4 grupos de gravedad de acuerdo al incremento del valor de INL, como casos leves, moderados, graves y críticos. Y al comparar los resultados obtenidos entre grupos de severidad de APACHE II contra el riesgo predicho por el INL (de Zahorec), se observó una tendencia de correlación positiva, encontrando que el porcentaje de casos severos por APACHE incrementa de acuerdo con el aumento del riesgo predicho por INL: con un riesgo leve 11.9%, con riesgo moderado 14%, riesgo grave 26.7% y de los catalogados como críticos 50% fueron severos por APACHE ($p < 0.05$), confirmando que estos datos no son debidos a un error de muestreo, y sometiendo estos resultados a la prueba de hipótesis se concluye que la tendencia de correlación es estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

La prueba tiene mejor poder de discriminación al ser empleada como predictor de severidad, obteniéndose un AUC de 0.660, con una sensibilidad de 70% y especificidad de 55% para un punto de corte de 9. Los valores en cambio para un punto de corte de 18 son de sensibilidad y especificidad de 44% y 79%, respectivamente ($p < 0.05$)

Al evaluar el potencial de discriminación de la prueba de INL para mortalidad se obtuvo un área bajo la curva de 0.702 y, una sensibilidad de 81% y especificidad de 53% teniendo un punto de corte de 9, nuevamente con variación notoria estos valores con un punto de corte de 18 puntos con una sensibilidad 45% y especificidad de 77% ($p < 0.05$).

Con el fin de mejorar y profundizar en el INL como herramienta para predecir la severidad de los pacientes sépticos abdominales, y como alcance del presente estudio es pertinente realizar un estudio longitudinal diseñado con el propósito de validar la prueba, para lo cual podrían tomarse mediciones diarias analizando los datos para valorar si la correlación encontrada al inicio se modifica de acuerdo al estado de salud del enfermo.

Por último, uno de los objetivos del estudio fue proponer un punto de corte del INL para el estudio de pacientes con sepsis abdominal, después de evaluar el ejercicio estadístico con la curva ROC y se sugiere que el mejor punto de corte se encuentra en los 18 puntos de INL para evaluar los casos de pacientes sépticos abdominales.

CONCLUSIONES

- El INL se correlaciona con la severidad de la sepsis abdominal.
- El INL es un buen predictor de mortalidad en pacientes con sepsis abdominal.
- El mejor punto de corte para la prueba se sitúa en 18

CONFLICTOS DE INTERES

Los autores manifiestan, bajo protesta de decir verdad, que durante la presente investigación, no tienen conflicto de intereses, para el desarrollo de la misma.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Cabrera Rayo A et. al. Puesta al día en sepsis y choque septic. Archivos de Medicina de Urgencia de México 106 2010;2 (3): 104-108
2. Dellinger P.R et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. Crit Care Med 2013; 41:580–637
3. Angus D, Van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. N Engl J Med 2013;369:840-51
4. Mikkelsen M E et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. Crit Care Med 2009; 37:1670 –1677
5. Briceño I. Sepsis: Etiología, Manifestaciones Clínicas y Diagnóstico. Medicrit 2005; 2(9): 203–213
6. Rangel fraustro M.S. Epidemiología de la sepsis bacteriana. ENF INFECC Y MICROBIOL 1999;19(4):173-80
7. Carrillo Esper R, Carrillo Cordova J, Carrillo Cordova L. Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. Cir Ciruj 2009;77:301-308
8. Chávez Pérez JP. Sepsis abdominal. Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int 2002; 16(4): 124 – 135
9. Rodea RH. Guía clínica para la atención del paciente con sepsis abdominal en el servicio de cirugía general, Hospital General de México O.D. 2002, documento interno
10. Pulido CA. Tratamiento médico en sepsis abdominal. Cir Gen 2011; Vol 33, suppl 1: S23-4.
11. Sartelli et al. Current concept of abdominal sepsis: WSES position paper. World Journal of Emergency Surgery 2014, 9:22
12. Hecker A, Uhle F, Schwandner T, Padberg W, Weigand M.A. Diagnostics, therapy and outcome prediction in abdominal sepsis: current standards and future perspectives. Langenbecks Arch Surg (2014) 399:11–22
13. Ortiz Leyba C, Garnacho Montero J. Conocimientos actuales en la fisiopatología de la sepsis. Med Intensiva. 2005;29(3):135-41
14. Hall J E. Fisiología Médica de Guyton y Hall. 12 ed. Missisipi. ELSEVIER 2011.
15. Mu Xing Li et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. Int. J. Cancer: 134, 2403–2413 (2014)
16. Monowar A, Asha J, Weng-Lang Y, Akihisa M, Ping W. Current trends in inflammatory and immunomodulatory mediators in sepsis. J. Leukoc. Biol. 93: 329–342; 2013.
17. Vincent JL, Moreno R. Clinical review: Scoring systems in the critically ill. Critical Care 2010, 14:207
18. Mata Vicente JF. Escalas pronósticas en la Unidad de Terapia Intensiva. Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int 2012; 26(4): 234 – 241
19. Arias J, Balibrea JL, Utilización de índices de gravedad en la sepsis. Cir Esp 2001; 70: 314-323

20. Samraj R, Basilia Z, Wong HR. ROLE OF BIOMARKERS IN SEPSIS CARE. SHOCK, Vol. 40, No. 5, pp. 358Y365, 2013
21. Guthrie JK, Charles KA, Roxburgh C, Horgan P, McMillan D, Clarke S. The systemic inflammation-based neutrophil–lymphocyte ratio: Experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013 Oct;88(1):218-30
22. 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
23. Paramanathan A, Saxena A, Lawson Morris D. A systematic review and meta-analysis on the impact of pre-operative neutrophil lymphocyte ratio on long term outcomes after curative intent resection of solid tumours. *Surg Oncol*. 2014 Mar;23(1):31-9
24. Demir K, Avci A, Behlul Altunkeser B, Yilmaz A, Keles F, Ersecgin A. The relation between neutrophil-to-lymphocyte ratio and coronary chronic total occlusions. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014 Sep 27;14:130
25. Biyik M, Ucar R, Solak Y, Gungor G, Polat I, Gaipov A, Cakir O, Ataseven H, Demir A, Turk S, Polat H. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio independently predicts survival in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Apr;25(4):435-41
26. Yavuzcan A et al. Mean platelet volume, neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in severe preeclampsia. *Ginekol Pol*. 2014 Mar;85(3):197-203
27. Belgin Akilli N, Yortanl M, Mutlu H, Kemal Y, Koylu R, Seyma H, Akinci E, Defne Z, Cander B. Prognostic importance of neutrophil-lymphocyte ratio in critically ill patients: short- and long-term outcomes. *Am J Emerg Med*. 2014 Dec;32(12):1476-80
28. Ljungstrom LR, Jacobsson G, Andersson R. Neutrophil–lymphocyte count ratio as a biomarker of severe sepsis in *Escherichia coli* infections in adults. *Critical Care* 2013, 17(Suppl 2):P25
29. De Jager CP¹, van Wijk PT, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care*. 2010;14(5):R192
30. Terradas R¹, Grau S, Blanch J, Riu M, Saballs P, Castells X, Horcajada JP, Knobel H. Eosinophil Count and Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio as Prognostic Markers in Patients with Bacteremia: A Retrospective Cohort Study. *PLoS One*. 2012;7(8):e42860
31. Ramos Vázquez F, Sánchez Vergara J. Efecto del Hidroxietilalmidón 130/0.4 al 6% sobre la proteína C reactiva y el índice neutrofilos linfocitos en pacientes postoperadas de mastectomía radical unilateral. UNAM. Direccion nacional de bibliotecas. Tesis 2014.
32. Giamarellos-Bourboulis EJ, Norrby-Teglund A, Mylona V et al. Risk assessment in sepsis: a new prognostication rule by APACHE II score and serum soluble urokinase plasminogen activator receptor. *Crit Care*. 2012 Aug 8;16(4):R149.