



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

**CORRELACION ENTRE EL INDICE DE INMUNIDAD
SISTEMICA Y LA ESCALA DE PUNTUACION APACHE-II, EN
LA PREDICCIÓN DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON
SEPSIS HOSPITALIZADOS DEL HOSPITAL CENTRAL NORTE,
PEMEX, AGOSTO 2016 - ENERO 2017**

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

NÉSTOR MARTÍNEZ ZAVALA

TUTOR

DR. JOSÉ OSCAR TERÁN GONZÁLEZ

JEFE SERVICIO MEDICINA INTERNA HOSPITAL CENTRAL NORTE

ASESORES

DRA. NADIA GONZÁLEZ FERNÁNDEZ

ADSCRITO SERVICIO MEDICINA INTERNA HOSPITAL CENTRAL
NORTE

M.C. GUILLERMO NAHUM LÓPEZ SÁNCHEZ

INVESTIGADOR CLÍNICO Y TRASLACIONAL DE LA UNIDAD DE
INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL Y FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2017



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.

DR. LUIS CASTRO D'FRANCHIS
DIRECTOR DEL HOSPITAL CENTRAL NORTE

DRA. GLORIA LOURDES LLAMOSA GARCÍA
JEFA DEL DEPARTAMENTO ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. JOSÉ OSCAR TERÁN GONZÁLEZ
JEFE DEL SERVICIO MEDICINA INTERNA HOSPITAL CENTRAL NORTE

INDICE

CAPITULO I.....	4
MARCO TEÓRICO	4
INTRODUCCIÓN	4
SEPSIS EN CONTEXTO	6
SEPSIS Y MORTALIDAD.....	6
INCIDENCIA	7
DEFINICIÓN DE SEPSIS	7
SEPSIS Y GRAVEDAD.....	9
ESCALAS DE PREDICCIÓN DE MORTALIDAD.....	13
ESCALAS “APACHE” Y EL INDICE DE INMUNIDAD-INFLAMACION SISTEMICA.....	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	17
JUSTIFICACIÓN	18
OBJETIVOS.....	19
HIPOTESIS.....	21
CAPITULO II	22
METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.....	22
DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	22
MATERIAL Y METODOS.....	22
UNIVERSO DE TRABAJO	22
SELECCIÓN, TAMAÑO DE MUESTRA Y MUESTRO	23
CRITERIOS DE SELECCIÓN	24
DEFINICIÓN CONCEPTUAL Y OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.....	24
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	27
BIOÉTICA Y SEGURIDAD DEL ESTUDIO.....	27
C A P I T U L O I I I	28
RESULTADOS	28
ANÁLISIS DESCRIPTIVO	28
POBLACIÓN	30
COMORBILIDADES	32
DIAGNÓSTICO DE SEPSIS	34
MORTALIDAD PREDICHA VS TASA DE MORTALIDAD.....	35
APACHE II e IIS.....	36
PRUEBAS DE NORMALIDAD.....	40
ANÁLISIS DE CORRELACIÓN DE SPERMANN ENTRE IIS Y APACHE	41
ANÁLISIS DE RESULTADOS	43
CONCLUSIÓN.....	45
<u>Bibliografía</u>	46

CAPITULO I

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de escalas e índices pronósticos para determinar el riesgo de mortalidad en los pacientes ha sido objeto de varios estudios en los últimos años. La mayoría de estas escalas e índices están basados en valores de las células inflamatorias circulantes, la razón neutrófilo/linfocito y plaqueta/linfocito han sido utilizados como factores predictores de lesión endotelial, procesos inflamatorios activos, aumento o presencia de riesgo cardiovascular, y como predictores de sobrevida, recurrencia tumoral y mortalidad.¹

Múltiples grupos de investigación han desarrollado y evaluado diversos índices y escalas para identificar de manera precoz el riesgo de mortalidad en pacientes; índices hematológicos como el recuento absoluto de plaquetas, hemoglobina y volumen corpuscular medio han sido reportados como predictores de sobrevida.² La razón neutrófilo/linfocito es el índice de inflamación más estudiado y el más utilizado, aplicándose en distintas áreas médicas como oncología, nefrología, endocrinología, cardiología, neurología, etc.^{3, 4, 5} sin embargo este índice como los otros mencionados no han demostrado ser capaces de revelar el estado de balance/desbalance inflamatorio de los pacientes y por ende el estado inmune del hospedero.

Recientemente investigadores en China han desarrollado un nuevo índice de pronóstico denominado INDICE DE INMUNIDAD-INFLAMACION SISTEMICA (IIS), basado en la relación

neutrófilo/linfocito y plaqueta/linfocito, incluyendo las 3 líneas celulares y definiéndolo con la siguiente ecuación⁶:

$$\text{IIS} = \frac{\text{plaquetas} \times \text{neutrófilos}}{\text{linfocitos}}$$

Originalmente el IIS fue propuesto como un factor predictor de sobrevida y tiempo libre de recidiva en pacientes con hepatocarcinoma sometidos a resección quirúrgica, relacionando su elevación con recurrencia temprana.⁶ Posterior a este primer reporte y dada la fácil determinación, bajo costo y reproducibilidad, el ISS ha sido evaluado en otros procesos oncológicos en China e Italia, reportando que resultados favorables como índice pronóstico de mortalidad.^{7,8,9,10,11}

Debido a que varios índices pronósticos han sido extrapolados en distintas áreas clínicas, Lagunas y cols. En 2016 estudiaron la relación de IIS con la mortalidad hospitalaria en el servicio de medicina interna del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, encontrando una correlación directa con la mortalidad hospitalaria, estableciendo como punto de corte el valor de $3595 \times 10^9/L$ como valor relacionado directamente con desenlace fatal del paciente. Ellos también observaron un relación directa entre la elevación del IIS con la presencia de sepsis. Finalmente ellos proponen al IIS como una herramienta pronostica para detectar pacientes en el servicio de medicina interna con mayor riesgo de mortalidad.¹²

SEPSIS EN CONTEXTO

La sepsis es un síndrome heterogéneo causado por una respuesta desregulada del organismo ante un insulto infeccioso y no deja de ser un problema clínico actual que pone en riesgo la vida del paciente a pesar de los avances científicos de nuestra época.

Uno de los grandes retos ante un paciente con sepsis es poder identificarlo de manera temprana ante un cuadro clínico a veces inespecífico y predecir la severidad y el desenlace de manera que se pueda realizar un tratamiento oportuno y específico. Para ello, desde su tipificación como síndrome clínico en la década de los 90's se han realizado consensos internacionales y se han propuesto diversas herramientas que puedan ayudar a esta tarea.

SEPSIS Y MORTALIDAD.

Hasta ahora las discusiones y consensos para definir de manera precisa la reacción generalizada nociva a la infección no han generado especificidad útil desde el punto de vista clínico, en parte porque las respuestas generalizadas a infección, traumatismos y otras tensiones fisiológicas importantes son muy similares. También llama la atención que en los últimos años los estudios de investigación han llevado a un entendimiento cada vez más profundo de este síndrome, sin embargo, son pocas las intervenciones terapéuticas útiles que se han desarrollado ¹³. Definir la sepsis y el choque séptico implica desafíos grandes. Sepsis es un término amplio que se aplica a un proceso sobre el que los conocimientos aún son incompletos. No existen todavía criterios sencillos que no sean ambiguos, ya sea clínicos o biológicos, de estudios por imágenes o de los análisis que identifiquen distintivamente al paciente séptico. ¹⁴

Grandes esfuerzos se han realizado para entender la fisiopatología que llevan a la respuesta desregulada del organismo, teniendo como protagonista a la inflamación desordenada. En la literatura reciente se han identificado otros factores del huésped que también participan de manera central, tales como inmunosupresión y rearrreglos metabólicos en los procesos de las células que participan en la inmunidad aunque aún sin lograr integrar la cadena de eventos que conllevan a la sepsis.¹³

INCIDENCIA

La incidencia de este padecimiento no ha podido ser dilucidada debido a que se han propuesto múltiples definiciones en los últimos años que dificultan la homogeneización de los consensos internacionales, aunque sin duda su carga para los servicios de salud a nivel mundial es elevada. En un estudio realizado recientemente en EUA se estimó la incidencia entre 300-1031 casos por cada 100,000 habitantes con una tasa de mortalidad entre el 14.7-29.9%.

14

DEFINICIÓN DE SEPSIS

Desde la aparición del primer Consenso en los años 90, los criterios de respuesta inflamatoria sistémica (*SRIS*) permitían diagnosticar la sepsis ante un foco infeccioso y fueron criticados por su falta de especificidad. La Dra. Kaukonen et al. en *The New England Journal of Medicine*¹⁶ pone de manifiesto que, además, carecen de una sensibilidad adecuada para detectar los casos de una situación con mortalidad elevada. A pesar del carácter retrospectivo de este estudio y de su discutida manera de identificar los casos de sepsis, el tamaño de muestra utilizado (revisión de más de un millón de enfermos ingresados en 172 UCI's durante un periodo de 14 años, de los cuales más de 100.000 presentaban infección con, al menos,

un fallo orgánico asociado) demuestra que casi un 13% de este último grupo de enfermos tenían ausente cualquier criterio SRIS.¹⁵

Recientemente la European Society of Intensive Care Medicine y la Society of Critical Care Medicine convocaron a un grupo de trabajo de 19 especialistas en patobiología, estudios clínicos y epidemiología, para generar nuevas y actualizadas definiciones y criterios clínicos para Sepsis, las cuales se generaron entre enero de 2014 y enero de 2015 a través de reuniones, procesos Delphi, análisis de bases de datos y votaciones.¹⁶

El proceso de consenso se basó sobre los conocimientos actuales de los cambios inducidos por la sepsis en la función orgánica, la morfología, la biología celular, la bioquímica, la inmunología y la circulación (en conjunto denominados patobiología). Se acordó sobre definiciones actualizadas y sobre los criterios a ser puestos a prueba en la clínica. El grupo reconoció que la sepsis es un síndrome hasta ahora *sin una prueba diagnóstica estándar con un criterio validado*. Determinó asimismo la importante necesidad de características que se puedan identificar y medir en cada paciente y que estos criterios puedan estar disponibles para que los médicos en ámbitos extrahospitalarios, en el servicio de urgencias y las salas del hospital puedan identificar mejor a los pacientes con presunta infección.¹⁶ El diagnóstico temprano es especialmente importante porque el tratamiento rápido de los pacientes sépticos puede mejorar los resultados. En este contexto el concepto extraído del Consenso SEPSIS-III, define:

*“ La **sepsis** es una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección”*

16

Esta nueva definición destaca la importancia de la respuesta no homeostática del huésped a la infección, la posible letalidad que excede considerablemente la de una infección común y la necesidad de un diagnóstico precoz. Los criterios inespecíficos SRIS como: fiebre o neutrofilia seguirán contribuyendo al diagnóstico general de infección. Estos datos complementan las características de infecciones específicas (por ejemplo exantema, consolidación pulmonar, disuria, peritonitis) que indican el posible origen anatómico y el microorganismo infectante. Sin embargo, el SRIS puede reflejar simplemente la respuesta apropiada del huésped, que con frecuencia es adaptativa. La sepsis implica disfunción orgánica, lo que indica una patobiología más compleja que solamente la infección con la respuesta inflamatoria que la acompaña.¹⁷

Bajo esta terminología, el término “sepsis grave” es superfluo.

SEPSIS Y GRAVEDAD

Ninguna medición clínica actual refleja el concepto de una respuesta desregulada del huésped, pero muchos datos del examen físico y de los análisis habituales indican inflamación o disfunción orgánica. Se evaluó qué criterios médicos identificaban mejor a los pacientes infectados con más probabilidades de sufrir sepsis. Este objetivo se logró investigando si había relación entre las puntuaciones de inflamación (SRIS) o la disfunción orgánica (por ejemplo, SOFA, Logistic Organ Dysfunction System) y definiendo su relación con los resultados ulteriores.¹⁶

La discriminación para la mortalidad intrahospitalaria con SOFA y el Logistic Organ Dysfunction System fue superior a la de aquella con el SRIS. La validez pronóstica de un cambio en la puntuación SOFA de 2 o mayor fue similar. Para los pacientes fuera de la UCI y con presunta infección, la discriminación de la mortalidad

intrahospitalaria con SOFA o el cambio en la puntuación SOFA fue similar al del SRIS. Debido a que SOFA es más conocido y más sencillo que el Logistic Organ Dysfunction System, el grupo de trabajo recomienda emplear un cambio en la puntuación SOFA inicial de 2 puntos o más para representar la disfunción orgánica. La puntuación SOFA inicial se presume que es cero a menos que se sepa que el paciente sufre disfunción orgánica (aguda o crónica) antes del inicio de la infección.¹⁶

Los pacientes con puntuación SOFA de 2 o más tuvieron un riesgo de mortalidad de aproximadamente el 10% en una población hospitalaria general con presunta infección. Según el nivel inicial de riesgo de cada paciente, una puntuación SOFA de 2 o mayor identificó un aumento de 2 a 25 veces del riesgo de muerte en relación con pacientes con puntuación SOFA menor de 2.¹⁶

La puntuación SOFA no se debe emplear como herramienta terapéutica, sino como medio para caracterizar clínicamente al paciente séptico. Varios biomarcadores nuevos pueden identificar la disfunción renal y hepática o la coagulopatía antes que los elementos empleados en SOFA, pero aún necesitan mayor validación.¹⁷

Un modelo clínico desarrollado con regresión logística multifactorial identificó que 2 de 3 variables clínicas (escala de coma de Glasgow de 13 o menos, presión sistólica de 100 mm Hg o menos y frecuencia respiratoria de 22/min o mayor) tuvo validez pronóstica similar a la de toda la puntuación SOFA fuera de la UCI. Para pacientes en la UCI con presunta infección, la puntuación SOFA tuvo validez pronóstica superior a la de este modelo, reflejando probablemente los efectos modificadores de las intervenciones (vasopresores, sedantes, respiración asistida). El agregado de la medición del

lactato no mejoró significativamente la validez pronóstica, pero puede ayudar a identificar a los pacientes con riesgo intermedio.¹⁶

Esta nueva determinación, llamada **qSOFA** [Tabla 1], proporciona criterios sencillos de medir para identificar a los pacientes adultos con presunta infección que probablemente tendrán mal evolución. Debido a que la validez pronóstica no cambió, el grupo de trabajo hizo hincapié en la alteración del estado mental, porque representa toda puntuación de la Escala de coma de Glasgow menor de 15 y reduce la carga de mediciones.¹⁷

Tabla 1. Criterios qSOFA¹⁷

Frecuencia respiratoria $\geq 22/\text{min}$ = 1 Punto

Alteración del estado mental* = 1 Punto

Presión sistólica ≤ 100 mm Hg = 1 Punto

Tabla 1: Criterios clínicos propuestos para la escala qSOFA para determinar falla orgánica múltiple

*Puntaje de la escala de coma de Glasgow

Aunque la qSOFA es menos sólida que la puntuación SOFA de 2 o mayor en la UCI, no requiere pruebas de laboratorio y se puede evaluar rápidamente. Se sugiere emplear los criterios de qSOFA para investigar más a fondo la disfunción orgánica, a iniciar o aumentar el tratamiento y a considerar derivar a la UCI o aumentar la frecuencia de los controles. El grupo considera que los criterios qSOFA positivos deben también hacer pensar en la posible infección en pacientes sin diagnóstico de infección.

Sepsis es un término amplio que se aplica a un proceso sobre el que los conocimientos aún son incompletos. No existen todavía criterios sencillos que no sean ambiguos, ya sea clínicos o biológicos, de

estudios por imágenes o de los análisis que identifiquen distintivamente al paciente séptico.

La nueva definición de la sepsis refleja una visión actualizada sobre la patobiología, en especial sobre lo que distingue la sepsis de una infección sin complicaciones. El qSOFA puede ser una herramienta útil, especialmente para las áreas fuera de la UCI (y quizás también fuera del hospital, puesto que qSOFA se basa solo sobre datos del examen físico), para identificar con rapidez a los pacientes infectados con probabilidades de mala evolución.

El grupo de trabajo recomienda la validación prospectiva en múltiples servicios de salud para confirmar su solidez y la posibilidad de incorporarlo en futuras reiteraciones de las definiciones. Esta sencilla puntuación puede ser especialmente importante en lugares de escasos recursos que no disponen de inmediato de datos de laboratorio ni de bibliografía sobre epidemiología de la sepsis.¹⁷

Ni qSOFA ni SOFA son por sí solas una definición de sepsis. Es esencial, sin embargo, que no poder cumplir con 2 o más criterios qSOFA o SOFA no haga postergar la investigación o el tratamiento de la infección. qSOFA se puede efectuar rápidamente a la cabecera del paciente sin necesidad de análisis de sangre y facilita la rápida identificación de una infección potencialmente mortal. Si no se efectuaron aún análisis, esta puntuación puede impulsar su realización para identificar la disfunción orgánica. Se ha establecido que los criterios SRIS aún pueden ser útiles para identificar la infección.

ESCALAS DE PREDICCIÓN DE MORTALIDAD

Las escalas pronósticas son instrumentos clínicos que estandarizan datos para poder compararlos y establecer un diagnóstico y/o estrategia de manejo intrahospitalario. Estas escalas se desarrollan a partir de grandes grupos de pacientes y tienen como finalidad orientar al médico en la toma de decisiones con un sustento científico.

Varias son los sistemas de escalas de puntuación médica que se utilizan, podemos mencionar:

APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)

SAPS (Simplified Acute Physiology Score)

MPM (Mortality Probability Models)

SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

Estas escalas se utilizan para poder evaluar y conocer el comportamiento de un fenómeno o como patrón de medición, por ejemplo en el dolor, la escala de EVA (Escala visual analógica). Estas son diseñadas por diferentes servicios hospitalarios y tratan de cumplir y medir fenómenos frecuentes, que nos interesan, por su impacto en la evolución del paciente como por ejemplo la posibilidad de muerte o recuperación.

Las escalas de predicción, traducen variables clínicas o de laboratorio a valores numéricos y se asignan a escalas de gravedad; se genera entonces una ecuación matemática cuya solución es la probabilidad de un resultado, por lo general la mortalidad.¹⁸

Hay dos características importantes en las escalas predictivas: la discriminación y la calibración. La discriminación es la condición que describe con exactitud a una predicción dada, o sea, cuando predice una mortalidad del 90 % y ocurre una mortalidad del 90 %. La calibración viene dada por la capacidad de predecir a varios porcentajes con una calibración perfecta, sabemos que las escalas no predicen con igual probabilidad las condiciones que pueden suceder con un 40, 50, o 60 % de probabilidad, la perfecta calibración sería aquella que estuviera exacta en las mortalidades 90, 50 y 20 %. Segundo, las escalas deben ser fáciles de usar, reflejar y procesar, para evitar que se prolongue un consumo de tiempo exagerado en busca de los resultados lo que conllevaría al aumento de los costos por concepto de “horas-interpretación”.¹⁸

ESCALAS “APACHE” Y EL INDICE DE INMUNIDAD- INFLAMACION SISTEMICA

Las versiones más recientes de APACHE incluyen de la II a la IV; estas escalas son ampliamente usadas no sólo en los Estados Unidos sino en el mundo entero.¹⁹ La puntuación de gravedad resultante se introduce en una ecuación de regresión logística, la cual arroja un resultado que al compararse con los previamente obtenidos para un grupo similar, podrá predecir la mortalidad. Las variables que se manejan difieren según las versiones, pero en general incluyen factores como la edad, el diagnóstico, variables fisiológicas agudas y crónicas y estado previo de salud. APACHE utiliza los peores valores de las variables de las primeras 24 horas al ingreso a la UCI.²⁰

Todos los modelos APACHE tienen discriminación excelente pero su precisión es muy variable y esto depende de la evolución de los tratamientos y otros factores que pueden influir en los cambios de la mortalidad. Podemos inferir que el sistema APACHE es imperfecto y que su resultado no reflejará con exactitud el pronóstico para cualquier subgrupo de pacientes específico (por ejemplo insuficiencia hepática, sepsis, etc.) y que la mortalidad esperada será menor que la mortalidad observada entre los pacientes de la UCI.²¹

Para el sistema APACHE III se han añadido variables tales como impresión diagnóstica, ubicación donde recibió el tratamiento previo, etc.²² esto le confiere mayor poder pronóstico, además de tener la característica de actualizar a diario los datos clínicos con el fin de recalcular con esos nuevos parámetros la posibilidad de mortalidad. Sin lugar a dudas es esta característica la que le confiere un mayor poder predictivo en comparación con una proyección basada en un observación de 24 horas de ingreso.²²

Los nuevos modelos estadísticos APACHE IV poseen nuevas secuencias de ecuaciones y otras variables que involucran gran cantidad de pacientes que ingresaron a la UCI (110,588) y que según los resultados arrojados por los estudios de Zimmerman, son capaces de predecir mejor la mortalidad en comparación con la versión previa (APACHE III), y como novedad, son capaces de predecir la duración de la estancia en la UCI.²³

Por otra parte, como es bien sabido, las plaquetas, los linfocitos y los neutrófilos tienen un papel esencial dentro del sistema inmunológico así como son parte fundamental de la respuesta del huésped contra agresiones de tipo tumoral o infeccioso por lo que a partir de estos se han desarrollado diversas escalas pronósticas en procesos

inflamatorios tales como la proporción neutrófilo-linfocito, proporción plaqueta-linfocito y la cuenta linfocitaria. En 2014 Hu Bo y cols. en Shanghai, China propusieron un nuevo índice pronóstico que engloba a estos tres grupos celulares de manera conjunta, a la que denominaron Índice de Inmunidad-Inflamación Sistémica (IIS), con el cual determinaron el factor pronóstico de pacientes post-operados de hepatocarcinoma, pronóstico y riesgo de recurrencia.⁶

Posteriormente el IIS fue validado en diversos padecimientos, en su mayoría oncológicos, demostrando su valor pronóstico independiente y debido a su alta reproducibilidad y bajo costo se ha propuesto para obtener valores pronósticos de manera rutinaria.^{6, 25}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Reciente un estudio en el servicio de medicina interna del hospital PEMEX central norte realizó un estudio investigando el poder pronóstico del Índice de inmunidad sistémica, encontrando que valores elevados del IIS se correlaciona con incremento en riesgo de mortalidad, y que este probablemente se encuentre relacionado con procesos sépticos.¹²

El punto de cohorte estableciendo por ellos fue de $3595 \times 10^9/L$ como valor relacionado directamente con desenlace fatal del paciente, observaron, además una relación directa entre la elevación del IIS con la presencia de sepsis y proponen al IIS como una herramienta pronostica para detectar pacientes en el servicio de medicina interna con mayor riesgo de mortalidad sobre todo en pacientes en estado séptico, pero no lograron establecer esta relación.

Por lo anterior nosotros nos proponemos a estudiar la posible correlación entre el índice de inmunidad sistémica y la escala de puntuación APACHE-II en la predicción de mortalidad en pacientes con sepsis hospitalizados en el servicio de medicina interna del hospital PEMEX central norte en el periodo agosto 2016 – enero 2017 y establecer si es IIS es viable como predictor de mortalidad en pacientes con sepsis.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe correlación entre el índice de inmunidad sistémica y la escala de puntuación APACHE-II en la predicción de mortalidad en pacientes con sepsis hospitalizados en el servicio de medicina interna del hospital PEMEX central norte en el periodo agosto 2016 – enero 2017?

JUSTIFICACIÓN

Científica

- El IIS ha sido utilizado como indicador de mal pronóstico y mortalidad en pacientes con cáncer, y se recientemente se ha demostrado su relación con la mortalidad en pacientes con sepsis del servicio de medicina interna. Con este estudio se intenta establecer correlación entre el ISS y la escala APACHE-II en la predicción de mortalidad en pacientes sépticos en el servicio de Medicina Interna en el periodo de agosto 2016 a enero 2017 y de esta manera establecer la viabilidad de usar como herramienta pronostica de mortalidad el IIS en pacientes que cumplen los criterios de sepsis según el qSOFA en sustitución a la escala de APACHE-II.

Epidemiológica

- Establecer la correlación del IIS y APACHE-II como escala predictor de mortalidad en el grupo de casos de este estudio.

OBJETIVOS

Objetivo General.

Determinar si existe correlación entre el índice de inmunidad sistémica y la escala de puntuación APACHE-II en la predicción de mortalidad en pacientes con sepsis hospitalizados en el servicio de medicina interna del hospital PEMEX central norte en el periodo agosto 2016 – enero 2017.

Objetivos Particulares

1. Determinar el valor del IIS en pacientes hospitalizados de Agosto de 2016 a Diciembre de 2016 en el servicio de Medicina Interna del Hospital Central Norte que cumplen con criterios de sepsis según el qSOFA.
2. Determinar el APACHE-II score a pacientes hospitalizados de Agosto de 2016 a Diciembre de 2016 en el servicio de Medicina Interna del Hospital Central Norte que cumplen con criterios de sepsis según el
3. Analizar la correlación que existe con la distribución sociodemográfica entre el IIS y el puntaje de APACHE-II en paciente que cumplen con criterios de sepsis según qSOFA
4. Determinar si existe correlación estadística entre el valor de IIS y el puntaje de APACHE-II en pacientes hospitalizados de Agosto de 2016 a Diciembre de 2016 en el servicio de

Medicina Interna del Hospital Central Norte que cumplen con criterios de sepsis según el qSOFA.

5. Determinar el tipo de correlación entre los valores de IIS y el puntaje de APACHE-II.

HIPOTESIS

Hipótesis nula (H_0).

“No existe correlación entre el índice de inmunidad sistémica y la escala de puntuación APACHE-II en la predicción de mortalidad en pacientes con sepsis hospitalizados en el servicio de medicina interna del hospital PEMEX central norte en el periodo agosto 2016 – enero 2017”

Hipótesis alterna (H_1).

“Existe correlación entre el índice de inmunidad sistémica y la escala de puntuación APACHE-II en la predicción de mortalidad en pacientes con sepsis hospitalizados en el servicio de medicina interna del hospital PEMEX central norte en el periodo agosto 2016 – enero 2017”

CAPITULO II

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Manipulación por el investigador:	Observacional
Grupo de comparación:	Analítico
Seguimiento:	Transversal
Recolección de datos:	Prospectivo

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio observacional tipo transversal prospectivo en una muestra de 50 pacientes con diagnóstico de sepsis obtenida de forma no probabilística hospitalizados en el piso de medicina interna del hospital PEMEX central norte que cumplieron con los criterios de SEPSIS-III (>2 puntos en el qSOFA y sospecha clínica de presencia de un foco infeccioso) durante el periodo de agosto de 2016 a enero de 2017.

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes hospitalizados en el periodo comprendido entre agosto 2016 a enero 2017 en el servicio de Medicina Interna del Hospital PEMX central norte que cumplieron con los criterios de sepsis según el consenso SEPSIS-III y los criterios de inclusión de este estudio.

SELECCIÓN, TAMAÑO DE MUESTRA Y MUESTRO

La selección de la muestra fue no probabilística, por conveniencia.

El cálculo de la muestra, se obtuvo en base a la fórmula para una sola proporción con una n =desconocida, basándonos en la prevalencia de sepsis en México en la unidades de cuidados intensivos con la que se cuenta hasta el 2009, siendo de 27.3%²⁶, con un error alfa del 5% y un error beta del 90% , donde se obtuvo un tamaño de $n = 81$ pacientes:²⁷

Fórmula:

$$n_1 = \frac{\left[Z_{\alpha/2} \sqrt{(r+1)pq} + Z_{1-\beta} \sqrt{p_1q_1 + p_2q_2} \right]^2}{r(p_1 - p_2)^2}$$
$$n_2 = r n_1$$

Corrección:

$$n_{cc} = \frac{n_1}{4} \left[1 + \sqrt{1 + \frac{2(r+1)}{n_1 r |p_2 - p_1|}} \right]$$
$$n_{2cc} = r n_{1cc}$$

$$\underline{n = 81}$$

CRITERIOS DE SELECCIÓN

I. Criterios de inclusión

- ❖ Pacientes internados en el servicio de medicina interna del hospital PEMEX central norte en periodo transcurrido entre agosto de 2016 y enero 2017.
- ❖ Pacientes que cumplieron con los criterios de sepsis (según el consenso SEPSIS-III).
- ❖ Pacientes que presentaron sospecha de proceso infeccioso activo por criterios clínicos.

II. Criterios de exclusión

- ❖ Pacientes con hepatopatía crónica.
- ❖ Pacientes inmunocomprometidos.
- ❖ Pacientes con displasia medular
- ❖ Pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento sustitutivo de la función renal

DEFINICIÓN CONCEPTUAL Y OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Nombre	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable y escala de medición	Fuente de información
Edad	Cuantitativa	Tiempo que ha vivido una persona desde el nacimiento hasta el momento del estudio	Años completos	Cuantitativa discreta	Expediente clínico
Sexo	Cualitativa	Características sexuales y biológicas primarias con las	La que manifieste el sujeto o esté asentada en su expediente.	Cualitativa Nominal dicotómica 1 = Mujer 2= Hombre	Expediente clínico

		que nace un individuo.			
Peso	Cuantitativa	Fuerza con que la Tierra atrae un cuerpo	Peso en Kg. asentado en su expediente.	Cuantitativa Continua	Historia clínica
Talla	Cuantitativa	Medida de una persona de los pies a la cabeza	Medida de una persona de los pies a la cabeza medida en cm y asentado en su expediente.	Cuantitativa Continua	Historia clínica

Variables Clínicas de control.

Nombre	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable y escala de medición	Fuente de información
Índice de inflamación sistémica inmune (IIS)	Cuantitativa continua	Índice de inflamación	Indicador pronóstico basado en 3 líneas celulares: plaquetas, neutrófilos, linfocitos.	Cuantitativa continua: IIS = plaquetas x neutrófilos/linfocitos	Este estudio
Sepsis	Cualitativa nominal, dicotómica	Presencia documentada de infección con al menos ≥ 2 puntos de qSOFA. (SEPSIS-III, 2016)	Disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección	Cualitativa dicotómica: ≤ 2 puntos qSOFA = AUSENTE ≥ 2 puntos qSOFA = PRESENTE	Este estudio
PFH	Cuantitativa y nominal	Estudio serológico utilizado para medir el grado de función hepática mediante las enzimas	Principalmente las mediciones de AST y ALT como prueba de funcionamiento hepático.	Cuantitativa continua ALT/TGP: 7-35 IU/L AST/TGO: 15-41 IU/L GGT: 9-35 IU/L FA: 38-126 IU/L	Estudios de laboratorio

		aspartato amino transferasa AST Y alaninotransferasa ALT, que incluyen fosfatasa alcalina (FA) y Gamma glutamil transpeptidasa (GGT)	Establecidas en los análisis del paciente.		
Diagnóstico de Diabetes	Cualitativa	Implica toda glucosa mayor a 126 mg/dL tomada en dos ocasiones diferentes o 200 mg/dL más síntomas somáticos (poliuria, polidipsia y alteraciones del apetito) (ADA, 2016)	Se define como diabético a toda persona diagnosticada previamente como diabético en el expediente clínico.	Cualitativa dicotómica 0= ausente 1= presente	Historia clínica
Diagnóstico de Hipertensión	Cualitativa	Enfermedad crónica caracterizada por un incremento continuo de las cifras de la presión sanguínea en las arterias. (JNC-8, 2014)	Se define como Hipertenso a toda persona diagnosticada previamente como Hipertenso en el expediente clínico.	Numérica continua	Historia clínica
Comorbilidades	Cuantitativa discreta	Número de enfermedades que presenta un individuo	Número de enfermedades que presenta un individuo	Cuantitativa discreta. Número de enfermedades que presenta un individuo	Historia clínica

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con el software IBM SPSS Statistics for Macintosh, Version 24.0. Las variables categóricas cualitativas se describieron mediante frecuencias y porcentajes. Las variables cualitativas se describieron mediante la media y desviación estándar, medianas o porcentaje dependiendo de su distribución poblacional que fue determinada mediante la prueba de Kolmogorv Smirnov (K-S).

Para establecer la correlación entre el IIS y el APACHE II score se realizó una prueba de correlación de Spearman.

BIOÉTICA Y SEGURIDAD DEL ESTUDIO

Características bioéticas:

Riesgo de la Investigación:

Sin riesgo	(X)	Riesgo mínimo ()	Riesgo mayor al mínimo ()
------------	-----	-------------------	----------------------------

Cobertura de aspectos éticos: Sin conflicto de intereses.

Estudio de no intervención.

Este estudio fue diseñado en base a la Norma oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección II, “Investigación con riesgo mínimo” y siguiendo lo establecido por la Declaración de Helsinki y los Lineamientos para las Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización, con estricto apego a las especificaciones de confidencialidad y anonimato de los sujetos participantes.^{28,29}

El diseño fue sometido a revisión por el comité de ética del Hospital PEMEX central norte.

C A P I T U L O I I I

RESULTADOS

El presente estudio se realizó con 50 pacientes con diagnóstico de sepsis que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión antes mencionados en el periodo del 01 agosto de 2016 al 31 de enero de 2017.

Los pacientes fueron valorados al momento de su ingreso al piso de medicina interna y se determinó su elegibilidad para el estudio con los datos clínicos, estableciendo el diagnóstico de sepsis y la puntuación de la escala qSOFA. De igual manera se estableció el índice predictivo APACHE II con los resultados de laboratorio que se obtuvieron dentro de las primeras 12 horas del ingreso a hospitalización. Con los mismos laboratorios, de manera final, se calculó el Índice de Inmunidad sistémica.

ANALISIS DESCRIPTIVO

En el presente estudio prospectivo se analizaron a los pacientes con diagnóstico de sepsis que ingresaron al piso de medicina interna del Hospital Central Norte. En total 50 pacientes cumplieron los criterios de inclusión para el presente estudio. La distribución por sexo fue de 27 hombres (54%) y 23 mujeres (46%). La edad promedio fue de 65 años (Rango 25-80 años) y contaban en promedio con 2.3 comorbilidades agregadas entre la cual destacó la Hipertensión Arterial Sistémica, con una prevalencia del 62% ($p=0.012$) y Diabetes Mellitus tipo 2 en un 38% ($p=0.012$) (Tabla 2).

Características basales de la población con diagnóstico de sepsis con qSOFA >2

Media / \pm DE	Población; N = 50
------------------	-------------------

DEMOGRAFICOS

Edad	65 \pm 13	p = 0.016
Sexo	Hombres 27 (54%)	Mujeres 23 (46%)

CLINICOS

No. Comorbilidades	2.36 \pm 1.2	p = 0.171
PAM	76.5 \pm 19.7	p = 0.0001
Frecuencia cardiaca	101 \pm 11.4	p = 0.002
Frecuencia respiratoria	24 \pm 2.3	p = 0.0001
Temperatura	37.8 \pm 0.7	p = 0.0001

COMORBILIDADES

DM2	19 (38%)	p = 0.120
HAS	31 (62%)	p = 0.120
DHE	6 (12%)	p = 0.0001
DRA	15 (30%)	p = 0.007
Neumopatía	7 (14%)	p = 0.0001
Hepatopatía	4 (8%)	p = 0.0001
Endocrinopatía	6 (12%)	p = 0.0001
Psiquiátricos	7 (14%)	p = 0.0001
Neurológicos	8 (16%)	p = 0.0001
Cardiopatía	6 (12%)	p = 0.0001

PARACLINICOS

Leucocitos	21,014 \pm 35,368	p = 0.0001
Linfocitos	1,400 \pm 1,199	p = 0.0001
Plaquetas	249,960 \pm 133,971	p = 0.090
Neutrófilos	14,069 \pm 8,659	p = 0.182
Creatinina	1.726 \pm 1.32	p = 0.0001
Escala de Glasgow	12.8 \pm 1.6	p = 0.0001

ESCALAS

APACHE-II	17.02 \pm 5.9	p = 0.0001
Mortalidad predicha (APACHE)	28.6% \pm 14.75	p = 0.0001
IIS	4,214,513 \pm 5,629,158	p = 0.0001

SEPSIS

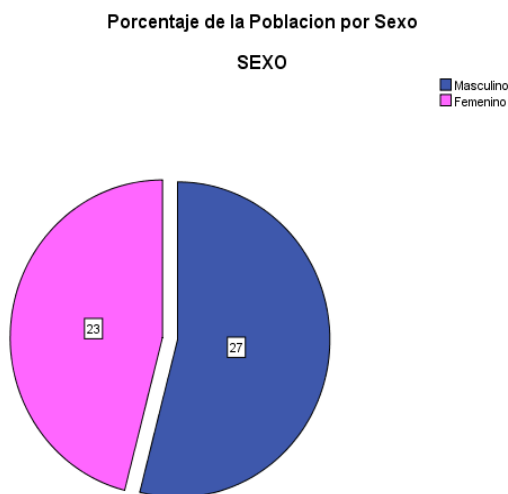
Etiologías	IVU 21(42%) IVRB 20 (40%)	
------------	------------------------------	--

	Tejidos blandos 4 (8%) Gastrointestinal 4 (8%) SNC 1 (2%)	
Foco infeccioso mixto	10 (20%)	
Tasa mortalidad	20%	p = 0.0001

Tabla 2: Características clínicas y epidemiológicas de la población estudiada con diagnóstico de sepsis y >2 criterios de qSOFA. PAM= presión arterial media, DM2 = Diabetes mellitus tipo 2; HAS= Hipertensión arterial sistémica; DHE= desequilibrio hidroelectrolítico; DRA= daño renal agudo; IIS = Índice de inmunidad sistémica; IVU = Infección de vías urinarias, IVRB = Infección de vías respiratorias bajas. SNC= Sistema nervioso central

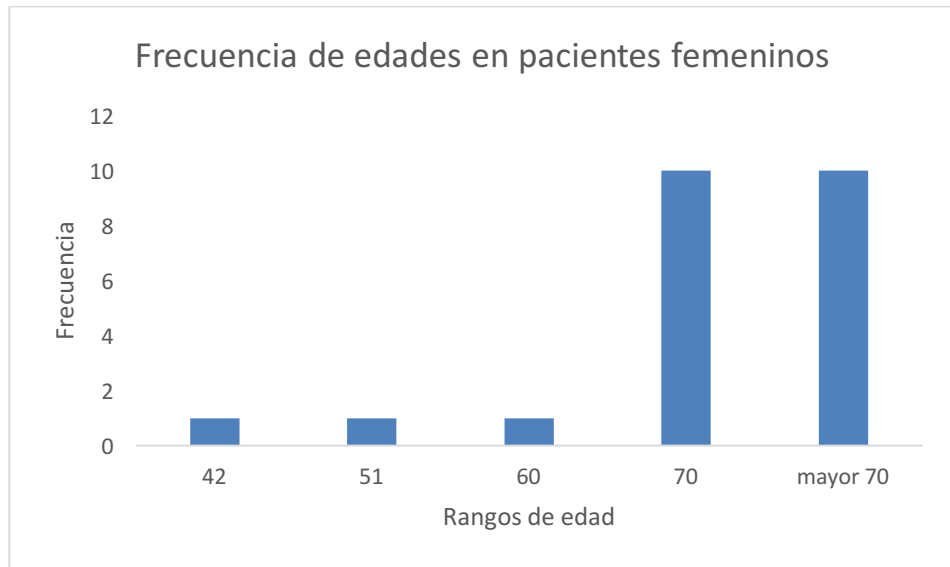
POBLACIÓN

De los 50 pacientes que se incluyeron 27 pacientes fueron masculinos que corresponden al 54% de la población y 23 pacientes fueron femeninos que corresponden al 46% de la población (Gráfica 1).

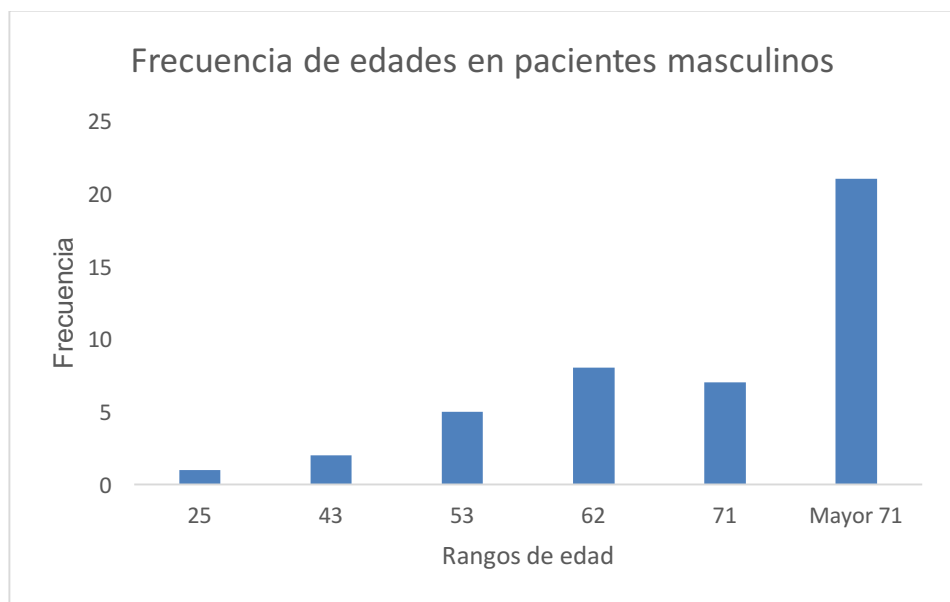


Gráfica 1: Gráfica de proporciones donde se muestra la distribución de la población por sexo siendo el 54% hombres y el 46% mujeres

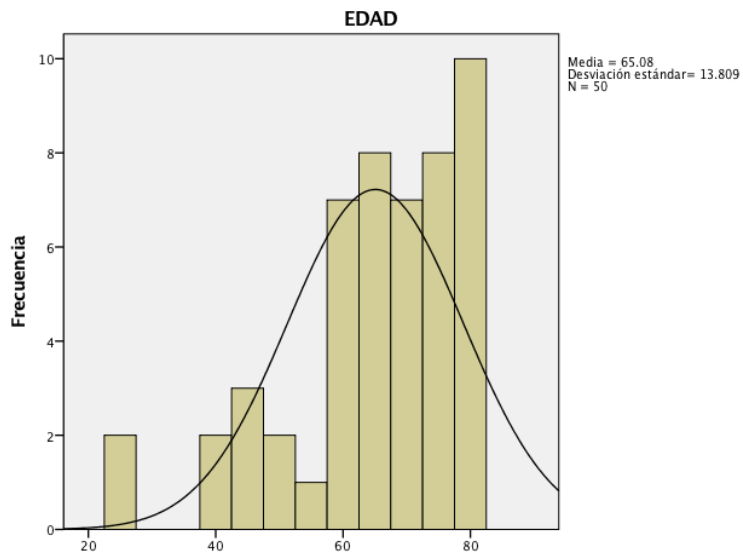
A continuación, se muestra el histograma de frecuencia de edades dividido por sexo de los 27 pacientes masculinos y 23 pacientes femeninos en donde el rango de edad del sexo masculino se encuentra entre 25-80 años y en el sexo femenino de 42-79 años



Grafica 2: Gráfica de barras donde se muestra la distribución de la población femenina respecto a rangos de edad



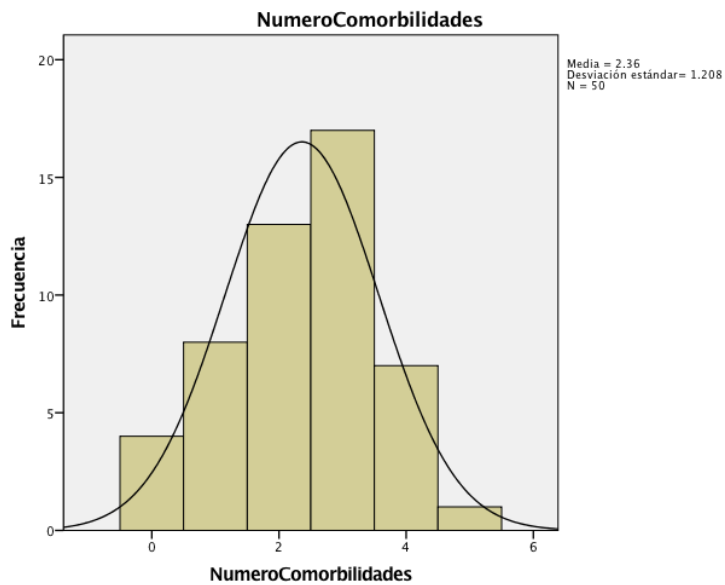
Grafica 3: Gráfica de barras donde se muestra la distribución de la población masculina respecto a rangos de edad



Grafica 4: Histograma donde se muestra la distribución de la población total respecto a rangos de edad

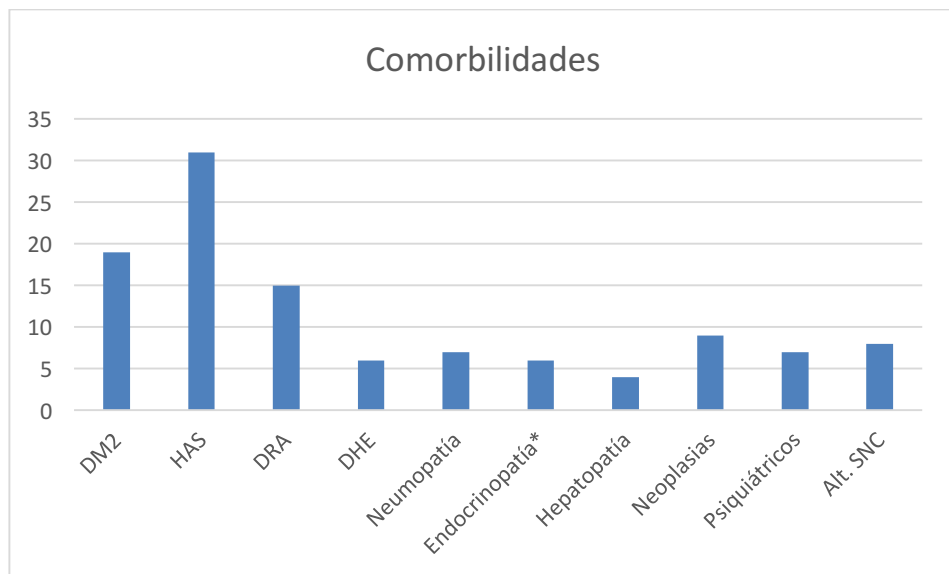
COMORBILIDADES

Se realizó estadística descriptiva de las comorbilidades con las que contaban los pacientes que ingresaron al estudio las cuales se distribuyeron con una media de 2.36 comorbilidades por paciente (Grafica 5).

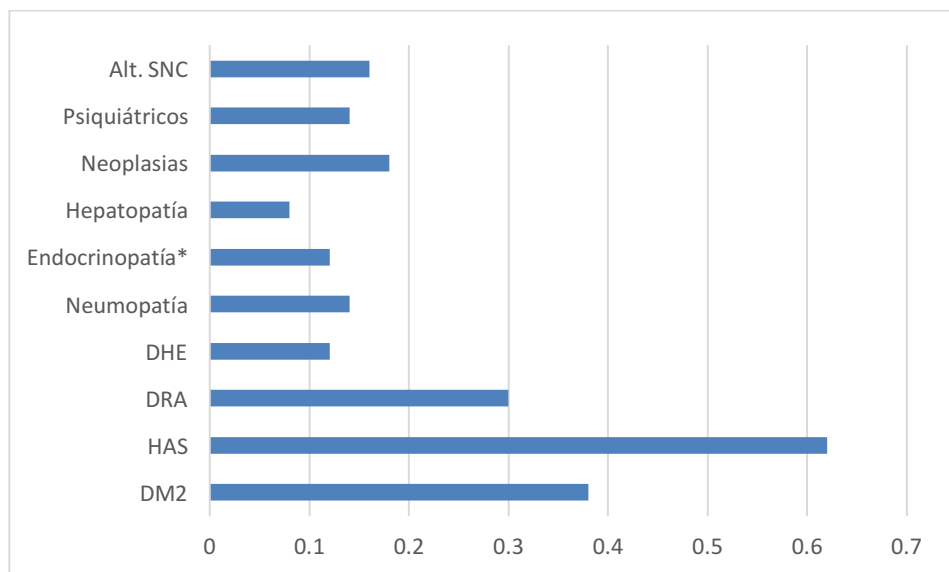


Grafica 5: Histograma donde se muestra el número de comorbilidades de la población total

Posteriormente se desglosan dichas comorbilidades especificándolas según la patología donde se encontro la Hipertensión Arterial como la comorbilidad más prevalente con 31 pacientes (62%) en nuestra población. (gráfica 6 y 7)



Gráfica 6: Gráfica de barras donde se muestra la prevalencia de comorbilidades por órganos y sistemas en la muestra estudiada



Gráfica 7: Gráfica de barras donde se muestra el porcentaje de distribución de comorbilidades por órganos y sistemas en la muestra estudiada

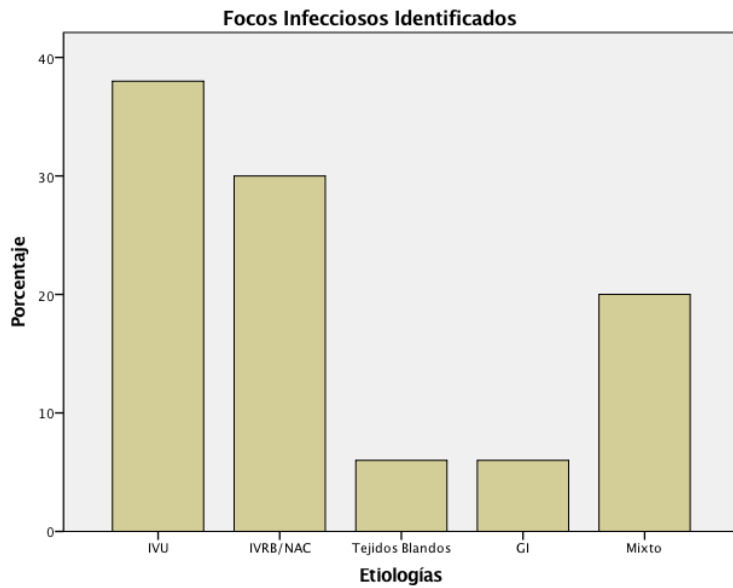
DIAGNÓSTICO DE SEPSIS

Todos los pacientes estudiados, comprenden el número total de pacientes que ingresaron al Hospital Central Norte en el periodo establecido y que cumplieron al menos 2 criterios de qSOFA con un foco infeccioso identificado.

A continuación, presentamos la distribución de los focos infecciosos identificados en nuestra población (Tabla 3):

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	IVU	19	33.3	38.0	38.0
	IVRB/NAC	15	26.3	30.0	68.0
	Tejidos Blandos	3	5.3	6.0	74.0
	GI	3	5.3	6.0	80.0
	Mixto	10	17.5	20.0	100.0
	Total	50	87.7	100.0	
Total		50	100.0		

Tabla 3: Frecuencia y porcentaje de focos infeccioso identificados



Grafica 8: Gráfica de barras donde se muestra el porcentaje de distribución de los focos infecciosos identificados en la población estudiada

MORTALIDAD PREDICHA VS TASA DE MORTALIDAD

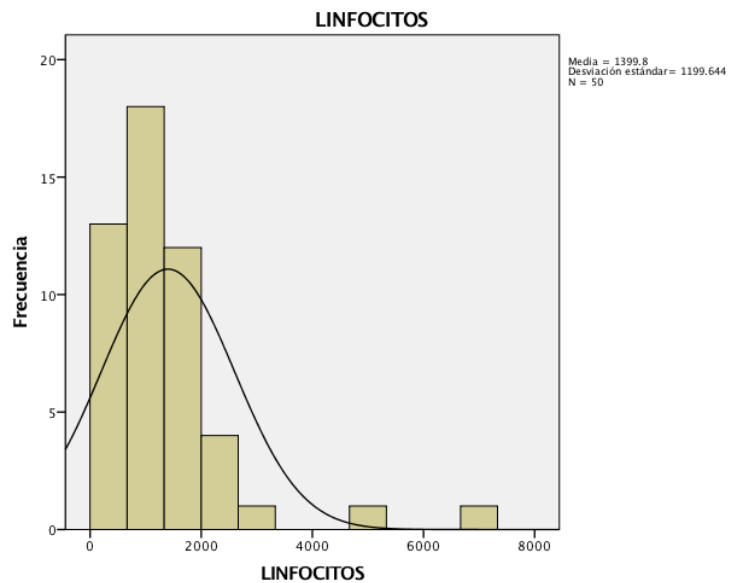
Se analizó la mortalidad de la población durante su hospitalización obteniendo una tasa del 20% con 10 defunciones dentro de la población total (N=50) la cual es menor a la predicha por el APACHE II score del cual se obtuvo una media de 28.6% (DE 14.8%) como se observa en la tabla 4:

MORTALIDAD	
N	50
Media	28.6000%
Error estándar de la media	2.08708%
Desviación estándar	14.75791%
Rango	47.00%
Mínimo	8.00%
Máximo	55.00%

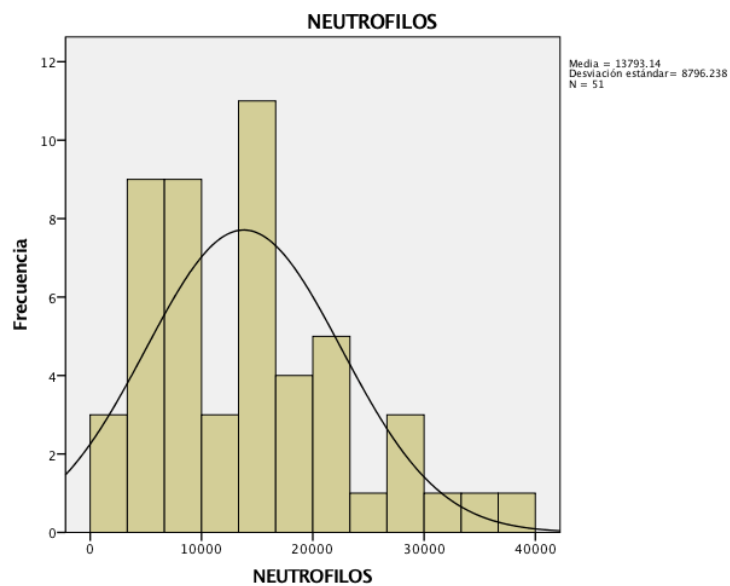
Tabla 4: Análisis descriptivo de la predicción de mortalidad obtenida por APACHE II

APACHE II e IIS

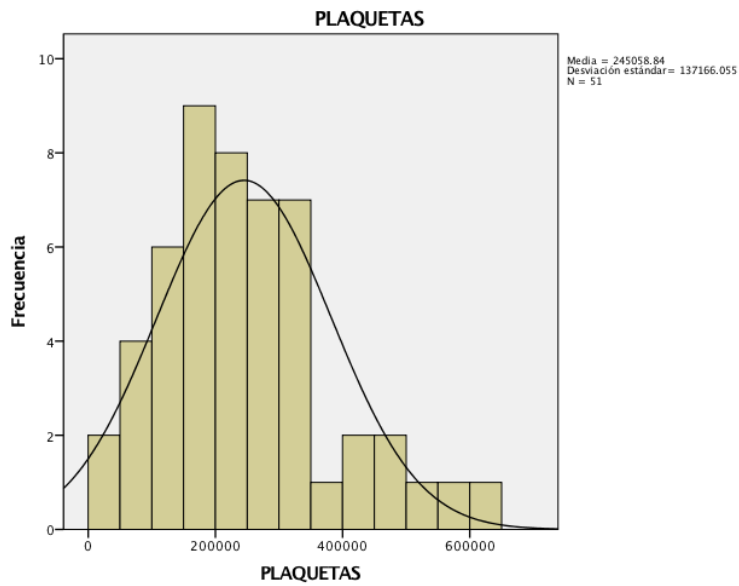
De la población total se obtuvieron valores de IIS y APACHE Score conforme a las estipulaciones previamente comentadas. En las siguientes gráficas se muestran las medidas de tendencia central de dichos valores.



Gráfica 9: Histograma donde se muestra la distribución según la cuenta total de linfocitos de la población



Gráfica 10: Histograma donde se muestra la distribución según la cuenta total de neutrófilos de la población



Gráfica 11: Histograma donde se muestra la distribución según la cuenta total de plaquetas de la población

En las gráficas anteriores se encontró una media en los niveles de plaquetas de 245,058 mm^3 (gráfica 11), neutrófilos de 13793 mm^3 (gráfica 10) y linfocitos de 1399 mm^3 (gráfica 9).

Con los datos obtenidos se calculó el IIS y el APACHE II score como se planteó en la metodología y se obtuvo la siguiente distribución de datos (tabla 5):

Estadísticos descriptivos									
	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar	Varianza	Curtosis	
	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Error estándar
IIS SCORE	50	27834777.778	305222.222	28140000.000	4214513.15225	5629158.966813	31687430673653.900	8.176	.662
APACHE SCORE	50	24.0	5.0	29.0	17.020	5.9539	35.449	-.592	.662
N válido (por lista)	50								

Estadísticos

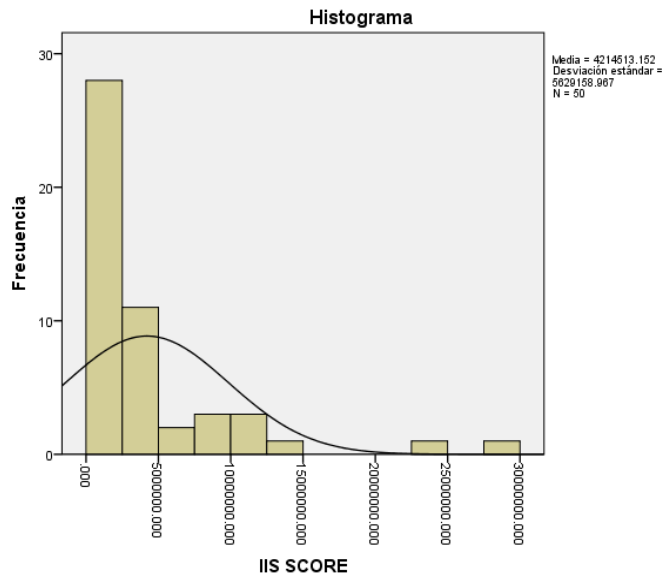
		IIS SCORE	APACHE SCORE
N	Válido	50	50
	Perdidos	7	7
Media		4214513.15225	17.020
Error estándar de la media		796083.295562	.8420
Mediana		2118636.36364	16.000
Moda		305222.222 ^a	15.0 ^a
Desviación estándar		5629158.966813	5.9539
Varianza		31687430673653.900	35.449
Asimetría		2.689	.170
Error estándar de asimetría		.337	.337
Curtosis		8.176	-.592
Error estándar de curtosis		.662	.662
Rango		27834777.778	24.0
Mínimo		305222.222	5.0
Máximo		28140000.000	29.0
Suma		210725657.612	851.0
Percentiles	25	1022468.75000	12.750
	50	2118636.36364	16.000
	75	4367812.50000	21.000

a. Existen múltiples modos. Se muestra el valor más pequeño.

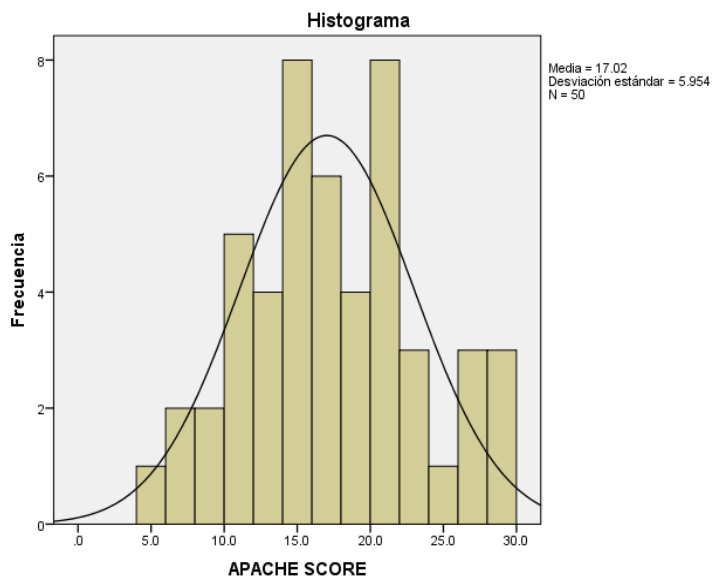
Tabla 5: Medidas de tendencia central de los resultados de IIS y APACHE SCORE

Como se puede ver en la tabla 5, el ISS tiene por curtosis asimetría y comportamiento no paramétrico; APACHE tiene por curtosis simetría y comportamiento paramétrico, por lo que se decidió realizar un análisis de correlación de Spearman.

A continuación se muestran los histogramas de distribución de ambas variables, tanto APACHE como IIS (gráfica 12 y 13):



Gráfica 12: Histograma de distribución de los valores de IIS obtenidos en la población estudiada



Gráfica 13: Histograma de distribución de los valores de APACHE obtenidos en la población estudiada

PRUEBAS DE NORMALIDAD

Para determinar el tipo de distribución de las variables a estudiar se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov con lo que se obtuvo lo siguiente:

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para APACHE

		APACHE SCORE
N		50
Parámetros normales ^{a,b}	Media	17.020
	Desviación estándar	5.9539
Máximas diferencias extremas	Absoluta	.108
	Positivo	.108
	Negativo	-.068
Estadístico de prueba		.108
Sig. asintótica (bilateral) "p"		.200 ^{c,d}

a. La distribución de prueba es normal.

b. Se calcula a partir de datos.

c. Corrección de significación de Lilliefors.

d. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para IIS

		IIS SCORE
N		50
Parámetros normales ^{a,b}	Media	4214513.15225
	Desviación estándar	5629158.966813
Máximas diferencias extremas	Absoluta	.280
	Positivo	.280
	Negativo	-.244
Estadístico de prueba		.280
Sig. asintótica (bilateral) "p"		.000 ^c

a. La distribución de prueba es no normal.

b. Se calcula a partir de datos.

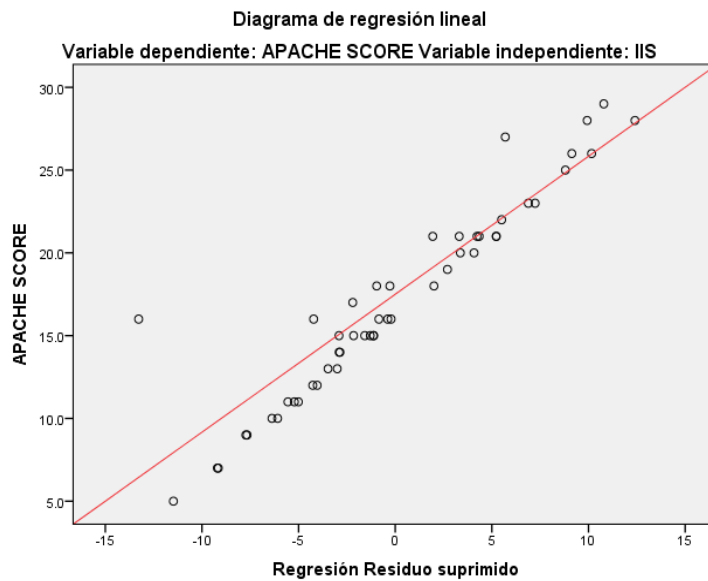
c. Corrección de significación de Lilliefors.

Tabla 6: Prueba de K-S para IIS y APACHE SCORE

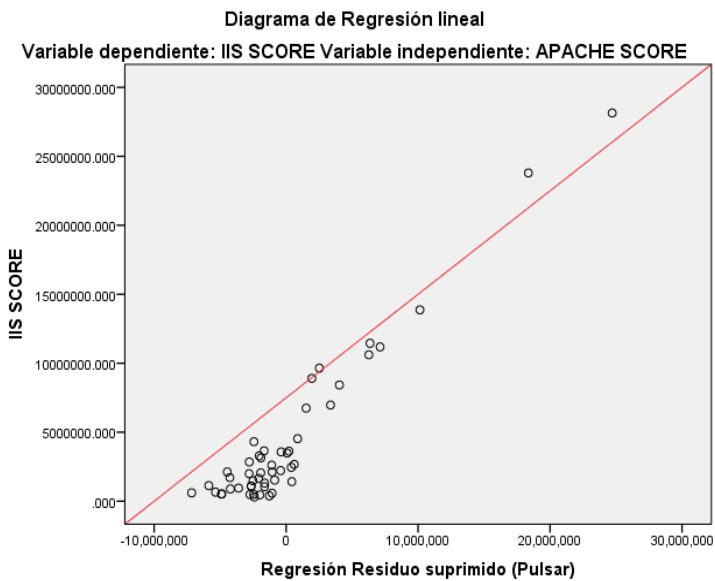
Con lo anterior se concluye que la distribución de los valores de ambas variables (APACHE e IIS) sigue una tendencia no paramétrica.

ANÁLISIS DE CORRELACIÓN DE SPERMANN ENTRE IIS Y APACHE

Realizamos una correlación lineal del IIS y APACHE inicialmente tomando como variable dependiente al APACHE y como independiente al IIS y posteriormente se realizó de manera opuesta:



Gráfica 13: Diagrama de regresión lineal analizando la correlación entre APACHE Score e IIS



Gráfica 14: Diagrama de regresión lineal analizando la correlación entre IIS y APACHE Score

Se realizó una correlación no paramétrica de Spearman con los siguientes resultados:

Correlaciones

			IIS SCORE	APACHE SCORE
Rho de Spearman	IIS SCORE	Coefficiente de correlación	1.000	.347*
		Sig. (bilateral)		.013
		N	50	50
	APACHE SCORE	Coefficiente de correlación	.347*	1.000
		Sig. (bilateral)	.013	
		N	50	50

*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (2 colas).

Hemos encontrado un valor del coeficiente de Rho de Spearman de **0.347**, por lo que podemos inferir que existe una correlación positiva entre las escalas de predicción IIS Score y APACHE-II Score.

ANALISIS DE RESULTADOS

En el presente estudio prospectivo se analizaron a los pacientes con diagnóstico de sepsis que ingresaron al piso de medicina interna del Hospital Central Norte. En total 50 pacientes cumplieron los criterios de inclusión para el presente estudio. La distribución por sexo fue de 27 hombres (54%) y 23 mujeres (46%). La edad promedio fue de 65 años (Rango 25-80 años) y contaban en promedio con 2.3 comorbilidades agregadas entre la cual destacó la Hipertensión Arterial Sistémica, con una prevalencia del 62% ($p=0.012$) y Diabetes Mellitus tipo 2 en un 38% ($p=0.012$).

Por el tipo de diagnóstico, y como era esperado al ser pacientes con sepsis, se analizaron los signos vitales de ingreso con frecuencia cardiaca con media de 101 (taquicardia), frecuencia respiratoria con media de 24 (taquipnea), temperatura de 37.8 (hipertermia) y tensión arterial media de 76.5 mmHg. En la exploración física se determinó el Glasgow inicial con una media de 12.8 detectando un impacto neurológico relevante.

Finalmente, secundario a la respuesta inflamatoria sistémica al análisis de las medias de conteos celulares plasmáticos se encontró tendencia a la leucocitosis (media = 21,014), neutrofilia (media = 14,069).

Como comorbilidad agregada se encontró una media en niveles de creatinina con media en 1.7 que refleja una prevalencia importante de involucro renal en sepsis donde al final se determinó una incidencia de Lesión Renal Aguda en el 30% de los pacientes.

La correlación demostrada entre el IIS y APACHE con análisis de Spearman, ($Rho= 0.347$) concluye que existe una correlación POSITIVA DEBIL.

Es importante remarcar que con estos resultados se comprueba de manera parcial que el IIS se eleva conforme el APACHE II Score, indicando un pronóstico más sombrío y probablemente reflejando la disregulación en el sistema inmune a nivel hematopoyético.

Cabe mencionar que la correlación débil puede deberse al tamaño de la muestra que desafortunadamente fue pequeño infiriendo que la causa se debió a la baja sensibilidad de los nuevos criterios para diagnóstico de sepsis.

Analizando los datos epidemiológicos recabados, la distribución entre sexo y edad fue simétrico y se mostró que las Infecciones de vías urinarias fueron la principal etiología identificada con un 33.3% en los pacientes estudiados lo cual concuerda con la estadística de nuestra institución siendo la enfermedad infecciosa más frecuente en el servicio de hospitalización.

También es importante mencionar que el 17.5% de los pacientes estudiados se identificaron de manera simultánea 2 focos infecciosos activos siendo imposible identificar clínicamente el inicial.

Por último, hacemos énfasis que con los nuevos criterios de Sepsis propuestos por el panel SEPSIS-3 se obtuvo una muestra menor a la calculada secundario a que dichos criterios intentan evitar la sobre-estimación de la sepsis que se veía al usar al síndrome de

respuesta inflamatoria sistémica como criterio diagnóstico. Aunque los nuevos criterios tienen una alta especificidad, es probable que la sensibilidad haya disminuido de manera importante y no descartamos que ahora se caiga en la infra-estimación del diagnóstico de sepsis

CONCLUSIÓN

Nuestros resultados, abren las puertas para que se continúe estudiando el ISS en nuevos estudios con muestras más grandes, de manera prospectiva y multicéntrica, para establecerlo como predictor de mal pronóstico en sepsis y colocarlo como una herramienta clínica de fácil acceso que nos ayude a detectar de manera temprana a los pacientes con alto riesgo de complicaciones.

Debido al impacto de la sepsis en la población, dificultad de diagnóstico, morbi-mortalidad y costos de atención se deben seguir buscando nuevas herramientas diagnósticas y pronósticas que permitan optimizar el estudio de dicho trastorno, mejorando así la sobrevida, nosotros concluimos que el ISS puede ser un excelente candidato a esta tarea.

Bibliografía

1. Proctor M.J, Morrison D.S, Talwar D, Balmer S.M, Fletcher C.D, O'Reilly D.S,. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. Eur. J. Cancer. 2011; 47: p. 2633-2641.
2. Dellapasqua S, Bagnardi V, Bertolini F, Sandri M.T, Pastrello D, Canello G,. Increased mean corpuscular volume of red blood cells predicts response to metronomic capecitabine and cyclophosphamide in combination with bevacizumab. Breast. 2012; 21: p. 309-313.
3. Xu L, Zhou X, Wang J, Zhu W, Liu P.. The hematologic markers as prognostic factors in patients with resectable gastric cancer. Cancer Biomark. 2016; 18: p. 1-9.
4. Liu ZL, Zeng TT, Zhou XJ, Ren YN, Zhang L, Zhang XX, Ding ZY. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic marker for chemotherapy in advanced lung cancer. Int J Biol Markers. 2106 Julio;; p. 00-01.
5. Sun X, Liu X, Liu J, Chen S, Xu D, Li W, Zhan Y, Li Y, Chen Y, Zhou Z.. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio plus platelet-to-lymphocyte ratio in predicting survival for patients with stage I-II gastric cancer. Chin J Cancer. 2016; 24(35): p. 35-57.
6. Hu B, Yang X.R, Xu Y, Sun Y.F, Sun C, Guo W,. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellularcarcinoma. Clin. Cancer Res. 2014; 20(23): p. 6212-6222.
7. Hong X, Cui B, Wang M, Yang Z, Wang L, Xu Q. Systemic Immune-inflammation Index, Based on Platelet Counts and Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Is Useful for Predicting Prognosis in Small Cell Lung Cancer. Tohoku J Exp Med. 2015; 236(4): p. 297-304.
8. Liu X, Sun X, Liu J, Kong P, Chen S, Zhan Y. Preoperative C-Reactive Protein/ Albumin Ratio Predicts Prognosis of Patients after Curative

- Resection for Gastric Cancer. *Translational Oncology*. 2015;(8): p. 339-345.
9. Yang Z, Zhang J, Lu Y, Xu Q, Tang B, Wang Q. Aspartate aminotransferase-lymphocyte ratio index and systemic immune-inflammation index predict overall survival in HBV- related hepatocellular carcinoma patients after transcatheter arterial chemoembolization. *Oncotarget*. 2015; 6(40): p. 43090-43098.
 10. Wang BL, Tian L, Gao XH, Ma XL, Wu J, Zhang CY. Dynamic change of the systemic immune inflammation index predicts the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma after curative resection. *Clin Chem Lab Med*. 2016; 0(0): p. 1-7.
 11. Passardi A, Scarpi E, Cavanna L, Dall'Agata M, Tassinari D, Leo S. Inflammatory indexes as predictors of prognosis and bevacizumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *Oncotarget*. 2016; 7(22): p. 33210-33219.
 12. Lagunas MA. Tesis de Posgrado: Relación del índice de inmunidad-inflamación sistémica con mortalidad hospitalaria en el servicio Medicina Interna en el periodo de enero 2013 a diciembre 2015 Ciudad de México: UNAM; 2016.
 13. Van der Poll Tom, Van de Veerdonk Frank L., Scicluna Brendon P., Netea Mihai G. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nature Reviews*. 2017 April 24; Advance Publication(Online).
 14. Gaieski, D. F., Edwards, J. M., Kallan, M. J. & Carr, B. G. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit. Care Med*. 41, 1167–1174 (2013).
 15. Dennis Kasper, Anthony Fauci, Stephen Hauser, Dan Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo. Harrison. Principios de Medicina. 19th ed. Maier RV, editor. México: McGraw-Hill; 2016.

16. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med*. 2015 Apr 23; 372(17): p. 1629-1638.
17. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, Rubenfeld G, Kahn JM, Shankar-Hari M, Singer M, Deutschman CS, Escobar GJ, Angus DC.. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23; 315(8): p. 762-774.
18. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC.. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23; 315(8): p. 801-810.
19. Padrón Sánchez A, Puga Torres M, Peña Dorado R, Bravo Pérez R, Quinónez Zamora A. Validación de la Escala Pronóstica del Enfermo Crítico I (EPEC I) comparada con las predicciones de mortalidad del APACHE II. *Rev Cub Med Int Emerg*. 2002 Feb; 1(1): p. 20-28.
20. Cowen JS., Kelly MA. Errors and bias in using predictive scoring systems. *Crit Care Clin*. 1994 jul; 10(6): p. 53.
21. Ho KM, Dobb GJ, Knuiman M y cols. A comparison of admission and worst 24-hour acute physiology and chronic health evaluation II scores in predicting hospital mortality: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2006 feb; 10(R4).
22. Escarce JJ, Kelley MA. Admission source to the medical intensive care unit predicts hospital death independent of APACHE II score. *JAMA*. 1990 Nov; 14(264(18)): p. 2389-94.
23. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest*. 1991 Dic; 100(6): p. 1619-36.

24. Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, Malila FM, Shaffer VL. Intensive care unit length of stay: Benchmarking based on Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV. *Crit Care Med.* 2006 Oct; 34(10): p. 2517-29.
25. Lolli C, Basso U, Derosa L, Scarpi E, Sava T, Santoni M, Crabb SJ, Massari F4, Aieta M, Conteduca V, Maruzzo M, La Russa F, Wheeler M, Berardi R, Galli L, De Giorgi U. Systemic immune-inflammation index predicts the clinical outcome in patients with metastatic renal cell cancer treated with sunitinib. *Oncotarget.* 2016 Jul 9. doi: 10.18632/oncotarget.10515. 2016 Jul 9; doi:10.18632(epub).
26. Carrillo-Esper R, Carrillo-Cordova JR, Carrillo-Cordova LD. Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. *Cir Ciruj.* 2009 Julio-Agosto; 77(4): p. 301-08.
27. Fleiss JL, Levin B, Paik MC.. The analysis of data from matched samples. In Balding DJ CNAFN, editor. *Statistical Methods for Rates and Proportions.* hoboken: Wiley Interscience; 19981. p. 373-406.
28. NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. *Diario Oficial de la Federación* de 04-01-2013.
29. DECLARACION DE HELSINKI DE LA ASOCIACION MEDICA MUNDIAL Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos (59a Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008) Punto 32