



**Universidad Nacional Autónoma de México**

**Facultad de Medicina**

**División de Estudios de Posgrado e Investigación Médica**

**Secretaría de Salud**

**Hospital Juárez de México**

**EVALUACIÓN DEL RECUENTO MONOCÍTICO Y SU  
PAPEL EN EL CHOQUE SÉPTICO.**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN**

**MEDICINA CRÍTICA**

**PRESENTA:**

**Dra. Nikolett Iren Medveczky Ordóñez**

**DIRECTOR:**

**Dr. Luis Antonio Gorordo Delsol**

**Ciudad de México – México 2019**



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.

## **RESPONSABILIDAD**

**Los conceptos vertidos en este trabajo  
son de exclusiva responsabilidad del autor.**

Dra. Nikolett Iren Medveczky Ordóñez

## **AGRADECIMIENTO**

**A mis padres, porque gracias a ellos he podido llegar más lejos, y convertirme en el ser humano que soy.**

**A mis hermanos, porque gracias a su apoyo incondicional puedo realizar este sueño y culminar mi subespecialidad. Davash gracias por estar presente siempre, sin ti esto no sería posible hoy.**

**Gracias amor por desvelarte conmigo las veces que fueron necesarias, gracias por impulsarme a seguir y darme una esperanza cuando la perdí y dejé de ver la luz.  
Gracias Marcos Amezcua.**

## **CARTA DE CESIÓN DE DERECHOS.**

En la Ciudad de México, México, el día 10 del mes de junio del año 2019. Quien suscribe, Nikolett Iren Medveczky Ordóñez, médico residente de la especialidad en Medicina Crítica, adscrito al Hospital Juárez de México con aval universitario por parte de la Universidad Nacional Autónoma de México, manifiesta que es autor intelectual del presente trabajo de Tesis que se llevó a cabo bajo la dirección del Dr. Luis Antonio Gorordo Delsol y cede los derechos del trabajo titulado **“EVALUACIÓN DEL RECuento MONOCITICO Y SU PAPEL EN EL CHOQUE SÉPTICO”**, a la Universidad Nacional Autónoma de México para su difusión con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas o de datos del trabajo sin el permiso expreso de la autora y/o director del trabajo. Éste puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección [medveniky@hotmail.com](mailto:medveniky@hotmail.com). Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente de este.

---

Dra. Nikolett Iren Medveczky Ordóñez.

---

**Dr. Jorge Alberto Castañón González**  
**ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA Y SUBESPECIALISTA EN MEDICINA CRÍTICA**  
**Jefe del Servicio De Medicina Crítica**  
**Profesor Titular del Curso Medicina Crítica**  
**Hospital Juárez de México**

---

**Dr. Luis Antonio Gorordo Delsol**  
**ESPECIALISTA EN MEDICINA DE URGENCIAS Y SUBESPECIALISTA EN MEDICINA CRÍTICA**  
**Profesor Adjunto al Curso de Medicina Crítica**  
**Investigador Principal**  
**Hospital Juárez de México**

---

**Dr. Jaime Mellado Abrego**  
**ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**  
**Jefe de Enseñanza**  
**Hospital Juárez de México**

---

**Dra. Nikolett Iren Medveczky Ordóñez**  
**Residente de SEGUNDO Año Medicina Crítica**  
**Tesista**  
**Hospital Juárez de México**

## **EVALUACIÓN DEL RECUENTO MONOCÍTICO Y SU PAPEL EN EL CHOQUE SÉPTICO.**

**HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA**

**Número de Registro: HJM 0583 / 19-R**

**Investigación:** Clínica / Enfermedades infecciosas y parasitarias

**Financiamiento:** Recursos existentes en el Hospital

**Investigadores:**

- Dra. Nikolett Iren Medveczky Ordóñez  
Residente de segundo año del Servicio de Medicina Crítica  
Teléfono 5563175297  
Correo electrónico: [medveniky@hotmail.com](mailto:medveniky@hotmail.com)
- Dr. Luis Antonio Gorordo Delsol  
Médico adscrito de la Unidad de Cuidados Intensivos  
Teléfono 5532033449  
Correo electrónico: [luis.gorordodelsol@icloud.com](mailto:luis.gorordodelsol@icloud.com)

## **ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.**

El presente trabajo se realizó en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Juárez de México.

Todos los procedimientos llevados a cabo fueron apegados a las normas y reglamentos institucionales y a los de la Ley General de Salud.

El Hospital Juárez de México es responsable del tratamiento y protección de los datos personales que proporcionaron para su atención médica en este nosocomio, mismos que fueron tratados estadísticamente en materia de salud, sin que se vulnerara su identidad mediante el proceso de disociación, para proteger la identificación de estos, de conformidad con la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados.

En todos los pacientes ingresados al estudio se brindó manejo integral acorde a la patología, siempre apegado a guías y normas internacionales de medicina crítica.

## ÍNDICE GENERAL

<b>CONTENIDO</b>	<b>PÁGINA</b>
Resumen	9
Marco Teórico	11
Justificación	16
Objetivo general	16
Objetivos específicos	16
Pregunta de Investigación	16
Metodología	16
Criterios de inclusión	17
Criterios de exclusión	17
Criterios de eliminación	17
Definición de variables	17
Técnicas, instrumentos y recolección de información	18
Análisis estadístico	19
Resultados	20
Discusión	31
Conclusiones	33
Anexos	34
Referencias Bibliográficas	36

## RESUMEN

**PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:** Sepsis, un síndrome de anomalías fisiológicas, patológicas y bioquímicas inducidas por infección. Sigue siendo un importante problema de atención médica asociado con una alta mortalidad y costo de atención médica. Nuestra comprensión de la patogenia de la sepsis es más amplia, sin embargo, la función de algunos elementos celulares que son una parte esencial de la línea inmune innata es aún desconocida. A diferencia de las alteraciones documentadas en los neutrófilos y los linfocitos durante la sepsis, el papel desempeñado por los monocitos todavía no está claro, especialmente si el recuento absoluto está directa o inversamente asociado con el pronóstico de estos pacientes.

### OBJETIVO GENERAL

- Evaluar la asociación del recuento monocítico con la severidad y mortalidad en pacientes con choque séptico en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Juárez de México.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar la asociación entre el valor de monocitos al ingreso y egreso a unidad de cuidados intensivos y su estancia en el servicio.
- Identificar la correlación entre el nivel de monocitos y días de ventilación mecánica.

### PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe asociación entre el recuento monocítico y la severidad del choque séptico?

**METODOLOGÍA:** Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo.

**POBLACIÓN:** Muestra por conveniencia. Hombres y mujeres mayores de 18 años, ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Juárez de México.

**RESULTADOS:** Recolectamos 48 pacientes (54.2% mujeres). La edad media fue de  $48 \pm 17.3$  años. Las causas del shock séptico fueron: médico 54.2%, quirúrgico 43.8% y trauma 2%. La puntuación media de APACHE II y SOFA fue de  $17.8 \pm 7.9$  y  $9.7 \pm 4.9$  respectivamente. La duración de la estancia en la UCI fue de  $6,4 \pm 5,8$  días. Once pacientes (22.9%) fallecieron durante el seguimiento. El coeficiente de correlación de Pearson entre el recuento inicial de monocitos y la disfunción orgánica fue de  $-0.094$  ( $p = 0.52$ ), con un coeficiente de determinación de 0.9. Los recuentos iniciales de monocitos  $<300$  células / uL mostraron el mayor riesgo de mortalidad a los 28 días con OR 2.375 (IC 95%: 0.553 - 10.196,  $p = 0.244$ ), mientras que el grupo de pacientes  $> 1000$  células / uL mostró un riesgo más bajo de mortalidad con OR 0.950 (95 % IC 0,086 – 10,499,  $p = 0,966$ ).

**Palabras Clave:** monocitos, mortalidad, disfunción orgánica, sepsis, choque séptico

## SUMMARY

**PROBLEM STATEMENT:** Sepsis, a syndrome of physiologic, pathologic, and biochemical abnormalities induced by infection. Remains to be a significant health care issue associated with high mortality and healthcare cost. Our understanding of the pathogenesis of sepsis is broader, however the function of some cellular elements that are an essential part of the innate immune line is still unknown. Unlike the alterations documented in neutrophils and lymphocytes during sepsis, the role played by monocytes is still unclear, especially if the absolute count is directly or inversely associated with the prognosis of these patients.

## GENERAL PURPOSE

- To evaluate the association of monocytic count with the severity and mortality in patients with septic shock at the intensive care unit (ICU) of a tertiary hospital Mexico City.

## SPECIFICS GOALS

- To evaluate the association between the value of monocytes on admission and discharge to an intensive care unit and their stay in the service.
- To identify the correlation the level of monocytes and days of mechanical ventilation

## RESEARCH QUESTION

Is there an association between the monocytic count and the severity of septic shock?

**METHODOLOGY:** Observational, descriptive, retrospective.

**POPULATION:** Sample for convenience. Men and women over 18 years old, admitted to the Intensive Care Hospital Juárez of Mexico.

**RESULTS:** We collected 48 patients (54.2% female). Mean age was  $48 \pm 17.3$  years. The causes of septic shock were: medical 54.2%, surgical 43.8% and trauma 2%. Mean APACHE II and SOFA score were  $17.8 \pm 7.9$  and  $9.7 \pm 4.9$  respectively. The length of stay in ICU was  $6.4 \pm 5.8$  days. Eleven patients (22.9%) died during the follow-up. Pearson's correlation coefficient between initial monocytes counts and organ dysfunction was  $-0.094$  ( $p=0.52$ ), with determination coefficient of 0.9. Initial monocyte counts  $< 300$  cells/uL showed highest risk of mortality at 28 days with OR 2.375 (95% IC 0.553 – 10.196,  $p=0.244$ ), whereas patients group  $> 1000$  cells/uL showed lower risk of mortality with OR 0.950 (95% IC 0.086 – 10.499,  $p=0.966$ ).

**Key Words:** monocytes, mortality, organ dysfunction, sepsis, septic shock

## 1. MARCO TEÓRICO:

La sepsis es una de las principales causas de ingreso y morbilidad en las unidades de cuidados intensivos (UCI), debido a múltiples factores, como el envejecimiento poblacional, exacerbación de las enfermedades crónico-degenerativas e inmunodepresión [1].

Por tal motivo, en los últimos años la Organización Mundial de la Salud (OMS) consideró a la sepsis prioridad 1 (crítica) de salud. Esto ha llevado a la necesidad de actualizar continuamente conceptos y estrategias de manejo desde el 2001 con la finalidad de reducir la mortalidad, es así como en el año 2016 la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos (SSCM) y la Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos (ESICM) convocaron a un grupo de trabajo para desarrollar el consenso de la tercera definición internacional de sepsis y choque séptico (Sepsis-3) la cual abandona los criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) debido a que carecen de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico [2].

El tercer consenso internacional define a la sepsis como una disfunción orgánica, potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección, con un foco sospechado o documentado y un incremento de dos o más puntos en la Evaluación Secuencial de Insuficiencia Orgánica (SOFA). A su vez el choque séptico se redefine como un subconjunto de sepsis donde las alteraciones circulatorias y metabólico-celulares son tan graves que aumentan sustancialmente la mortalidad. Para que se considere estado de choque la respuesta desregulada del hospedero debe acompañarse de hipotensión persistente la misma que requiere terapia vasopresora para mantener presión media arterial (PAM) > 65 mm Hg además de documentarse elevación de lactato sérico > 2mmol/L (18 mg/dL) a pesar de una adecuada reanimación hídrica [3].

La sepsis continúa siendo uno de los mayores problemas de salud alrededor del mundo, afectando entre 27 y 30 millones de personas, de las cuales fallecen alrededor de 6 y 9 millones al año, esto corresponde a que una persona muere por sepsis cada 3 a

4 segundos [1]. Los estudios epidemiológicos reportan que existe gran variación con respecto a la incidencia de la sepsis en las unidades de cuidados intensivos (UCIs) con reportes que van desde 20% hasta el 80% y el choque séptico se reporta entre un 10% y 30% con un aumento considerable en las UCIs [4, 5]. La distribución por género de dicha patología es muy variada, hasta estudios reportados en 2016 existe un claro predominio en el sexo masculino y en estudios epidemiológicos posteriores las mujeres encabezan la lista y la edad promedio de presentación es de 62 años  $\pm$  8 años.

De los pacientes que ingresan con diagnóstico de sepsis o choque séptico entre el 5.2% y el 9% se encuentran inmunocomprometidos y aproximadamente el 30% inmunodebilitados destacando principalmente la diabetes mellitus (DM) y uso crónico de esteroides; según el tipo de admisión (médico o quirúrgico) es más frecuente el ingreso por causas médicas entre el 75% y 84% en relación con la admisión quirúrgica que representa del 13% al 20. Con respecto a las características de los episodios de sepsis y choque séptico predomina el foco respiratorio seguido del gastrointestinal; de los microorganismos responsables impera el origen bacteriano y de ellas las gram negativas, a continuación, se encuentra el origen fúngico y posteriormente el viral [4, 5, 6, 7].

Entendemos ahora que la sepsis no es solo una tormenta de citocinas proinflamatorias, ya que puede causar alteraciones y daño severo en todos los sistemas del organismo empezando por el sistema inmune innato el cual representa la primera línea de defensa al detectar microorganismos a través de receptores tipo Toll (TLR), receptores de lecitina tipo C, receptores de ácido retinoico inductores del gen tipo 1 y receptores unidos al nucleótido del dominio de oligomerización (NOD) en los primeros minutos a horas tras el daño [8, 9]. Estos receptores son capaces de reconocer patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) que son lipopolisacáridos en gramnegativos y peptidoglucano y ácido lipoteicoico en grampositivos y patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) conocidos también como alarminas (liberadas a la circulación posterior a una lesión estéril como un traumatismo cerrado); que son los responsables de la señalización y liberación de moléculas y citocinas tales como IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, INF- $\gamma$ , NF $\kappa$ B y de especies reactivas de oxígeno.

La activación de estas múltiples vías de señalización conduce a la expresión de varias clases de genes comunes que están involucrados en la inflamación, inmunidad adaptativa y metabolismo celular [9, 10].

Cada línea celular del sistema innato juega un papel importante y crítico en esta batalla, los neutrófilos están implicados tanto en los papeles beneficioso como perjudiciales y al ser reclutados actúan en la respuesta temprana del huésped a la sepsis, no obstante, su apoptosis tardía y a la respuesta prolongada se asocia a mayor daño orgánico, mayor síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y mortalidad. Los neutrófilos también liberan redes de ADN extracelular denominadas trampas extracelulares de neutrófilos que favorecen la eliminación de patógenos. Las especies reactivas de oxígeno perpetúan la respuesta inflamatoria y son responsables directos de la lesión endotelial y del daño mitocondrial que acrecienta la disfunción orgánica múltiple. Se produce también afección de los macrófagos, en los cuales se expresa el receptor 1 de muerte celular programada (PD-1) que se relaciona con protección y menor letalidad de la sepsis, y el receptor de adenosina el cual disminuye los marcadores inflamatorios, incrementa la destrucción bacteriana y mejora la supervivencia. La disfunción de los monocitos produce menor expresión de HLA-DR (marcador de agotamiento celular) lo cual representa un predictor independiente de infección nosocomial en pacientes sépticos.

Si bien en la sepsis aumenta el recuento de glóbulos blancos esto se debe a un incremento del sistema innato en forma de neutrófilos circulantes por el contrario los linfocitos disminuyen marcadamente, siendo mayor la disminución en la población de células T CD4+ y linfocitos B; proceso que comienza de manera temprana (a las 3 horas aproximadamente) con disminución del peso y del número de células del timo. Las alteraciones de los linfocitos inducidas por la sepsis linfopenia severa consecuencia del aumento de la apoptosis, disminución de la proliferación de células T y de la producción de citoquinas. Así los pacientes con choque séptico con un desenlace fatal presentan un porcentaje muy disminuido de CD19+ y CD23+. La importancia funcional de esta pérdida ha sido confirmada en múltiples modelos sépticos que demuestran que la prevención

de la apoptosis o el tratamiento con inhibidores de las caspasas mejora la supervivencia [8, 11].

Nuestra comprensión sobre la patogénesis de la sepsis actualmente es más amplia, pero aún se desconoce la función que cumplen algunos elementos celulares como los monocitos, parte esencial de la línea inmunológica innata debido a que son los primeros efectores de inmunidad por sus propiedades de ingerir y destruir microorganismos, así como mediar la respuesta inflamatoria [12].

Los monocitos son parte de las células blancas, representan del 3 – 7% de ellas y son parte fundamental del sistema celular inmune innato de los vertebrados. Estos se producen en la médula ósea y en el bazo y una vez que se encuentran en los tejidos se diferencian en macrófagos y células dendríticas para cumplir funciones tales como expresión de citocinas, fagocitosis y presentación de antígenos. En los seres humanos se han reconocido 3 subtipos de monocitos CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup> clásicos (similares a Ly-6c<sup>high</sup> monocitos de los ratones con función proinflamatoria) que producen elevadas cantidades de citocinas inflamatorias; CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup> (intermedio), con un papel proinflamatorio y los CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup> con un comportamiento de vigilantes [13, 14].

Ante un proceso infeccioso la circulación de los monocitos dura de 1 a 3 días, posteriormente subpoblaciones con capacidad de expresar receptores de superficie de citocinas como la subpoblación CX3CR1<sup>low</sup>, CCR2<sup>+</sup>, CD62L<sup>+</sup> migra hacia tejidos inflamatorios y la CX3CR1<sup>high</sup>, CCR2<sup>-</sup>, CD62L<sup>-</sup> coloniza tejidos en condiciones basales para diferenciarse en macrófagos con especificidad tisular como células de Kupffer (hígado), macrófagos alveolares, macrófagos peritoneales, células microgliales cerebrales, etc., los cuales pueden sobrevivir meses o incluso años. La migración de los monocitos se debe a la proteína inflamatoria de macrófagos (MIP) y durante este trayecto de migración de los monocitos se produce la adhesión al tejido celular lesionado mediante moléculas de adhesión intercelular (ICAM) 1 y 2, moléculas de adhesión de células vasculares (VCAM). Finalmente, los monocitos mediante su actividad fagocítica participan en la homeostasis y en la sepsis son fuente de producción de citocinas

durante un tiempo limitado, reponen los macrófagos tisulares, son bactericidas (ayudan a eliminar senescentes y células apoptóticas) y recorren los tejidos vasculares en busca de invasión microbiana **[14, 15]**.

A diferencia de las alteraciones documentadas en neutrófilos y linfocitos durante el insulto séptico, el papel que desempeñan los monocitos aún es poco claro, sobre todo si el conteo absoluto se asocia directa o inversamente con el pronóstico de estos pacientes. Existen estudios en los que se ha informado que la inflamación sistémica inducida a través de endotoxemia en modelos experimentales humanos causó una profunda monocitopenia, mientras que otros estudios reportan monocitopoyesis. Es así que el recuento de células de tipo monocitos al momento del diagnóstico de sepsis dependerá del progreso del proceso séptico y esto sería reflejo de la gravedad y del fracaso de la defensa local sistémica **[15]**.

## 2. JUSTIFICACIÓN

La comprensión sobre la fisiopatología de la inflamación y choque séptico ha progresado considerablemente, sin embargo, el papel de los monocitos -células clave en el sistema inmunológico innato- y su impacto en esta patología ha sido controversial y poco estudiado. Por lo tanto, es necesario analizar el comportamiento que tiene esta línea celular en la evolución y pronóstico del choque séptico.

## 3. OBJETIVOS

### 3.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar la asociación del recuento monocítico con la severidad y mortalidad en pacientes con choque séptico en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Juárez de México.

### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar la asociación entre el valor de monocitos al ingreso y egreso a unidad de cuidados intensivos y su estancia en el servicio.
- Identificar la correlación entre el nivel de monocitos y días de ventilación mecánica.

## 4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe asociación entre el recuento monocítico y la severidad del choque séptico?

## 5. METODOLOGÍA:

### 5.1 Diseño de investigación:

Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo.

### 5.2 Definición de población:

**Lugar:** Unidad de Cuidados Intensivos (Unidad médico-quirúrgica de 9 camas), Hospital Juárez de México.

**Tiempo:** Base de datos de julio 2018 a diciembre 2018.

**Población y muestra:** Muestra por conveniencia. Hombres y mujeres mayores de 18 años, ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Juárez de México.

**Criterios de inclusión:**

- Pacientes mayores de 18 años con criterios de choque séptico.
- Estancia en UCI mínima de 48 horas.

**Criterios de exclusión:**

- Pacientes con antecedentes oncológicos.
- Pacientes con enfermedades hematológicas.
- Tratamiento previo con inmunosupresores e inmunomoduladores.
- Pacientes con trasplante.
- Pacientes con diagnóstico previo de HIV.

**Criterios de eliminación:**

- Expediente incompleto o sin registro de la biometría hemática.
- Diagnóstico de HIV durante su estancia en UCI.

**5.3 Definición de variables:**

- **Variable:** Cuantitativa
- **Escala de medición:** Continua
- **Variable dependiente:** severidad y mortalidad.
- **Variable independiente:** Recuento de monocitos

<b>Variable</b>	<b>Descripción</b>	<b>Unidades</b>	<b>Tipo</b>
Edad	Años cumplidos al día de la admisión a UCI	Años	Cuantitativa, discreta
Sexo	Masculino / Femenino	NA	Cualitativa, nominal
Monocitos	Tipos de glóbulos blancos, agranulocíticos	<300 cel/uL >1000 cel/uL	Cuantitativa, continua.

Leucocitos	Glóbulos blancos totales	4000-10 000 cel/uL	Cuantitativa, continua
Linfocitos	Tipos de célula inmunitaria, parte de glóbulos blancos	800-1200 cel/uL	Cuantitativa, continua
Neutrófilos	Tipos de glóbulos blancos, granulocíticos	3500-10 000 cel/uL	Cuantitativa, continua
Plaquetas	Pequeños fragmentos citoplasmáticos, carentes de núcleo	150 000-450 000 cel/uL	Cuantitativa, continua
SOFA	Escala de severidad	0-6= <10% mortalidad 7-9= 15-20% 10-12= 40-50% 13-14= 50-60% 15= >80% 16-24= >90%	Cuantitativa, discreta
APACHE II	Escala de mortalidad	0-4= 4% mortalidad 5-9= 8% 10-14= 15% 15-19=24% 20-24= 40% 25-29= 55% 30-34= 73% >34= 85%	Cuantitativa, discreta

#### 5.4 Técnicas, instrumentos y recolección de la información.

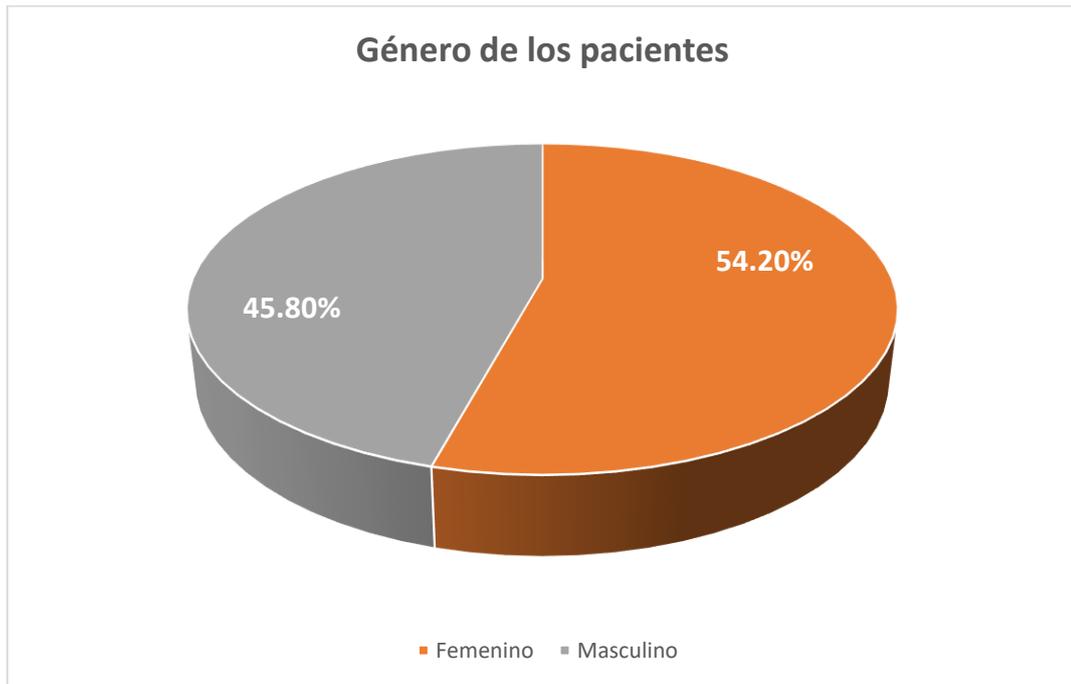
Se revisaron los expedientes de pacientes ingresados a la UCI del Hospital Juárez de México durante el período julio-diciembre 2018, que cumplieron criterios de inclusión al estudio, cuya información se recolectó en una base de datos. Se obtuvieron variables demográficas y hematológicas: edad, sexo, diagnóstico de ingreso, APACHE II, SOFA, SAPS II, valor absoluto de monocitos al ingreso y egreso de la unidad, duración de estancia y mortalidad. Se categorizó el recuento monocítico en <250 cel/uL y >750 cel/uL.

## 6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis retrospectivo durante 6 meses en 2018 recogió 193 pacientes, de los cuales solo 48 presentaron diagnóstico de choque séptico y cumplieron con los criterios de inclusión. La captura de datos se realizó en hojas de cálculo por Microsoft Excel y consecutivamente su procesamiento estadístico con el software Microsoft Excel y SPSS Statistics mediante tablas de contingencia para analizar la asociación entre variables. Los recuentos de monocitos se clasificaron en  $<300$  y  $>1000$  células /  $\mu\text{L}$ . La mortalidad a los 28 días y la disfunción orgánica se definieron como el punto final primario y se compararon entre los grupos. El coeficiente de correlación de Pearson se utilizó para la prueba estadística para evaluar la asociación de los recuentos de monocitos iniciales con la gravedad. Para determinar el riesgo de mortalidad a los 28 días, se calculó el odds ratio (OR) con intervalos de confianza del 95%. Un valor de  $p < 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo. Los datos se presentan como valores absolutos y porcentajes. Se siguieron protocolos estandarizados de tratamiento para cada paciente.

## 7. RESULTADOS:

**Gráfico N°1.**  
**DATOS DEMOGRÁFICOS DE 48 PACIENTES CON CHOQUE SÉPTICO EN EL SERVICIO DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO. 2019**

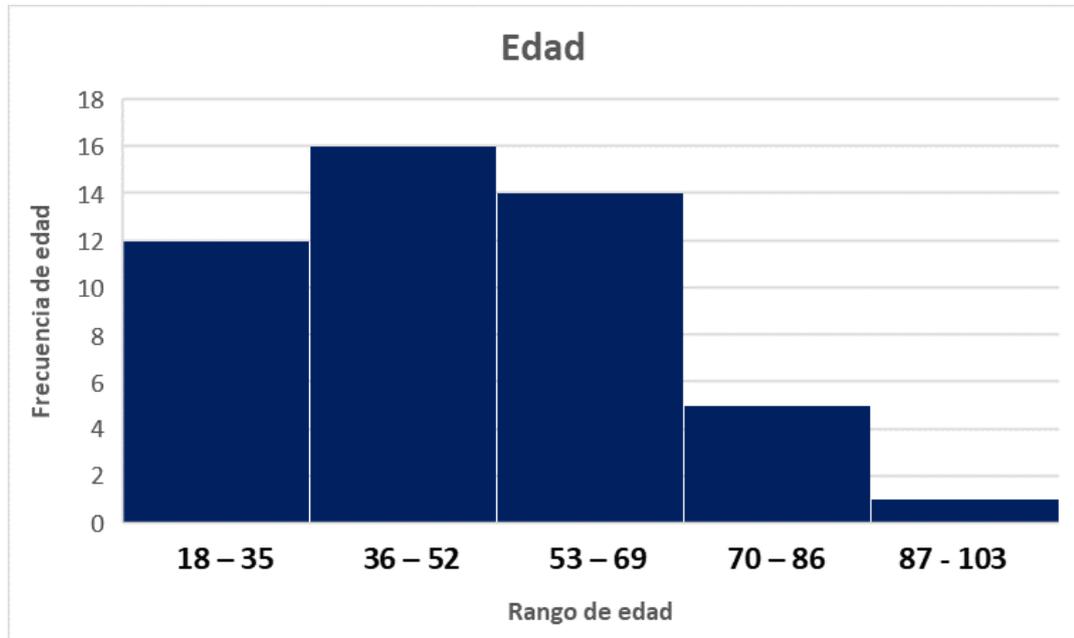


Fuente: Tabla N°1

Elaborado: Medveczky N.

**Interpretación:** Del total de pacientes incluidos en el estudio se observó que el 45.8% (22) pertenecían al género masculino y 54.2% (26) al género femenino.

**Gráfico N°2.**  
**DISTRIBUCIÓN POR EDAD DE 48 PACIENTES CON CHOQUE SÉPTICO EN EL SERVICIO DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO. 2019**

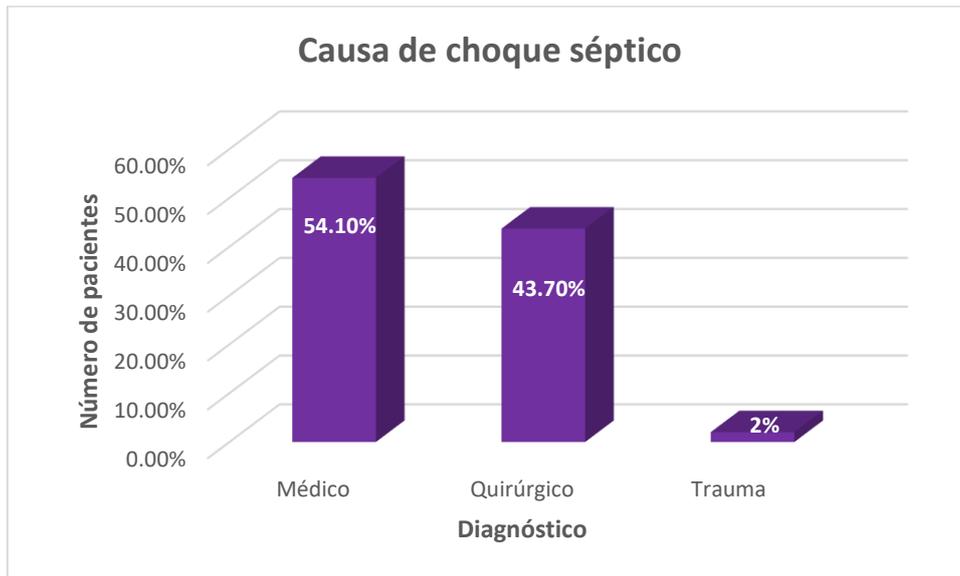


Fuente: Tabla N°2

Elaborado: Medveczky N.

**Interpretación:** Del total de pacientes incluidos en el estudio se observó que el promedio de edad 48.6 años.

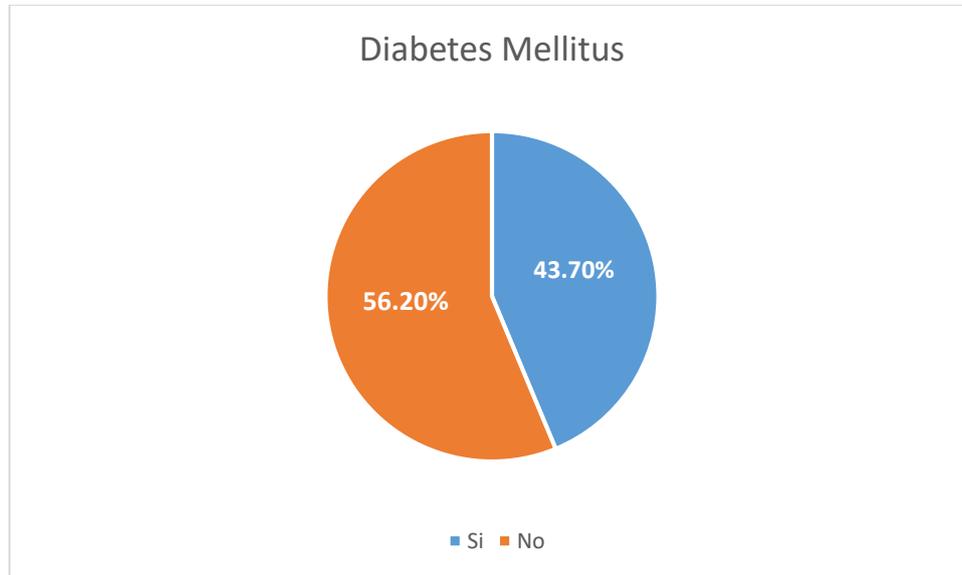
**Gráfico N°3.**  
**DISTRIBUCIÓN DE 48 PACIENTES SEGÚN LA CAUSA DE CHOQUE SÉPTICO EN EL SERVICIO DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO. 2019**



Fuente: Tabla N°3  
Elaborado: Medveczky N.

**Interpretación:** De los 48 pacientes incluidos en el estudio se observó que el 54.1% (26) de las causas estuvo condicionando por un evento médico como origen del choque séptico, siendo el 43.7% (21) debido a una causa quirúrgica, y solo el 2% (1) debido a trauma como condición para presentar choque séptico.

**Gráfico N°4.**  
**DISTRIBUCIÓN DE 48 PACIENTES CON CHOQUE SÉPTICO Y DIABETES MELLITUS EN EL SERVICIO DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO. 2019**

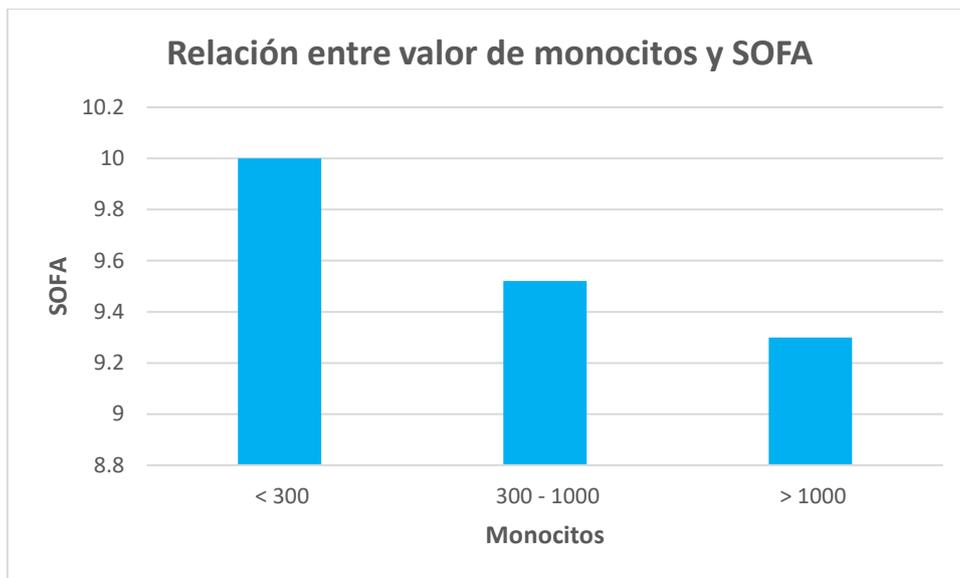


Fuente: Tabla N°4

Elaborado: Medveczky N.

**Interpretación:** De los 48 pacientes incluidos en el estudio se documentó que el 43.7% (21) padecían de diabetes mellitus en tanto que el 56.2% (27) no la padecían.

**Gráfico N°5.**  
**RELACIÓN ENTRE EL VALOR DE MONOCITOS Y EL VALOR PROMEDIO DE LA ESCALA SOFA EN 48 PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CHOQUE SÉPTICO EN EL SERVICIO DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO. 2019**



Fuente: Tabla N°5  
Elaborado: Medveczky N.

**Interpretación:** Del total de pacientes con choque séptico ingresados en el estudio (48), podemos ver en la gráfica que el promedio de la escala SOFA fue mayor en aquellos pacientes con un recuento monocítico menor de 300 células / uL correspondiéndose con un valor de 10, en los pacientes con un conteo de monocitos en 300 – 1000 1células / uL el valor promedio de la escala SOFA fue de 9.5 y fue de 9.3 el promedio de SOFA en los pacientes con un valor absoluto de monocitos mayor a 1000 células / uL.

**TABLA N°1.**  
**CORRELACIÓN DE PEARSON ENTRE EL VALOR DE MONOCITOS Y EL VALOR PROMEDIO DE LA ESCALA SOFA EN 48 PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CHOQUE SÉPTICO EN EL SERVICIO DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO. 2019**

**Correlaciones**

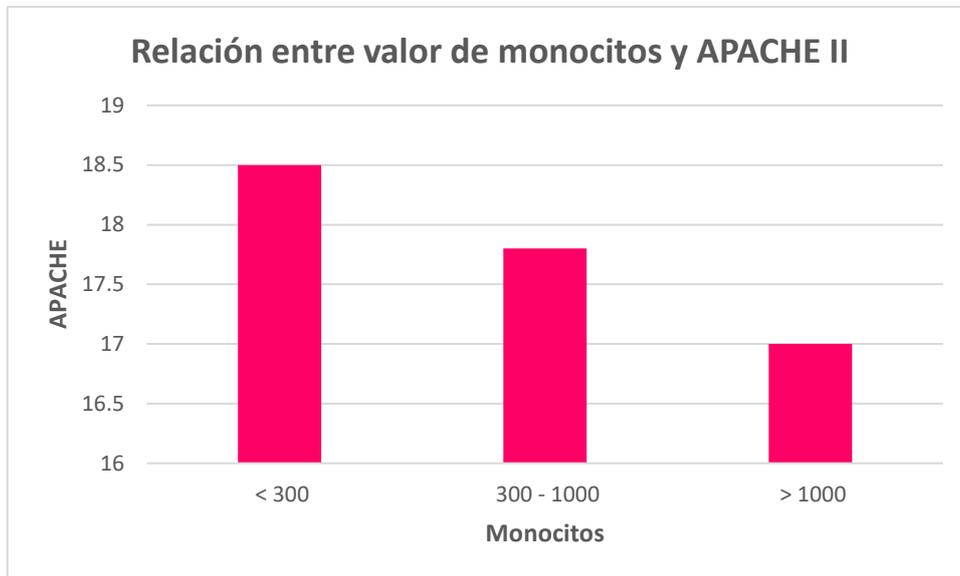
		Monocitos	SOFA
Monocitos	Correlación de Pearson	1	-.095
	Sig. (bilateral)		.520
	N	48	48
SOFA	Correlación de Pearson	-.095	1
	Sig. (bilateral)	.520	
	N	48	48

Fuente: Base de datos (software SPSS 22.0)  
Elaborado: Medveczky N.

**Interpretación:** De los pacientes con choque séptico estudiados (48), con el coeficiente de correlación de Pearson se demuestra que existe una correlación inversa entre el recuento inicial de monocitos y el valor promedio de la escala SOFA, es decir hubo mayor disfunción orgánica con un conteo de monocitos menor de 300 células / uL sin existir una significancia estadística con un valor de  $p = 0.52$ .

Gráfico N°6.

**RELACIÓN ENTRE EL VALOR DE MONOCITOS Y EL VALOR PROMEDIO DE LA ESCALA APACHE EN 48 PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CHOQUE SÉPTICO EN EL SERVICIO DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO. 2019**



Fuente: Tabla N°6  
Elaborado: Medveczky N.

**Interpretación:** Del total de pacientes incluidos en el estudio (48), observamos en la gráfica que el promedio de la escala APACHE fue de 18.5 en aquellos pacientes con un recuento monocítico menor de  $300 \times 10^3 / \mu\text{L}$ , de 17.8 el valor promedio de la escala de APACHE en los pacientes con un conteo de monocitos en  $300 - 1000 \times 10^3 / \mu\text{L}$  y finalmente en los pacientes con un valor absoluto de monocitos mayor a  $1000 \times 10^3 / \mu\text{L}$  el APACHE promedio obtenido fue de 17.

**TABLA N°2.**  
**CORRELACIÓN DE PEARSON ENTRE EL VALOR DE MONOCITOS Y EL VALOR PROMEDIO DE LA ESCALA APACHE II EN 48 PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CHOQUE SÉPTICO EN EL SERVICIO DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO. 2019**

**Correlaciones**

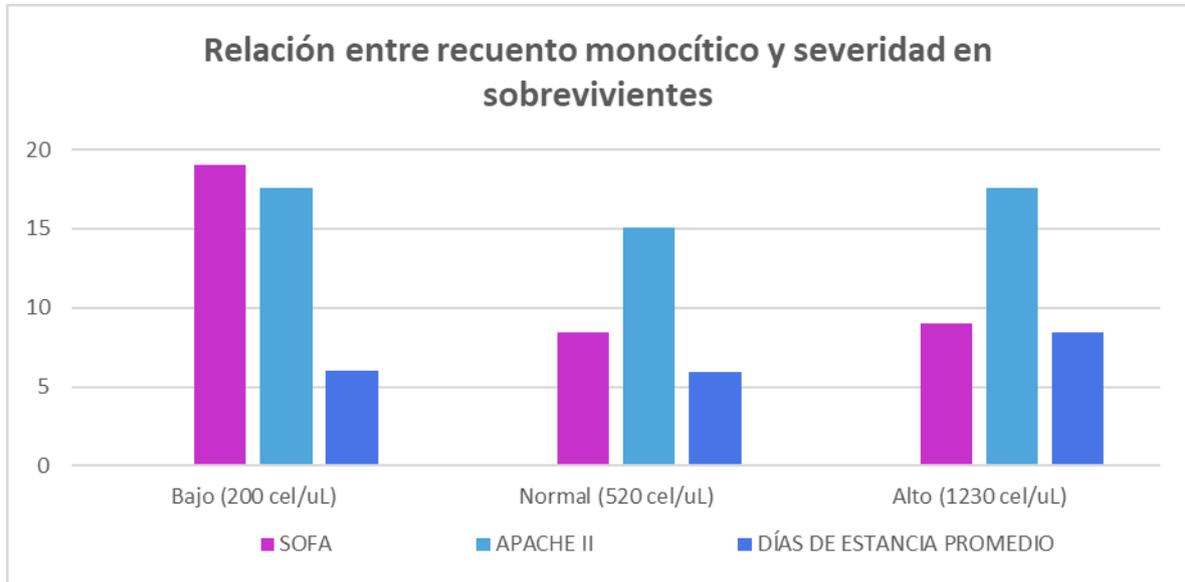
		Monocitos	APACHE
Monocitos	Correlación de Pearson	1	-.028
	Sig. (bilateral)		.852
	N	48	48
APACHE	Correlación de Pearson	-.028	1
	Sig. (bilateral)	.852	
	N	48	48

Fuente: Base de datos (software SPSS 22.0)  
Elaborado: Medveczky N.

**Interpretación:** De los pacientes con choque séptico evaluados (48), el coeficiente de correlación de Pearson demuestra que existe una correlación inversa entre el recuento inicial de monocitos y el valor promedio de la escala APACHE II, concluyendo que existe mayor riesgo de mortalidad con un conteo de monocitos menor de 300 células / uL sin existir una significancia estadística con un valor de  $p = 0.85$ .

Gráfico N°7.

**DISTRIBUCIÓN DE 37 PACIENTES SOBREVIVIENTES CON CHOQUE SÉPTICO Y SU RELACIÓN CON EL RECUENTO MONOCÍTICO Y SEVERIDAD EN EL SERVICIO DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO. 2019**



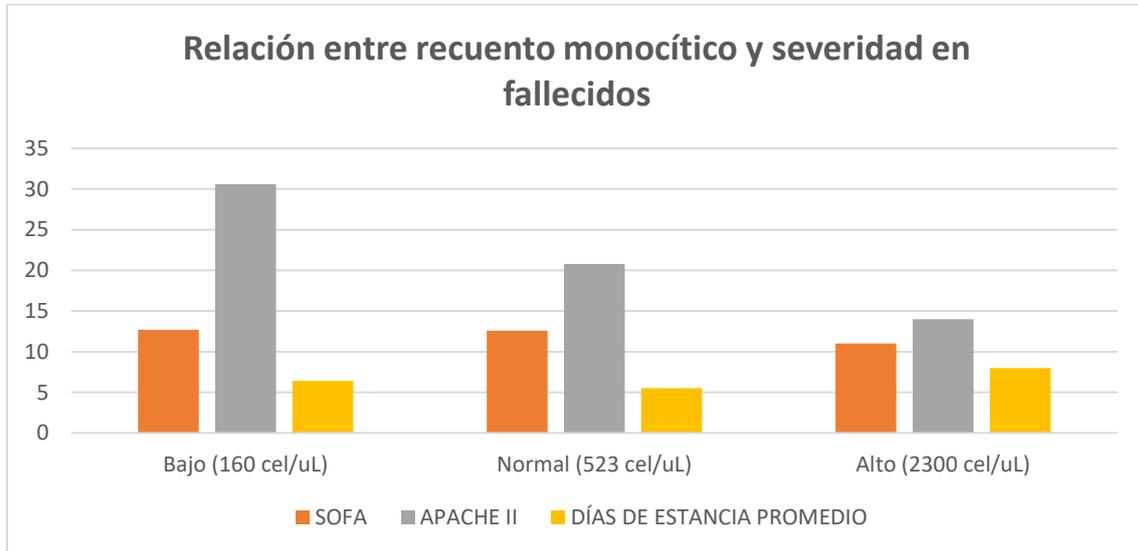
Fuente: Tabla N°7

Elaborado: Medveczky N.

**Interpretación:** De los 37 pacientes que sobrevivieron al choque séptico podemos observar en la gráfica que quienes presentaron un recuento monocítico bajo (< 300 células / uL) y en promedio 200 células / uL tuvieron mayor riesgo de disfunción orgánica con SOFA promedio de 19 y riesgo de mortalidad con APACHE II promedio 17.6, con un promedio de estancia hospitalaria de 6 días. Aquellos pacientes con conteo de monocitos normales y en promedio 520 células / uL tuvieron un valor promedio de SOFA y APACHE II de 8.4 y 15.1 respectivamente con un menor promedio de días de estancia hospitalaria de 5.9. Los pacientes con un elevado valor promedio de monocitos (1230 células / uL) presentaron un valor promedio de SOFA de 9 y de APACHE II de 17.6, con un incremento en los días de estancia hospitalaria siendo el promedio de 8.4 días. Cabe resaltar así que los valores por debajo del rango mínimo y por encima de rango máximo permitido se asocian con incremento en el riesgo de disfunción orgánica, severidad y días de estancia hospitalaria.

Gráfico N°8.

**DISTRIBUCIÓN DE 11 PACIENTES FALLECIOS CON CHOQUE SÉPTICO Y SU RELACIÓN CON EL RECUENTO MONOCÍTICO Y SEVERIDAD EN EL SERVICIO DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO. 2019**



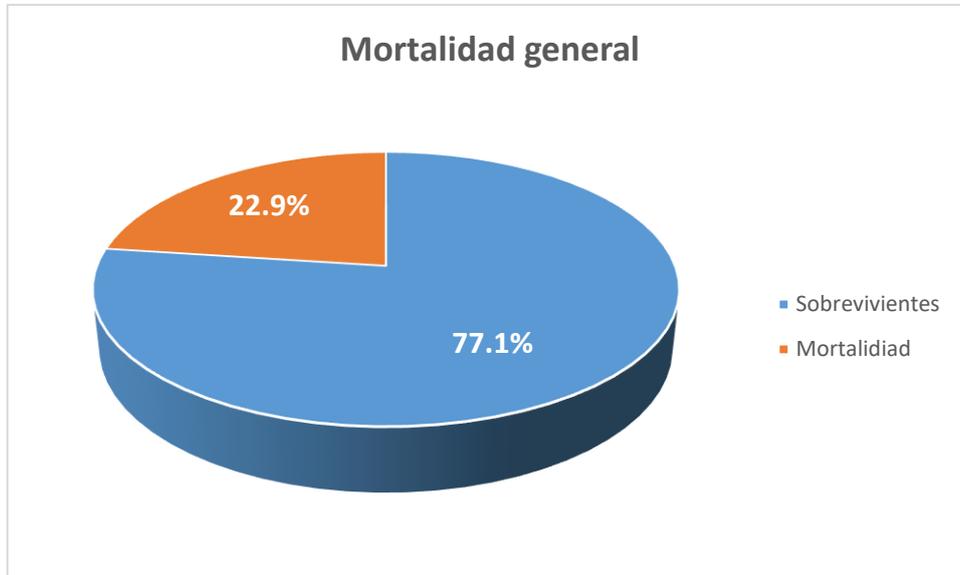
Fuente: Tabla N°8

Elaborado: Medveczky N.

**Interpretación:** De los 11 pacientes que fallecieron podemos visualizar en la gráfica que quienes presentaron conteo monocítico bajo y en promedio 160 células / uL se asoció a mayor disfunción orgánica con SOFA promedio de 12.7 y severidad con APACHE II promedio de 30.6, y un promedio de estancia hospitalaria de 6.4 días. Aquellos pacientes con recuento elevado de monocitos y en promedio 2300 células / uL tuvieron un valor promedio de SOFA y APACHE II de 11 y 14 respectivamente con un mayor promedio de días de estancia hospitalaria que fue de 8 días. Los pacientes con un elevado valor promedio de monocitos normal 523 células / uL presentaron un valor promedio de SOFA de 12.6 y de APACHE II de 20.8, cuyo promedio de días de estancia hospitalaria fue 5.5 días.

Llama la atención los valores elevados de las escalas que valoran disfunción orgánica (SOFA) y riesgo de mortalidad (APACHE II) en aquellos pacientes que presentan valores muy por debajo del rango inferior de monocitos absolutos asociándose esto a severidad y mortalidad.

**Gráfico N°9.**  
**DISTRIBUCIÓN DE 48 PACIENTES CON CHOQUE SÉPTICO SEGÚN MORTALIDAD Y SOBREVIDA EN EL SERVICIO DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO. 2019**



Fuente: Tabla N°9

Elaborado: Medveczky N.

**Interpretación:** De los 48 pacientes evaluados en el servicio de cuidados intensivos por choque séptico podemos apreciar que la mortalidad fue menor a la tercera parte correspondiéndose con el 22.9% (11) y la sobrevida fue del 77.1% (37).

## 8. DISCUSIÓN

La sepsis y el choque séptico constituyen un importante problema de salud pública que acarrea consigo importante morbilidad consecuencia del daño inducido por la respuesta inmunológica desregulada e inapropiada del huésped a una infección caracterizada por una respuesta inflamatoria sistémica abrumadora y un colapso cardiovascular [7, 16].

De acuerdo con las características demográficas, en nuestro estudio constatamos que el choque séptico se presentó con mayor frecuencia en el sexo femenino 54.2% (26) vs 45.8% (22) en el sexo masculino, situación que contrasta con lo reportado en los estudios epidemiológicos de Quenot Jean-Pierre y colaboradores, 2013 Francia y Shankar-Hari y colaboradores, 2017 Inglaterra, donde se demostró que la incidencia es mayor en el sexo femenino.

Con respecto a la edad, nuestro estudio documentó que la edad promedio de los pacientes fue de 48.6 años, con un rango de 36 – 69 años de mayor presentación del choque séptico, contexto similar al de los estudios previamente mencionados donde refieren edades de menos de 60 años (Quenot Jean-Pierre y colaboradores) y 65 años (Shankar-Hari y colaboradores) [4, 5].

Dentro de las causas desencadenantes de choque séptico está reportado en la literatura internacional que predominan las de origen médico sobre las quirúrgicas y el trauma coincidiendo con los datos obtenidos en este trabajo donde las causas de origen médico constituyeron el 54.1%, las quirúrgicas el 43.7% y el trauma solo el 2%.

La aparición de sepsis y choque séptico en pacientes con diabetes mellitus cada vez es más frecuente debido principalmente al aumento en su incidencia representando al igual que la sepsis un problema de salud pública mundial, sin embargo, se desconoce con exactitud la influencia que ejerce la diabetes mellitus en la infección y posterior desarrollo de sepsis. La diabetes se considera un estado de inmunosupresión que se asocia a una susceptibilidad incrementada a enfermedades infecciosas y se reporta que

entre los pacientes con sepsis alrededor del 10 – 30% padecen diabetes mellitus **[16, 17]**. Este porcentaje consideramos que es bajo con respecto a lo encontrado en nuestro estudio donde el 43.7% es afectado por tal condición.

Como se ha mencionado previamente el impacto que representa el choque séptico en la actualidad ha llevado a la búsqueda continua de nuevos marcadores pronóstico que permitan un abordaje más temprano y eficiente con el fin de mejorar el desenlace de quienes son aquejados por esta condición, por lo que basados en el papel que representan los monocitos en la fisiopatología, evolución e historia natural de la enfermedad han tomado importancia en la investigación clínica de la sepsis. Investigaciones recientes sobre el tema como la realizada por Chung Hyunwoo y colaboradores en un servicio de urgencias de Korea, demostraron una asociación significativa entre el recuento bajo de monocitos (< 250 células / ml) disfunción orgánica y mortalidad en pacientes con sepsis **[15]**. En nuestro estudio al valorar la disfunción orgánica con base en escalas pronósticas observamos resultados similares al existir una correlación inversa entre el recuento inicial de monocitos y el valor promedio de las escalas SOFA y APACHE, es decir hubo mayor disfunción orgánica con un conteo de monocitos menor de 300 células / uL sin embargo a diferencia del estudio de Chung Hyunwoo no encontramos una significancia estadística obteniendo un valor de  $p = 0.52$  y  $p = 0.85$  respectivamente para SOFA y APACHE.

Finalmente, la mortalidad general de los pacientes evaluados en el servicio de cuidados intensivos por choque séptico en nuestro estudio fue 22.9% en comparación con otros estudios **[17, 18 y 19]** esto asociado a la mayor severidad de la enfermedad registrada por los valores de SOFA y APACHE.

## 9. CONCLUSIONES

El choque séptico sigue siendo un problema de salud pública mundial por lo que conocer nuevos marcadores que permitan un diagnóstico y abordaje temprano son necesarios en la actualidad. Los monocitos son una línea celular que desempeñan un papel importante en la fisiopatología del choque séptico, por ello el interés de descifrar su relación con la severidad, disfunción orgánica y mortalidad en el choque séptico.

El conteo monocítico menor de 300 células / uL se relacionó con mayor riesgo de mortalidad sin existir una significancia estadística.

Son necesarios más estudios controlados, aleatorizados y prospectivos con una muestra más amplia que analice la relación del choque séptico con el recuento monocítico y a su vez el impacto que generan las comorbilidades en la afección de esta línea celular per se.

**10. ANEXOS**

**Material de recolección de datos**



Nombre					
Expediente		Sexo		Edad	
Fecha ingreso		Fecha egreso		Días de estancia	
Peso		Talla		IMC	

MOTIVO DE INGRESO \_\_\_\_\_

DIAGNÓSTICO DE INGRESO \_\_\_\_\_

PRIORIDAD UCI \_\_\_\_\_

DIAGNÓSTICO DE EGRESO \_\_\_\_\_

DIVISIÓN DE PROCEDENCIA				SERVICIO TRATANTE	Área de procedencia				
Medicina Interna	Cirugía General	Ginecología/ Obstetricia	Medicina Crítica		HOSP	URG	QUIROFANO	UTQ	Otro
EGRESO POR		MEJORIA		MAXIMO BENEFICIO		DEFUNCION			

CAUSAS DE DEFUNCIÓN:

- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_

INFECCIONES		
ORIGEN	SITIO	CULTIVO
Comunitarias		
Nosocomial previo a UCI		
Nosocomial en UCI		

PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS EN UCI	FECHA

TIPO	#	SITIO	TIPO	#	SITIO
Unilumen			Mahurkar		
Bilumen			Arterial		
Trilumen			Vigileo		
Largos (PIC)			Swan-Ganz		
Bulbo yugular			Termodilución		

VENTILACIÓN MECÁNICA					
NO INVASIVA	Si / No	Días	Horas		
INVASIVA	Si / No	Días	Horas	Fallo de extubación	Si / No
PRONO	Si / No	Fecha de inicio	Horas totales		
TRAQUEOSTOMÍA	Si / No	Método	Complicación		
ALTO FLUJO	Si / No	Días			

# Electrocardiograma		# Gasometrías		Albumina	Si / No	
Paquetes globulares		PFC		C. Plaquetario		Crioprecipitados
TRR Intermitente		TRR Continua		Días	Horas	Filtros
Plasmaferesis		secciones	Immunoglobulina	dosis	Hipotermia	horas

ESCALA	INGRESO	24 horas	48 horas	72 horas	7 días	EGRESO
APACHE II						
SOFA						
MPM						
SAPS						
TISS						

Autoguardado Base de datos recolección monocitos - Excel Nikolett Medveczky

Archivo Inicio Insertar Disposición de página Fórmulas Datos Revisar Vista Ayuda Buscar Compartir Comentarios

Edad	Diagnóstico	Monocitos (0,16 - 1,00) 10 x3 <sup>9</sup> /l	Monocitos al alta	Leucocitos (5,2 - 12)	Neutrófilos (1,8 - 8,00)	Linfocitos (0,90 - 5)	Plaquetas (130000 - 400000)	SOFA	APACHE II	Desv. Estándar	SDRA	DM	Días	Días UCI	Mortalidad (0=muerto, 1=vivo)
56	Choque séptico foco pulmonar por NAC + Cor Pulmonale Crónico + SAHOS	1.09	0,27	13,8	10,7	11,2	236000	6	8			No	21	11	1
24	Choque séptico foco pulmonar por NAC pro Virus sincitial respiratorio + SIRA grave + EPOC Exacerbado + Obesidad Mórbida	0,22	0,28	24,92	20,45	0,490	313000	24	12		3	No	5	5	0
39	Choque séptico foco renal por absceso renal izquierdo secundario a pielonefritis + Litiasis vesical	0,55	0,33	19,49	17,76	1,01	301000	10	20			No	10	5	1
30	Choque séptico de foco abdominoespléico por absceso tuboovárico izquierdo	0,45	0,80	16,74	14,79	1,10	578000	6	7			No	38	2	1
54	Choque séptico foco abdominal por colangitis aguda grave TOKIO 3 PO LAPE por Colectectomía + Lesión renal aguda AKIN 3	0,41	0,38	31,06	29,4	0,78	92000	18	24			No	16	2	1
43	Choque séptico de foco pulmonar por Neumonía + DMT2 + ERC en terapia con hemodilísis	0,17	0,73	8,14	7,43	0,44	156000	8	13			Si	14	14	0
51	Choque séptico de foco abdominal por absceso tuboovárico izquierdo + PO Salpingooforectomía izquierda + Lesión renal aguda AKIN 3	0,21	0,28	5,29	4,52	0,34	95000	16	30			No	15	15	0
19	Choque séptico de tejidos blandos por NET 90% SCT SCORTEN 3 pts + Lesión Renal Aguda AKIN 3	0,1	0,46	2,52	1,82	0,53	281000	12	31			No	27	11	1

Sheet1 Hoja1

## 11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Global Sepsis Alliance. Sepsis explained in 3 minutes. World Sepsis Day [internet]. Consultado febrero 2019. Disponible en: <http://www.worldsepsisday.com>
2. Napolitano L. Sepsis 2018: Definitions and Guideline Changes. *Surgical Infections*. 2018;19 (2): 117-125.
3. Singer M, Deutschman C, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810.
4. Quenot JP, Binquet C, Kary F, Martinet O, Ganster F, Navellou JC, et al. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Critical Care* 2013, 17: R65.
5. Shankar-Hari M, Harrison DA, Rubenfeld GD and Rowan K. Epidemiology of sepsis and septic shock in critical care units: comparison between sepsis-2 and sepsis-3 populations using a national critical care database. *British Journal of Anaesthesia*, (2017) 119 (4): 626–36.
6. Bertullo M., Carbone N., Brandes M., Silva M., Meiss H., Tejera D., et al. Epidemiología, diagnóstico y tratamiento de la sepsis severa en Uruguay: un estudio multicéntrico prospectivo. *Rev. Méd. Urug. Montevideo*: 2016; 32 (3).
7. Azkárate I., Choperena G., Salas E., Sebastián R., Lara G., Elósegui I., et al. Epidemiología y factores pronósticos de la sepsis grave/shock séptico. Seis años de evolución. *Med Intensiva*. 2016; 40(1):18-25
8. Kevin W. McConnell, Craig M. Coopersmith. *Pathophysiology of Septic Shock: From Bench to Bedside*. *Presse Med*. 2016; 45(4 Pt 2): e93–e98.
9. Gómez-Gómez B, Sánchez-Luna JP, Pérez-Beltrán CF, Díaz-Greene EJ, Rodríguez-Weber FL. Choque séptico. Lo que sabíamos y lo que debemos saber. *Med Int Méx*. 2017;33(3):381-391.
10. Hotchkiss R., Moldawer L., Opal S., Reinhart K., Turnbull I and Vincent JL. Sepsis and septic shock. *Nature reviews disease primers*. 2016;2 (3)

11. Muñoz Ramírez M., Chávez Pérez C., Aguilar Ríos L., Campos Díaz J. y Sánchez Nava V. Patrón de respuesta de linfocitos en sepsis severa y su asociación con mortalidad en el paciente crítico. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2014;28(2):91-94.
12. Cavaillon Jean-Marc, Minou Adib-Conquy. Monocytes/macrophages and sepsis. *Crit Care Med*. 2005; 33(12): S506-509.
13. Hensel M, Grädel L, Kutz A, Haubitz S, Huber S, Mueller B, et al. Peripheral monocytosis as a predictive factor for adverse outcome in the emergency department. Survey based on a register study. *Medicine*. 2017;96(28): e7404.
14. Dutta P, Nahrendorf M. Regulation and consequences of monocytosis. *Immunological Reviews*. 2014; 262 (1): 167–178.
15. Chung H, Lee JH, Jo YH, Hwang JE, Kim J. Circulating Monocyte Counts and its Impact on Outcomes in Patients With Severe Sepsis Including Septic Shock. *Shock*. 2019;51(4):423-429.
16. Trevelin SC., Carlos D., Beretta, M., da Silva JS., and Cunha FQ. Diabetes Mellitus and Sepsis. *SHOCK*. 2017;47(3):276–287.
17. Machado-Villarreal L., Montano-Candia M. y Dimakis-Ramírez DA. Diabetes mellitus y su impacto en la etiopatogenia de la sepsis. *ACTA MÉDICA GRUPO ÁNGELES*. 2017; 15 (3).
18. Hall, M.J.; Williams, S.N.; DeFrances, C.J.; Golosinskiy, A. Inpatient Care for Septicemia or Sepsis: A Challenge for Patients and Hospitals. 2011. Disponible online: <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db62.pdf>.
19. Weycker, D.; Akhras, K.S.; Edelsberg, J.; Angus, D.C.; Oster, G. Long-term mortality and medical care charges in patients with severe sepsis. *Crit. Care Med*. 2003, 31: 2316–2323.