

Índices neutrófilo/linfocitos y plaquetas/linfocitos como predictores de mortalidad en sepsis

Jorge Luis Vélez Páez^{1,2}, Alexander Paúl Calderón Hidalgo², Pablo Andrés Vélez Páez³,
Santiago Xavier Aguayo Moscoso²

¹Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador.

²Hospital Pablo Arturo Suárez.

³Posgrado de Medicina Crítica, Universidad Central del Ecuador.

Correspondencia: Jorge Luis Vélez Páez; jlvelez@uce.edu.ec

Recibido: 06 marzo 2019; **Aceptado:** 17 julio 2019

Resumen

Introducción: Aunque existen diversos métodos para evaluar la severidad y la mortalidad de la sepsis basados en escalas y biomarcadores, no todos están disponibles en las instituciones de salud por su costo.

Objetivo: Determinar si los índices de neutrófilos/linfocitos y plaquetas/linfocitos son adecuados predictores de gravedad y mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico.

Métodos: Estudio observacional analítico en 149 pacientes con sepsis y choque séptico en el Hospital Docente de Calderón, Quito. Diagnóstico de sepsis y de choque séptico según criterios SEPSIS 3, y su severidad mediante puntuaciones de Evaluación de falla orgánica secuencial (SOFA, siglas en inglés) y de Evaluación de fisiología aguda y salud crónica II (APACHE II, siglas en inglés). Se calcularon índices entre neutrófilos-lymfocitos (INL) y plaquetas-lymfocitos (IPL). El alcance predictivo de mortalidad de cada índice se estableció mediante radios de Odd ajustados (regresión logística múltiple) y áreas bajo la curva (AUC, siglas en inglés) ROC (Característica Operativa del Receptor, siglas en inglés).

Resultados: La mediana del APACHE II fue 17±7 puntos, la mediana del SOFA fue 8±4 puntos, y el índice de mortalidad fue del 33.6%. Con relación a mortalidad, INL con un punto de corte de ≥13.2 presentó OR =1.03, AUC de 0.53, sensibilidad del 47.1%, y especificidad del 48.4%. IPL con un punto de corte de ≥221.8 presentó un OR =1.002 (95% CI 0.999-1.003), AUC de 0.56, sensibilidad del 47.1%, y especificidad del 48.4%.

Conclusiones: Los índices neutrófilos/linfocitos y plaquetas/linfocitos son pruebas con bajo poder predictivo para evaluar la gravedad y mortalidad de los pacientes con sepsis y choque séptico.

Palabras clave: Índice, neutrófilos, linfocitos, plaquetas, sepsis, choque.

Neutrophil to lymphocyte and platelets to lymphocyte ratios as predictive factors of sepsis mortality

Abstract

Background: Although there are several methods to assess the severity and mortality of sepsis based on scales and biomarkers, not all are available in health institutions for their cost.

Objective: To determine whether neutrophil / lymphocyte and platelet / lymphocyte indices are adequate predictors of severity and mortality in patients with sepsis and septic shock.

Methods: Analytical observational study in 149 patients with sepsis and septic shock at the Hospital Docente de Calderón, Quito. Diagnosis of sepsis and septic shock according to SEPSIS 3 criteria, and its severity by means of Sequential Organic Failure Assessment (SOFA) and Acute Physiology and Chronic Health II (APACHE II). Indices between neutrophils-lymphocytes (INL) and platelets-lymphocytes (IPL) were calculated. The predictive mortality range of each index was established using adjusted Odd ratios (multiple logistic regression) and areas under the curve (AUC) ROC (Receiver Operating Characteristic).

Results: The APACHE II median was 17 ± 7 points, the SOFA median was 8 ± 4 points, and the mortality rate was 33.6%. Regarding mortality, INL with a cut-off point of ≥13.2 presented OR =1.03, AUC of 0.53, sensitivity of 47.1%, and specificity of 48.4%. IPL with a cut-off point of ≥221.8 presented an OR =1.002 (95% CI 0.999-1.003), AUC of 0.56, sensitivity of 47.1%, and specificity of 48.4%.

Conclusions: Neutrophil / lymphocyte and platelet / lymphocyte indices are tests with low predictive power to assess the severity and mortality of patients with sepsis and septic shock.

Keywords: Index, neutrophils, lymphocytes, platelets, sepsis, shock.

Citación: Vélez Páez J.L, Calderón Hidalgo AP, Vélez Páez PA, Aguayo Moscoso SX. Índices neutrófilo/linfocitos y plaquetas/linfocitos como predictores de mortalidad en sepsis. Rev Fac Cien Med (Quito) 2019; 44 (1): 57-67



Introducción

La sepsis es un síndrome clínico caracterizado por disfunción orgánica que pone en peligro la homeostasis, y es secundaria a una respuesta exagerada y desregulada del huésped frente a la infección [1,2]. En los últimos 40 años, su incidencia ha aumentado considerablemente, en parte debido al incremento de la edad de la población. Las últimas estimaciones en los Estados Unidos y Europa, entre 0.4/1000 y 1/1000 casos de sepsis suceden al año. La mortalidad hospitalaria de los pacientes con sepsis oscila entre 18% y 28%, pero si progresa a choque séptico, este puede incrementar hasta el 40% [1-3]. En el Ecuador, la sepsis representa el motivo más frecuente de ingreso hospitalario general y en las unidades de cuidados intensivos, y su mortalidad es del 47.1 % [1,4].

La severidad y morbilidad de la sepsis se puede estimar mediante diferentes puntajes como SOFA y Sistema Logístico de Disfunción Orgánica (LODS) [5,6]; o mediante biomarcadores como la procalcitonina [7], la interleucina 6 [8-9], la proteína C reactiva [10], el volumen medio plaquetario [11], entre otros. Sin embargo, muchos de ellos no pueden ser usados debido al alto costo de diagnóstico. En Ecuador, el panorama no es diferente a la realidad global, siendo el acceso a biomarcadores escaso.

Zahorec [12] fue el primero en proponer el uso del índice neutrófilos-linfocitos como marcador de infección, reportando que cuando se compara el conteo de neutrófilos con el de linfocitos en sangre periférica, se logra un indicador de pronóstico adecuado. Los índices neutrófilos-linfocitos (INL) y plaquetas-linfocitos (IPL), son la relación entre el conteo absoluto de neutrófilos o plaquetas dividido para el conteo absoluto de linfocitos, respectivamente [13, 14].

En el caso del INL, la neutrofilia o la linfopenia resultan en un índice alto, mientras que la linfocitosis o la neutropenia resultan en un índice bajo. Valores altos indican un predominio

de factores proinflamatorios en la patogenia de la enfermedad [15,16]. Se ha demostrado que un INL con puntos de corte superiores a 10 predicen una supervivencia global más pobre en pacientes con cuadros infecciosos. También se ha demostrado que el incremento de este índice se encuentra asociado a ciertas patologías cancerígenas, ginecológicas, gastrointestinales y enfermedades cardiovasculares [17]. El IPL con valores superiores a 200 se ha correlacionado con pobre evolución de sepsis, y varias enfermedades como infarto al miocardio, insuficiencia renal terminal y carcinoma epitelial ovárico [18].

Con estos antecedentes y con el afán de encontrar nuevos biomarcadores en la sepsis que sean asequibles y de bajo costo, estudiamos a los índices neutrófilos-linfocitos y plaquetas-linfocitos como predictores de gravedad y mortalidad de pacientes con sepsis, por ser fáciles de calcular con los valores de reporte diario del hemograma rutinario.

Métodos

Diseño

Se realizó un estudio observacional prospectivo analítico, mediante el uso de historiales clínicos y de laboratorio perteneciente a pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Docente de Calderón de la ciudad de Quito, quienes presentaban sepsis y choque séptico de cualquier etiología.

Sujetos

Se revisaron en total 388 historias clínicas de pacientes ingresados a la unidad de cuidado intensivos, de los cuales 149 cumplieron con los criterios de inclusión para este estudio: pacientes hombres o mujeres, mayores a 18 años, y que hayan sido diagnosticados con sepsis o choque séptico mediante criterios SEPSIS 3 [1]. Se excluyeron pacientes con neoplasias o que habían recibido quimioterapia o radioterapia, con insuficiencia hepática y renal crónica, hepatitis crónica, tuberculosis,

infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y uso de glucocorticoides durante los tres meses previos.

Severidad de la sepsis

Con los datos de cada paciente se determinó la gravedad fisiológica de la sepsis a través APACHE II, y la disfunción multiorgánica con la escala SOFA. La puntuación de APACHE II mayor de 20, correspondió a pronóstico de muerte, y el puntaje SOFA máximo 24 puntos indicó peor desenlace.

Evaluación de INL e IPL

A las 24 y 48 horas de hospitalización se calcularon los índices neutrófilos-linfocitos (división entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos) y plaquetas-linfocitos (división entre el número absoluto de plaquetas y el número absoluto de linfocitos) a partir de los valores de neutrófilos, linfocitos y plaquetas (1000 células/m^3) reportados en el hemograma diario. También, se registró la concentración de procalcitonina en ng/mL. Los hemogramas fueron realizados mediante impedancia en un equipo Mindray BC-6800). Finalmente, se registraron los días de estancia en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) y el estado al egreso como vivo o fallecido.

Análisis estadístico

La información se registró en el formulario único de investigación y fue trasladada a una base creada en el programa de Excel para su depuración. Posteriormente, los datos fueron exportados al programa estadístico SPSS versión 22 y R versión 3.5.2 para su análisis.

Las variables cuantitativas de edad, puntuación APACHE II, puntuación SOFA, número de leucocitos, neutrófilos, linfocitos y plaquetas, y procalcitonina a las 24 y 48 horas de hospitalización fueron descritas, dependiendo la distribución de las observaciones, promedios y desviación estándar, o con mediana con sus respectivos intervalos intercuartílico. Ade-

más, para las variables índice neutrófilo-linfocito e índice plaqueta-linfocito se reportó la desviación absoluta de la mediana. Pruebas robustas de Yuen's trimmed y t-student o U Mann-Whitney fueron usadas para evaluar diferencias significativas y sus intervalos de confianza al 95% entre grupos, principalmente cuando la muestra fue pequeña.

Las variables cualitativas de sexo, presencia/ausencia de choque séptico y estado de egreso de las unidades de terapia intensiva (vivo o fallecido) se reportaron en frecuencias absolutas y relativas. Para evaluar diferencias significativas entre estas variables se usó la prueba de independencia de χ^2 , y cuando una de las frecuencias observadas fue menor a cinco se evaluó con la prueba exacta de Fisher.

El análisis multivariado se realizó con modelos de regresión logística binaria, con estado de egreso (vivo o fallecido) como variable respuesta, y como variables explicativas el índice neutrófilo-linfocito, índice plaqueta-linfocito, sexo, procalcitonina y puntuación de SOFA. La valoración de riesgo se reportó en radio de Odds ajustados (ORa) con sus respectivos intervalos de confianza al 95%. La generación de modelaje predictivo de mortalidad en sepsis, se usó métodos de validación interna por lo que se dividió la base de manera aleatoria con un 70.0 % para la generación de coeficientes (train base) y el 30.0 % restante para valoración de rendimiento (test base); con el mejor punto de corte se valoró el rendimiento total, tasa de errores, sensibilidad, especificidad, valores predictivos, además de generar curvas operadoras del receptor (ROC). Para todas las comparaciones se consideraron significativos valores inferiores al 5% ($P < 0.05$).

Consideraciones éticas

El protocolo de esta investigación fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos del Hospital Docente de Calderón, se tomó datos secundarios de los hemogramas rutinarios de los pacientes en-

rolados por lo que no fue necesario aplicar consentimiento informado.

Resultados

De los 149 pacientes incluidos en este estudio el 53.0 % (79/149) fueron de sexo masculino, con mediana de edad de 68 años y un rango intercuartil entre 21 a 92 años.

De todos los pacientes con sepsis el 65.1 % (97/149) desarrollaron choque séptico. Las puntuaciones de gravedad variaron de manera importante, los rangos de APACHE II al ingreso

fueron de 4 puntos hasta 43 puntos; y la mediana de 17 puntos (RIQ: 12–22 puntos). Para el puntaje SOFA valorado al ingreso, los rangos fueron desde uno hasta 15 puntos, y la mediana de ocho puntos (RIQ: 5–11 puntos). La tasa de mortalidad en este estudio fue de 33.6 % (50/149) (**Tabla 1**).

El tiempo de estancia en la unidad de terapia intensiva (UTI) también fue muy asimétrica, aproximadamente la mitad de los pacientes permanecieron por 10 días o menos (RIQ: 6–14 días); sin embargo, se presentaron casos de hasta 48 días.

Tabla 1. Resumen de las principales características de los pacientes con sepsis (n= 149)

Variable	Parámetro	IC 95%
Choque séptico [n (%)]	97 (65.1)	57 - 72
Sexo masculino [n (%)]	79 (53.0)	45 - 61
Edad, años ^a	68 ± 19.0	63 - 71
APACHE II puntos al ingreso ^a	17 ± 7.0	25 - 41
SOFA, puntos al ingreso ^a	8 ± 4.0	6 - 9
Estancia en UTI, días ^a	10 ± 6.0	9 - 11
Fallecidos [n (%)]	50 (33.6)	23 - 55

^a Datos presentados en mediana ± desviación absoluta
IC: intervalos de confianza

La tasa de mortalidad de acuerdo al sexo fue similar, para los hombres 39.2% (31/79) y para mujeres 27.1 % (19/70), esto significó una diferencia del 12.1 % (IC 95% 4.2–28.4; $P = 0.17$). No se encontró diferencia en las edades de acuerdo al evento final (vivo/muerto). Las puntuaciones de gravedad por el contrario mostraron una muy fuerte asociación con muerte en el análisis comparativo (**Tabla 2**).

En el puntaje de APACHE-II, los sobrevivientes presentaron puntajes significativamente menores que los fallecidos, la diferencia mediana fue de -6 puntos (IC 95%: -9 a -3 puntos; $P < 0.0001$). Para el puntaje SOFA la diferencia mediana fue de -4 puntos (IC 95 %: -5 a -2 puntos; $P < 0.01$). Los contajes celulares (leucocitos, neutrófilos, linfocitos y plaquetas) y los índices derivados de los mismos en

el día uno y dos no mostraron significación estadística (**Tabla 2**).

Índice Neutrófilos-Linfocitos (INL)

No hubo riesgo de muerte asociado con valores mayores del índice neutrófilos-linfocitos al día uno; el OR ajustado fue uno (95% IC 0.97–1.03; $P = 0.85$). La mediana del INL para el grupo de sobrevivientes fue de 12.7 (RIQ: 8.1–17.4), y para quienes fallecieron fue de 12.8 (RIQ: 7.9–22.6). La diferencia entre grupos fue de apenas -0.17 (95% IC -2.98–2.4; $P = 0.81$) (**Figura 1**).

La valoración del INL en el día uno no mostró capacidad de predicción en el análisis multivariado, se confirmó la falta de asociación entre sus valores y muerte (lo hallado en el análisis

Tabla 2. Características clínicas y de laboratorio de acuerdo al desenlace final (sobreviviente/fallecido)

Variable	Sobrevivientes n = 99	Fallecidos n = 50	P
Sexo masculino [n (%)]	48 (48.5)	31 (62.0)	NS
Edad, años ^a	64±19	68±17	NS
APACHE puntuación ingreso b	15±4	21±7	<0.0001
SOFA puntuación ingreso b	6±3	10±3	<0.0001
Laboratorio ^{b,c}			
Leucocitos día 1	14.8±4.6	14.6±6.2	NS
Leucocitos día 2	13.2±5.3	14.9±7.9	NS
Neutrófilos día 1	13.2±4.7	12.8±5.0	NS
Neutrófilos día 2	10.5±5.3	12.6±6.3	NS
Linfocitos día 1	1.0±0.6	0.8±0.5	NS
Linfocitos día 2	1.0±0.5	0.8±0.4	NS
Plaquetas día 1	218.0±102.3	231.0±124.5	NS
Plaquetas día 2	213.0±124.5	202.0±111.2	NS
Procalcitonina (ng/ml) (mediana ± MAD)	1.1±1.5	8.4±11.3	<0.0001
Indices ^b			
INL día 1	12.6±7.0	12.8±7.9	NS
INL día 2	11.8±7.7	14.7±11.9	NS
IPL día 1	245.4±167.0	235.9±196.1	NS
IPL día 2	247.2±153.4	222.5±181.7	NS

^a Se reporta promedio ± desvío estándar

^b Se reporta mediana ± desviación absoluta de la mediana

^c Se reporta x 1000 cel/mm³

INL: Índice Leucocitos-Linfocitos; IPL: Índice Plaquetas-Linfocitos

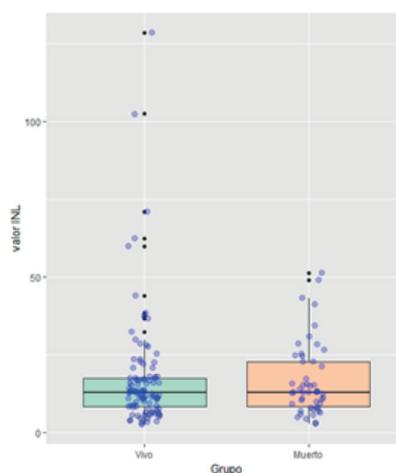


Figura 1. Distribución de los valores del Índice Neutrófilo-Linfocito (INL) en el día 1 para los grupos de acuerdo a su evento final (vivo/muerto), se grafica además los valores individuales de cada paciente.

comparativo). La tasa de errores en la predicción alcanzó el 52.1 %, con el mejor punto de corte (INL-d1= 13.19).

La capacidad discriminante del INL en el día uno fue de 47.9 %, equivalente a una tasa de errores del 52.1 %: Sensibilidad 47.1 %;

Especificidad: 48.4 %; Valor predictivo positivo (VPP): 33.3 %; Valor predictivo negativo (VPN): 62.5 % (**Figura 2**).

Los valores de INL en el día dos no mostraron diferencias significativas entre los grupos que sobrevivieron y los fallecidos,

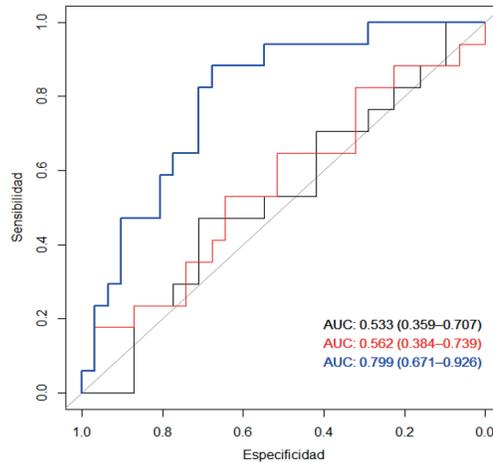


Figura 2. Curvas ROC para el rendimiento predictivo de muerte en pacientes con sepsis y choque séptico, índice neutrófilos-linfocitos inicial en negro (INL- d1); índice plaquetas-linfocitos inicial en rojo (IPL-d1); modelo combinado con uso de puntaje de SOFA y valores de procalcitonina superior a 15.7 ng/ml en azul.

la diferencia media entre ellos fue de -2.89 (95 % IC $-8.39-0.97$; $P = 0.18$); en el análisis multivariado se encontró una ligera asociación entre los valores superiores de INL con el riesgo de muerte, ORadj: 1.06 (95 % IC $1.02-1.11$; $P = 0.01$).

La valoración del INL-día dos tampoco tuvo valor predictivo, con un punto de corte de diez (INL-d 2 =10), la tasa de errores en la predicción fue del 50%. Los valores alcanzados en el segundo día mostraron sensibilidad 70.6%, especificidad 38.7 %, valor predictivo positivo (VPP) 38.7 %, y valor predictivo negativo (VPN) 70.6 % (**Figura 2**).

Con un punto de corte de 222, la tasa de errores en la predicción para el índice plaquetas-linfocitos en el día uno fue de 52.1%, y presentó sensibilidad 47.1%, especificidad 48.4%, VPP 33.3 % y VPN 62.5% (Figura 2).

No se mostró que el cambio entre la primera valoración y la segunda en el análisis longitudinal se asocie con mortalidad. Los pacientes que fallecieron presentaron un incremento no significativo del INL entre el primero y segundo día en promedio de 2.08 (95 % IC $-0.73-5.62$; $P = 0.18$).

Índice Plaquetas-Linfocitos (IPL)

El IPL en el día uno no se asoció con fallecimiento con un ORa: 1.00 (95 % IC $0.998-1.002$; $P = 0.96$). El valor medio del IPL-día uno para los pacientes que sobrevivieron fue de 245.4 (RIQ: 151.1–375) y para quienes fallecieron fue 236 (RIQ: 148–383.9); esto significó una diferencia no significativa de 9.5 (95% IC $-81.5-90.1$; $P = 0.84$) (**Figura 3**). El rendimiento general para predicción de los distintos modelos puede resumirse en la **Tabla 3**.

El índice plaquetas-linfocitos en el día dos (IPL-d2) tampoco mostró asociación con muerte, ORa: 1.06 (95% IC $0.999-1.003$; $P = 0.44$). El valor medio del IPL-d2 para los pacientes que sobrevivieron fue de 247.2 (RIQ: 147.5–390.6) vs 222.6 (RIQ: 124.4–413) en quienes fallecieron; esto significó una diferencia de 24.7 (IC 95 %: $-69.4-87.8$; $P = 0.63$). Con el mejor punto de corte al día dos (IPL-d2 =265) la tasa de errores en la predicción fue de 56.3 %; Sensibilidad: 41.2%; Especificidad: 45.2%; VPP: 29.2%; VPN: 58.3% (**Figura 2**).

El análisis multivariado confirmó los hallazgos del análisis comparativo. Solo el grado de severidad del paciente valorado con APA-

CHE-II o con SOFA, y algo menos los valores de procalcitonina (PCT) se asociaron significativamente con muerte (**Tabla 4**).

El uso combinado del puntaje de SOFA, y marginalmente los valores superiores a los 15.7 ng/ml de procalcitonina predijeron muerte con una tasa de errores del 25%,

sensibilidad 82.4% (95%IC 56.57–96.20%), especificidad 71% (95%IC 51.96–85.78%), VPP 60.9% (95%IC 46.23–73.78%), VPN 88% (95%IC 71.93–95.45 %); rendimiento general del 75 % (95%IC 60.40–86.36 %), el área bajo la curva (AUC) para el modelo mixto fue de 0.79 (95%IC 0.67–0.93; P <0.01) (Figura 2).

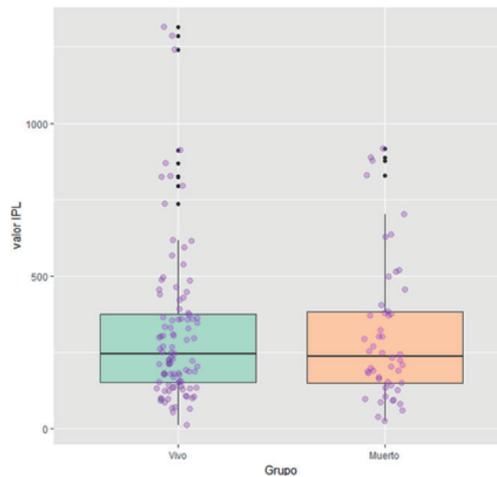


Figura 3. Distribución de los valores del Índice Plaquetas-Linfocitos (IPL) en el día 1 para los grupos de acuerdo a su evento final (vivo/muerto), se grafica además los valores individuales de cada paciente.

Tabla 3. Exactitud diagnóstica de los índices neutrófilos-linfocitos y plaquetas-linfocitos, otras variables para predicción de muerte

Variable	AUC ^a	95 % IC	Corte ^b	Se (%)	Sp (%)
INL ^c	0.53	0.34-0.71	≥ 13.2	47.1	48.4
IPL ^d	0.56	0.38-0.74	≥ 221.8	47.1	48.4
PCT ^e	0.71	0.55-0.87	≥ 5.7	41.2	87.1
SOFA ^f	0.78	0.65-0.90	≥ 0.0	76.5	64.5
Mixto (SOFA y PCT) ^g	0.79	0.67-0.93	-	82.4	71.0

^a Área bajo la curva

^b Punto de corte con la menor tasa de errores

^c Índice neutrófilos-linfocitos en su valoración inicial (día 1)

^d Índice plaquetas-linfocitos en su valoración inicial (día 1)

^e Procalcitonina sola, P <0.01

^f SOFA solo, P <0.01

^g para probabilidades ≥0.36; (β₀ : -3.21; β_{sofa} : 0.21; β_{pct} : 0.025); P <0.01

Se: Sensibilidad; **Sp:** especificidad

Discusión

Este estudio reveló que, INL e IPL son pruebas con bajo poder predictivo para evaluar la gravedad y mortalidad de los pacientes con sepsis y choque séptico.

De los 149 pacientes analizados, el 65.1% se diagnosticó con shock séptico, cifra que es inferior a la reportada por Gómez, et al. [19], para quienes, la incidencia de shock séptico alcanza hasta el 70% de los pacientes con sepsis, salvando las diferencias de los contextos en los

Tabla 4. Riesgo ajustado por regresión logística para distintas variables de laboratorio y clínicas

Factor	ORa	95 % IC	P
INL (día 1) ^a	1.00	0.97-1.03	0.85
INL (día 2)	1.06	1.02-1.11	0.01
IPL (día 1) ^b	1.000	0.998-1.002	0.96
IPL (día 2)	1.000	0.999-1.003	0.44
Sexo masculino	2.169	0.840-5.921	0.12
Procalcitonina ^c	1.025	1.004-1.050	0.03
Score SOFA ^d	1.224	1.059-1.431	0.01

^a INL Índice Neutrófilos-Linfocitos

^b IPL Índice Plaquetas-Linfocitos

^c Para valores superiores a los 8.0 ng/ml

^d Incremento de riesgo por cada punto adicional en el score de SOFA

que se realizó el estudio, ya que el trabajo citado recoge la incidencia en los Estados Unidos. Se acepta además que los pacientes con shock séptico constituyen hasta el 10% de los casos hospitalizados en la Unidades de Cuidados Intensivos, alcanzando una mortalidad de hasta el 50% de los casos [20]. La mediana de edad de los pacientes en este trabajo fue de 68 años, lo que indica que se trata de pacientes adultos mayores, coincidiendo esto con los hallazgos de Yeally, et al. [21], quienes sostienen que la edad es uno de los factores con mayor asociación con las complicaciones de la sepsis [22].

El promedio de puntos en la escala APACHE II en este estudio fue de 17, que es un promedio elevado si se tiene en cuenta que en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), la mayoría de los pacientes que sobreviven tienen un APACHE entre nueve y 15 puntos, mientras que los que fallecen, generalmente tienen puntuaciones iniciales de entre 19 y 25 puntos [4]. La escala SOFA obtuvo una puntuación media de ocho puntos. Lo que está por debajo del punto de corte para predecir mortalidad, que es de 11 puntos [23].

La escala SOFA obtuvo un área bajo la curva de 0.78 con una sensibilidad del 76.4% y una especificidad del 64.5%. Estos resultados son ligeramente inferiores a los obtenidos por Wang, et al. [24], para quienes esta escala obtuvo un área bajo la curva de 0.8; con un punto de corte de 7.6 con sensibilidad del 79.9% y especi-

ficidad del 78.5%, ambos valores, superiores a los obtenidos en esta investigación. Para Marín y Soto [25], la escala SOFA tiene un rendimiento similar al APACHE II en la predicción de mortalidad en casos de sepsis y shock séptico. El rendimiento diagnóstico de esta escala se incrementó al ser utilizada de forma conjunta con la determinación de procalcitonina, el área bajo la curva fue de 0.79 con una sensibilidad del 82.4% y una especificidad del 71%; alcanzando significación estadística como predictor de mortalidad en los pacientes con shock séptico la combinación de estos dos parámetros, en el análisis multivariado ($P = 0.01$).

La estancia hospitalaria obtuvo una media de 10 días, una cifra inferior a la reportada en el estudio de Azkárate, et al. [26], en el que el promedio de días de hospitalización en una población de 511 casos de shock séptico fue 14, con una mortalidad del 20.5% (que también es superior a la obtenida en este trabajo, en el que fue del 33.6%; $n=50$).

El área bajo la curva que se obtuvo para el índice neutrófilos linfocitos, de 0.53, con una sensibilidad del 47.1% y una especificidad del 48.4%, dio un rendimiento diagnóstico bajo, por tanto este índice debe ser valorado [27] cuidadosamente, además de complementarlo con otros para predecir mortalidad en el paciente con shock séptico en UCI. Esto probablemente se debe a que estos índices miden bien inflamación, pero no son específicos de la

inflamación secundaria a estados infecciosos como la sepsis. Entonces, los valores de neutrófilos y linfocitos, son un marcador inespecífico de inflamación; sin embargo, el INL ha sido ampliamente utilizado para predecir mortalidad, no solamente en la sepsis, sino también en los pacientes con afecciones cardiovasculares [28]. La variación en la cifra de estas líneas celulares, traduce un proceso inflamatorio, con incremento de citoquinas circulantes, y el INL se asocia de forma significativa a los niveles de citocinas proinflamatorias y con el desarrollo y progresión de las enfermedades cardiovasculares. Se ha utilizado además este índice en la predicción de mortalidad en la sepsis intra abdominal, utilizando puntos de corte de 12 para riesgo leve, 14 para riesgo moderado y 27 o más para riesgo grave; cuando se obtiene un índice del 50, el caso puede catalogarse como crítico. Gálvez, et al. [29], describen una relación directamente proporcional entre el puntaje obtenido en la escala APACHE II y el incremento de este índice, ambos con una relación significativa con la mortalidad del paciente con shock séptico [30].

El Índice plaquetas linfocitos obtuvo un área bajo la curva de 0.56, con valores de sensibilidad y especificidad idénticos al índice anterior. Además, en el análisis multivariado no se obtuvo significancia estadística para la predicción de mortalidad ($P > 0.05$). Esto se explica, como en el caso anterior, porque es un índice inespecífico, que se ha utilizado incluso para predecir el parto pretérmino [18] y que traduce solamente la presencia de citoquinas proinflamatorias en el torrente sanguíneo; teniendo en cuenta que la sepsis cursa con incremento del número de plaquetas y con linfopenia, es de esperar que el índice entre estos sea elevado en estos casos; sin embargo, no demostró valor predictivo alguno en este estudio.

Ambos índices, neutrófilos/linfocitos y plaquetas /linfocitos constituyen el llamado índice de inmunidad-inflamación sistémica (IIS), que puede reflejar de manera más fidedigna el desequilibrio de la inmunidad/inflamación. Hasta el momento no existen estudios publicados

que prueben este índice en situaciones clínicas distintas al cáncer, obesidad y tabaquismo, a diferencia de otros, como el volumen medio plaquetario [11] que se han utilizado como factores de pronóstico en sepsis, síndromes coronarios agudos, isquemia e infartos cerebrales, tromboembolismo e incluso padecimientos inflamatorios como artritis reumatoide [31].

Aunque las fortalezas de este estudio son su diseño prospectivo y la poca probabilidad de sesgo de medición al utilizar el mismo equipo para medir las variables utilizadas en los índices, el ser mono céntrico y con una muestra relativamente pequeña hace necesario la realización de estudios con mayor número de pacientes para determinar si los resultados de éste estudio son replicables.

En conclusión, en este estudio se demostró que los índices neutrófilos-linfocitos y plaquetas-linfocitos valorados en el primer y segundo días de hospitalización, no mostraron asociación significativa con mortalidad; y que la puntuación SOFA continúa siendo robusta como escala pronóstica en pacientes con sepsis.

Conflicto de intereses

Los autores no reportan conflicto de interés alguno.

Contribución de los autores.

Las distintas fases de la investigación fueron realizadas por todos los autores, quienes contribuyeron de igual forma en todo el proceso. El autor correspondiente representa al colectivo de autores.

Financiamiento

Los recursos fueron provistos por los autores.

Disponibilidad de datos

Los datos que sustentan este manuscrito están disponibles bajo solicitud al autor de correspondencia.

Consentimiento para publicación

La identidad de los individuos participantes en el estudio es anónima y confidencial, por lo que no se obtuvo un consentimiento específico para su publicación.

Referencias

- Singer M, Deutschman C, Seymour C, Shankr M, Annane D, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810.
- Seymour C, Liu V, Iwashyna T, Brunkhorst W, Rea T, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8):762-774.
- Armstrong B, Betzold R, May A. Sepsis and septic shock strategies. *Surg Clin North Am*. 2017; 97(6):1339-1379.
- Rios V. Prevalencia y factores asociados a mortalidad por sepsis en pacientes de cuidados intensivos en el hospital José Carrasco Arteaga [Tesis]. Cuenca: Universidad de Cuenca; 2018.
- Mosella S, Ibáñez C, Chávez M, Ugarte S. Comparación de los modelos pronósticos APACHE II y Score Salvador en sepsis abdominal. *Rev Chil Med Intensiva*. 2008;23(1):7-11.
- Arias J, Balibrea J. Utilización de índices de gravedad en la sepsis. *Cir Esp*. 2001; 70(1):314-323.
- Ferrer R, Artigas A. Physiologic parameters as biomarkers: what can we learn from physiologic variables and variation? *Crit Care Clin*. 2011;27(2):229-240.
- Churpek M, Zdravcevic F, Winslow C, Howell M, Edelson D. Incidence and prognostic value of the systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunctions in 60 ward patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(8):958-964.
- Levi M, Toh C, Thachil J, Watson H. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*. 2009; 145(1):24-33.
- Jilma B. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159(3):857-863.
- Vélez J, Vélez P, Jara A, Bucheli R. ¿Es el volumen medio plaquetario un predictor de mortalidad en la sepsis? *Rev. Fac Cien Med (Quito)*. 2015;42(1):84-90.
- Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts- rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001; 102(1):5-14.
- Liu H, Liu G, Tian Z. Changes in blood lymphocytes in sepsis patients. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2014;26(3):148-152.
- Benites-Zapata VA. Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio in risk stratification of patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol*. 2015; 115(1):57-61.
- de Jager CP. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care*. 2010;14(2):192-206.
- Deutschman C, Tracey K. Sepsis: current dogma and new perspectives. *Immunity*. 2014;40(4):463-475.
- Iskander K, Osuchowski M, Stearn K, Kusosawa S, Stephen D, Vaentine C, et al. Sepsis: multiple abnormalities, heterogeneous responses, and evolving understanding. *Physiol Rev*. 2013;93(3):1247-1288.
- Saliccioli JD. The association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in critical illness: an observational cohort study. *Crit Care*. 2015;19(1):13-20.
- Gómez B, Sánchez L, Pérez B, Díaz G, Rodríguez W. Choque séptico. Lo que sabemos y lo que debemos saber. *Med Int Méx*. 2017;33(3):381-391.
- Rhodes A, Evans L, Alhazzani W, Levy M, Antonelli M, Ferrer R et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017; 43(3):304-377..
- ProCESS investigators, Yeally D, Kellum J, Huang D, Barnato A, Weissfeld L, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014; 370(18):1683-1693.
- Palomba H, Correa T, Silva E, Pardini A, Assuncao M. Comparative analysis of survival between elderly and non-elderly severe sepsis and septic shock resuscitated patients. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015;13(3):357-363.
- Eamon P, Udy A, Bailey M. Prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit. *JAMA*. 2017;317(3):290-300..
- Wang Y, Wang D, Fu J, Liu Y. Predictive value of SOFA, qSOFA score and traditional evaluation index on sepsis prognosis. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2017; 29(8):700-704.

25. Marín D, Soto A. Comparación de sistemas de puntaje pronóstico en la predicción de mortalidad y complicaciones en la sepsis. *Rev Perú Med Exp Salud Pública*. 2016;33(1):51-57.
26. Azkárate I, Cabarcos E, Choperena M, Pascal M, Salas E. Registro observacional y prospectivo de sepsis grave/shock séptico en un hospital terciario de la provincia de Guipúzcoa. *Med Intensiva*. 2012;36(4):250-56.
27. Roca B. Sepsis y síndromes relacionados. *Rev Med Univ Navarra*. 2008;4(1):3-14.
28. Martínez D, Beltrán A, Beloqui B, Huerta A. El índice neutrófilo/linfocito como marcador de disfunción sistémica endotelial en sujetos asintomáticos. *Nefrología*. 2016;36(4):397-403.
29. Gálvez A, Mancilla N, Santos D, Carrillo R. Índice neutrófilos-linfocitos como predictor de gravedad y mortalidad en pacientes con sepsis abdominal. *Med Int Méx*. 2016;32(1):41-47.
30. Azab B, Camacho M, Taioli E. Average values and racial differences of neutrophil lymphocyte ratio among a nationally representative sample of United States subjects. *PLoS One*. 2014;9(11):23-31.
31. Lagunas-Alvarado M, Mijangos-Huesca FJ, Terán Gonzalez JO, Lagunas-Alvarado MG, Martínez-Zavala N, Franco Reyes I, et al. Índice de inmunidad-inflamación sistémica en sepsis. *Med Int Méx*. 2017;33(3):303-309.