

UTILIDAD DEL ÍNDICE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS Y EL VALOR DE EOSINÓFILOS PARA EL DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE SEPSIS

UTILITY OF THE NEUTRÓFILOS / LYMPHOCYTES INDEX AND THE VALUE OF EOSINOPHILES FOR THE DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF SEPSIS

ALUMNA: Arbelais, Natalia Soledad ¹

DIRECTOR: Bagilet, Daniel Horacio ²

CODIRECTOR: Rocchetti, Nicolás Sebastián ³

CENTRO: Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital “Eva Perón”. San Martín 1645. (2152) Granadero Baigorria (Gran Rosario). Santa Fe. Argentina. Telefax: 0341-4713815. uciheep@gmail.com - www.uciheep.com.ar

CONTACTO: Natalia Soledad Arbelais. Francia 952 (2000) Rosario. Argentina. Email: nataliaarbelais@gmail.com

¹Alumna de la Carrera de Especialización en Medicina Crítica y Terapia Intensiva. Facultad de Ciencias Médicas. UNR. ²Profesor Titular de la 2da. Cátedra de Clínica Médica y Director de la Carrera de Especialización en Medicina Crítica y Terapia Intensiva. Facultad de Ciencias Médicas. UNR. Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital “Eva Perón”. ³Coordinador Docente de la Carrera de Especialización en Medicina Crítica y Terapia Intensiva. Facultad de Ciencias Médicas. UNR. Médico de Guardia de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital “Eva Perón”.

No existen conflictos de intereses ni financiamiento parcial o total para este trabajo.



RESUMEN

Objetivo: Evaluar la utilidad diagnóstica y pronóstica del índice neutrófilos/linfocitos (INL) y el valor de eosinófilos (VE) en la sepsis.

Diseño: Estudio observacional, prospectivo, transversal, no intervencionista, durante 14 meses.

Ámbito: UCI polivalente.

Pacientes: 287 pacientes, >18 años con Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica, sin condiciones que alteren la fórmula leucocitaria basal (142 con sepsis y 145 sin sepsis).

Intervenciones: Ninguna.

Variables de Interés: demográficas, patología de ingreso, comorbilidades, SOFA, APACHE II, SAPS II, procalcitonina (PCT), proteína C reactiva (PCR), INL, VE, ventilación mecánica, estancia y mortalidad en UCI.

Resultados: Existieron diferencias sin significación estadística en los valores del INL y el VE entre pacientes con y sin sepsis (INL $15,9 \pm 16,7$ vs. $12,9 \pm 12,5$; $p=0,094$; VE 127 ± 398 vs. 110 ± 306 ; $p=0,638$). Aunque las diferencias de PCT y PCR si fueron significativas (PCT $15,3 \pm 25,9$ vs. $1,76 \pm 8,33$; $p<0,001$; PCR $18,5 \pm 12,6$ vs. $4,86 \pm 8,81$; $p<0,001$). Tampoco hubo diferencias significativas entre sobrevivientes y fallecidos respecto al INL, el VE, la PCT y la PCR ($p=0,901$; $p=0,104$; $p=0,244$ y $p=0,318$, respectivamente). Las áreas bajo la curva para predecir mortalidad de los biomarcadores fueron malas (INL: 0,488; IC95%: 0,389-0,587, $p=0,813$; VE: 0,498; IC95%: 0,402-0,595, $p=0,972$; PCT: 0,553; IC95%: 0,457-0,649, $p=0,288$; PCR: 0,464; IC95%: 0,368-0,560, $p=0,469$), mientras que las de las escalas fueron

buenas (APACHE II: 0,715; IC95%: 0,629-0,801, $p < 0,001$; SAPS II: 0,797; IC95%: 0,720-0,874, $p < 0,001$; SOFA: 0,745; IC95%: 0,662-0,830, $p < 0,001$).

Conclusiones: El INL y VE al ingreso a UCI no demostraron utilidad para el diagnóstico y pronóstico de pacientes con sepsis.

Palabras clave: eosinófilos, índice neutrófilos/linfocitos, procalcitonina, proteína C reactiva, sepsis, Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica.

ABSTRACT

Objective: evaluate the diagnostic and prognosis utility of neutrophil/lymphocyte index (NLI) and eosinophil value (EV) in sepsis.

Design: observational, cross-sectional study, non intervencionist, during 14 month.

Setting: polyvalent ICU.

Patients: 287, over 18 years with systemic inflammatory response syndrome, without conditions that alter the leukocyte basal formula (142 with sepsis and 145 without sepsis).

Interventions: none.

Variables of interest: demographic, pathology of admission, comorbidities, SOFA, APACHE II, SAPS II, C reactive protein (CRP), NLI, EV, mechanical ventilation, stay and ICU mortality.

Results: there were differences without statistical significance on the NLI and EV between patients with or without sepsis (NLI $15,9 \pm 16,7$ vs. $12,9 \pm 12,5$; $p=0,094$; EV 127 ± 398 vs. 110 ± 306 ; $p=0,638$). Although the differences of PCT and PCR were significative PCT $15,3 \pm 25,9$ vs. $1,76 \pm 8,33$; $p<0,001$; PCR $18,5 \pm 12,6$ vs. $4,86 \pm 8,81$; $p<0,001$). There was also no difference between survivors and deceased in NLI, EV, PCT and CRP: $p=0,901$, $p=0,104$, $p=0,244$ y $p=0,318$, respectively). The areas under the curve to predict biomarker mortality were bad (NLI: 0,488; IC95%: 0,389-0,587, $p=0,813$; EV: 0,498; IC95%: 0,402-0,595, $p=0,972$; PCT: 0,553; IC95%: 0,457-0,649, $p=0,288$; PCR: 0,464; IC95%: 0,368-0,560, $p=0,469$), while the scales were good (APACHE II: 0,715; IC95%: 0,629-0,801, $p<0,001$; SAPS II: 0,797; IC95%: 0,720-0,874, $p<0,001$; SOFA: 0,745; IC95%: 0,662-0,830, $p<0,001$).

Conclusions: the NLI and EV at admission did not prove utility for the diagnosis and prognosis of patients with sepsis.

Key words: eosinophils, neutrophil/lymphocyte index, procalcitonin, C reactive protein, sepsis, Systemic Inflammatory Response Syndrome.

INTRODUCCIÓN

La sepsis se define como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección(1).Es una de las causas más frecuentes de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y la principal causa de muerte en las UCI médico-quirúrgicas(2,3).

Según estudios estadounidenses y canadienses, la sepsis como causa de ingreso a la UCI oscila entre el 11,8% y 37,4%, con tasas de mortalidad del 35% al 53,6%(3). Según el estudio PROGRESS, Argentina registra una mortalidad por sepsis del 46,6% en la UCI y del 56,6% dentro del ámbito hospitalario(4).

El diagnóstico temprano de la sepsis permite una oportuna intervención terapéutica. Por este motivo, que se han propuesto y se proponen nuevas herramientas para facilitar el reconocimiento precoz de la misma (5,6).

Dentro de los marcadores biológicos (MB) más difundidos para el diagnóstico y pronóstico de la sepsis se encuentran la procalcitonina (PCT) y la proteína C reactiva (PCR).

La PCT es un precursor de la calcitonina que se produce en condiciones normales en las células C de la tiroides. En presencia de infecciones bacterianas se sintetiza además en las células neuroendócrinas del hígado, pulmón, intestino y monocitos macrófagos, etc.(7).

Pierrakos y Vincent, en una revisión sistemática del desempeño de 178 MB propuestos para el diagnóstico de sepsis incluyendo a la PCT, concluyen que ninguno tenía suficiente sensibilidad ni especificidad para su uso rutinario en la práctica clínica (8). Sin embargo, numerosas publicaciones demostraron su utilidad

para descartar sepsis en los pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) por su elevado valor predictivo negativo (VPN 99%), con cifras de corte menores a 0,2 ng/ml(9). Es hasta el momento el MB disponible más sensible y específico para el diagnóstico y pronóstico del shock séptico(10).

La PCR es una proteína de fase aguda sintetizada mayormente a nivel hepático, en respuesta a procesos infecciosos, inflamatorios y de daño tisular (11). Si bien numerosos estudios muestran el incremento de la PCR en la sepsis, su rol en el diagnóstico es controvertido(12).

Durante los procesos de inflamación o infección se observa un incremento en el número de neutrófilos y disminución de los linfocitos proporcional a la intensidad de la misma. Por ello, el índice neutrófilo/linfocito (INL) ha sido estudiado para el diagnóstico de infección y el pronóstico de bacteriemia. El valor de eosinófilos (VE) también ha sido investigado con el mismo propósito en sepsis(13,14). El INL diferenció pacientes adultos con sepsis de aquellos que no la tenían en al menos dos publicaciones (15,16). No obstante, la mayor parte de las investigaciones fueron dirigidas a evaluar este MB como marcador de inflamación y pronóstico en diferentes patologías específicas.

El INL demostró buena capacidad pronóstica cuando fue comparado con el APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) y el SOFA (*Sepsis Related Organ Failure Assessment Scores*) en pacientes críticos evaluados en Unidades de Cuidado Intensivo polivalentes(17,18).

El descenso del VE es un hallazgo propio de la respuesta inflamatoria a la infección aguda. Se encuentra relacionada con los factores quimiotácticos liberados como

respuesta al estrés de la inflamación(19). Ha demostrado su utilidad como marcador de la misma en pacientes críticos y a la discriminación entre SRIS y sepsis (20).

Si bien existe numerosa evidencia sobre el desempeño de la PCT y la PCR para el diagnóstico y pronóstico de la sepsis, la misma es escasa respecto a la disminución del VE y el INL en adultos críticamente enfermos.

Los objetivos de este estudio fueron evaluar la utilidad de dos MB de fácil acceso, el INL y la disminución del VE para el diagnóstico y pronóstico de sepsis en adultos ingresados en una UCI polivalente.

PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño

Se realizó un estudio observacional, prospectivo, transversal en la UCI de un hospital polivalente de alta complejidad.

Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años, que ingresaron a la UCI con SIRS durante un período 13 meses, comprendido entre junio de 2016 y julio de 2017.

Criterios de exclusión

Embarazadas; portadores de enfermedad hematológica u oncohematológica (leucemia, linfoma, neoplasia mieloproliferativa, neutrofilia congénita, síndrome hipereosinofílico, hiperesplenismo, mieloptosis, hematopoyesis infecciosa); metabólicas (cetoacidosis diabética; síndrome de Cushing); reacciones alérgicas;

enfermedades parasitarias o del sistema inmune (crioglobulinemia, vasculitis, síndrome hiper IgE, VIH/SIDA); tratamiento quimioterápico en el último mes y/o transfusión sanguínea en las últimas 2 semanas; tratamiento con corticoides (más de 7 días a dosis de 5 mg/día de prednisona o equivalente en los últimos 6 meses), tetraciclinas, litio, factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos, anticomiciales, antipsicóticos o antidepresivos.

Variables

Edad; sexo; escalas: SOFA; APACHE II; SAPS II (*Simplified Acute Physiology Score II*); marcadores biológicos: PCT; PCR; INL; VE absolutos; requerimiento de ventilación mecánica (VM); días de estancia y mortalidad en la UCI; patología de ingreso: médica, quirúrgica; comorbilidades (cirrosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca).

Determinaciones

Se tomaron muestras de sangre periférica en tubos de EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) para la determinación de leucocitos y su fórmula, PCR y PCT. Dichas pruebas se realizaron al ingreso de los pacientes a la UCI y las mismas no representaron instrumentaciones adicionales a las rutinariamente realizadas. El recuento de leucocitos y su fórmula se llevó a cabo con un autoanalizador Sysmex XT 2000®. Posteriormente se calculó el INL. La PCR en mg/dl se realizó con el método inmunoturbimétrico potenciado en partículas (Roche *Diagnostics* GMBH®). Para la misma se separaron 5 ml de sangre de las extracciones bioquímicas de

rutina, en tubo con ácido etilendiaminotetraacético tripotásico como anticoagulante. El valor de referencia tomado es $< 0,5$ mg/dl.

La PCT se determinó utilizando el equipo Elecsys B-R-A-H-M-S®. La muestra de suero se obtuvo con heparina de litio. Técnica basada en el método ECLIA (*electrochemiluminescence immunoassay*). Valores de corte utilizados: $\leq 0,5$ ng/ml (baja probabilidad de infección), $> 0,5$ y < 2 ng/ml (indeterminada), ≥ 2 ng/ml (alta probabilidad de infección).

Instrumentos de registro de datos

Se utilizó el software SATI-Q como instrumento de registro de datos y para el cálculo automático de los puntajes SOFA, APACHE II y SAPS II. SATI-Q es una herramienta informática utilizada para el registro de datos referidos a estándares de calidad, auspiciado por la SATI (Sociedad Argentina de Terapia Intensiva) para aquellas UCI participantes del programa *Quality Benchmarking*.

No se realizó ningún tipo de intervención relacionada con el estudio.

Definiciones

- **SRIS**

Síndrome caracterizado por la presencia de dos o más de los criterios(21):

- Frecuencia cardíaca > 90 latidos por minuto.
- Frecuencia respiratoria > 20 respiraciones por minuto o $pCO_2 < 32$ mmHg.
- Temperatura $> 38^\circ C$ o $< 36^\circ C$.
- Lecocitosis > 12.000 o leucopenia $< 4.000/mm^3$ o recuento leucocitario normal con más del 10% de formas inmaduras en sangre periférica.

- **Sepsis**

Presencia posible o documentada de infección asociada a SRIS(21).

- **Sepsis grave**

Sepsis con disfunción orgánica inducida por la misma o por hipoperfusión tisular(21).

- **Shock séptico**

SRIS de causa infecciosa con hipotensión que persiste pese a una adecuada reanimación con fluidos(21) .

- **INL**

Cociente del valor absoluto de neutrófilos sobre el de linfocitos, tomando como punto de corte valores mayores o iguales a siete(13).

Análisis estadístico

Las variables continuas fueron resumidas como medias y desviaciones estándar o, en caso de distribuciones asimétricas, como mediana y rango intercuartílico (p25-p75). En las variables cualitativas se utilizaron número de casos y porcentajes. Para evaluar las hipótesis comparativas se utilizó test de Chi al cuadrado, chi al cuadrado con corrección de continuidad o test de Fisher según los criterios de aplicación para comparar variables cualitativas. Se realizó el test de la *t* de Student, una vez validados los requisitos aleatoriedad, independencia, normalidad e igualdad de varianza. Caso de no cumplirse el requisito de normalidad, se usó el test U de Mann-Whitney. En caso de detectarse diferencias significativas, se determinaron intervalos de confianza al 95% (IC 95%). En todas las pruebas, el nivel de

significación empleado fue $\alpha = 0,05$. Para evaluar la capacidad predictiva de los puntajes de gravedad (discriminación) se analizan los perfiles de las curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) y las AUC (*Area Under Curve*), con sus intervalos de confianza del 95% (IC95%). Los análisis se realizaron con el programa SPSS PASW *Statistics*.

Aspectos éticos

Este estudio fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación del Hospital, el cual autorizó su realización sin la obtención del consentimiento informado dado su carácter no intervencionista. A los fines de proteger la confidencialidad de los pacientes se reemplazó el nombre y apellido de los mismos por un código alfanumérico. Dicha información sólo fue manejada por los autores y, por ningún motivo estuvo en conocimiento de personas ajenas al estudio.

Conflicto de intereses

No existen conflictos de intereses de ninguno de los autores.

Agradecimientos

Se agradece a todo el personal del laboratorio central del Hospital y en especial a su Director, el Dr. Juan Ángel Rossi.

RESULTADOS

En los 13 meses que duró la etapa de recolección de datos ingresaron en la UCI 718 pacientes, de los cuales 299 presentaron SRIS. Se excluyó a 11 (1 por síndrome linfoproliferativo, 3 por embarazo, 3 por VIH y 4 por uso de fármacos), por lo que quedaron 287 pacientes como población de estudio (ver Figura 1).

De la población estudiada, los mismos tenían una edad media de 46 años ($\pm 17,25$) y el 67% eran varones. Con respecto al motivo de ingreso a la UCI, el 78% de los enfermos lo hicieron por patología médica y el 22% por patología quirúrgica. El 17% de los pacientes presentaba al menos una comorbilidad. La estadía media en la UCI fue de 10 días ($\pm 9,89$), mientras que la frecuencia de pacientes que requirieron VM fue del 58%.

Al ingreso a la UCI la media de APACHE II; SAPS II y SOFA fue: 14,40 ($\pm 7,24$); 35,28 ($\pm 17,85$) y 5,76 ($\pm 3,33$) puntos, respectivamente. La media de PCT; PCR; INL y eosinófilos fue: 8,47 ($\pm 20,31$) ng/dl; 11,62 ($\pm 12,79$) mg/ml; 14,39 ($\pm 14,76$) y 118,7 (± 354) mm³, respectivamente. El 28% (81 pacientes) del total de los pacientes estudiados fallecieron en la UCI.

En la tabla 1 se describen las diferencias en las distintas variables entre los pacientes con sepsis y sin sepsis. Hay que resaltar que ni el INL ni el VE presentaron diferencias significativas.

En la tabla 2 podemos observar las diferencias en las variables evaluadas entre los individuos sobrevivientes y fallecidos, destacando la ausencia de significación estadística entre los grupos respecto del INL y el VE.

Las curvas ROC de la PCT y PCR evidencian que son buenos predictores de sepsis, ya que su AUC se encuentra por encima de 0,80. Por el contrario, el INL y el VE muestran un mal desempeño para dicho objetivo (ver tabla 3 y figura 2).

Las escalas APACHE II, SAPS II y SOFA evidencian una AUC estadísticamente significativa para predecir mortalidad en los pacientes con sepsis, no así para los MB estudiados (ver tabla 4 y figura 3).

Tabla 1. Comparación de las variables de los pacientes con sepsis y sin sepsis.

	Con sepsis (n = 142)	Sin sepsis (n = 145)	p
Edad, mediana (RI)	52 (36; 61)	40 (28; 58)	0,003
Sexo masculino, n (%)	82 (58)	109 (75)	0,002
PCT ng/ml, mediana (RI)	3,19 (1,23; 17,19)	0,33 (0,12; 0,90)	0,000
PCR mg/dl, mediana (RI)	17 (8,10; 28)	1 (0,30; 4)	0,000
INL, mediana (RI)	12 (7; 20)	10 (5; 17)	0,056
VE, mediana (RI)	0 (0; 106)	0 (0; 130)	0,957
VM, n (%)	90 (63)	76 (52)	0,000
Estancia en UCI, mediana (RI)	8,5 (4; 16)	6 (3; 11)	0,003
Muerte, n (%)	55 (39)	26 (18)	0,000

VM: ventilación mecánica; INL: índice neutrófilos/linfocitos; n: número; p: nivel de significación; PCR: Proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; RI: rango intercuartílico; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; VE: valor de eosinófilos.

Tabla 2. Comparación de las variables de los pacientes sobrevivientes y fallecidos.

	Sobrevivientes (n=206)	Fallecidos (n=81)	p
Edad, mediana (RI)	42,69 (\pm 16,68)	52,64 (\pm 16,70)	0,000
Sexo masculino, n (%)	133 (65)	58 (72)	0,251
APACHE II, mediana (RI)	12,93 (\pm 6,22)	18,38 (\pm 7,60)	0,000
SAPS II, mediana (RI)	31,3 (\pm 13,5)	49,9 (\pm 19,9)	0,000
SOFA, mediana (RI)	5,45 (\pm 3)	8,58 (\pm 3,66)	0,000
PCT ng/ml, mediana (RI)	13,1 (\pm 21,5)	18,8 (\pm 31,6)	0,244
PCR mg/dl, mediana (RI)	19,3 (\pm 13,2)	17,2 (\pm 11,6)	0,318
INL, mediana (RI)	15,7 (\pm 17)	16,1 (\pm 16,3)	0,901
VE, mediana (RI)	163 (\pm 496)	71 (\pm 129)	0,104
VM, n (%)	39 (19)	51 (63)	0,000
Estancia en UCI, mediana (RI)	12,6 (\pm 11,8)	11,9 (\pm 10,7)	0,699

APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; VM: ventilación mecánica; \pm DE: desvío estándar; INL: índice neutrófilos/linfocitos; N: número; p: nivel de significación; PCR. Proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; RI: rango intercuartílico; SAPS II: *Simplified Acute Physiology Score I*; SOFA: *Sepsis Related Organ Failure Assessment Score*; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; VE: valor de eosinófilos.

Tabla 3. AUC (*Area Under Curve*) con sus respectivos intervalos de confianza de los marcadores biológicos como predictores de sepsis.

	AUC	IC 95%	p
PCT	0,846	0,802-0,891	0,000
PCR	0,858	0,814-0,903	0,000
INL	0,572	0,505-0,638	0,360
VE	0,498	0,431-0,565	0,964

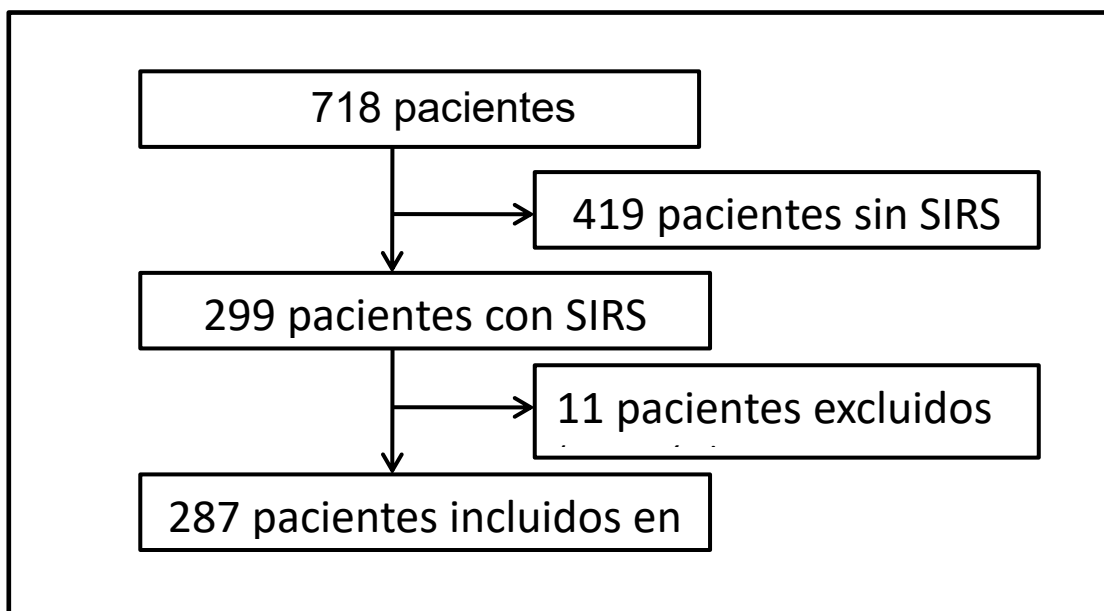
IC 95%: intervalo de confianza; INL: índice neutrófilo/linfocitos; p: nivel de significación; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; VE: valor de eosinófilos.

Tabla 4. AUC (*Area Under Curve*) con sus respectivos intervalos de confianza de los marcadores biológicos y de las escalas como predictores de mortalidad en el grupo con sepsis.

	AUC	IC 95%	p
APACHE II	0,715	0,629-0,801	0,000
SAPS II	0,797	0,720-0,874	0,000
SOFA	0,745	0,662-0,830	0,000
PCT	0,553	0,457-0,649	0,288
PCR	0,464	0,368-0,560	0,469
INL	0,488	0,389-0,587	0,813
VE	0,498	0,402-0,595	0,972

APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; INL: índice neutrófilos/linfocitos; p: nivel de significación; PCR. Proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; SAPS II: *Simplified Acute Physiology Score II*; SOFA: *Sepsis Related Organ Failure Assessment Score*; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; VE: valor de eosinófilos. SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

Figura 1. Selección de pacientes.



SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

Figura 2. Curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) de los marcadores biológicos como predictores de sepsis.

PCR: Proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; INL: relación o índice neutrófilos/linfocitos.

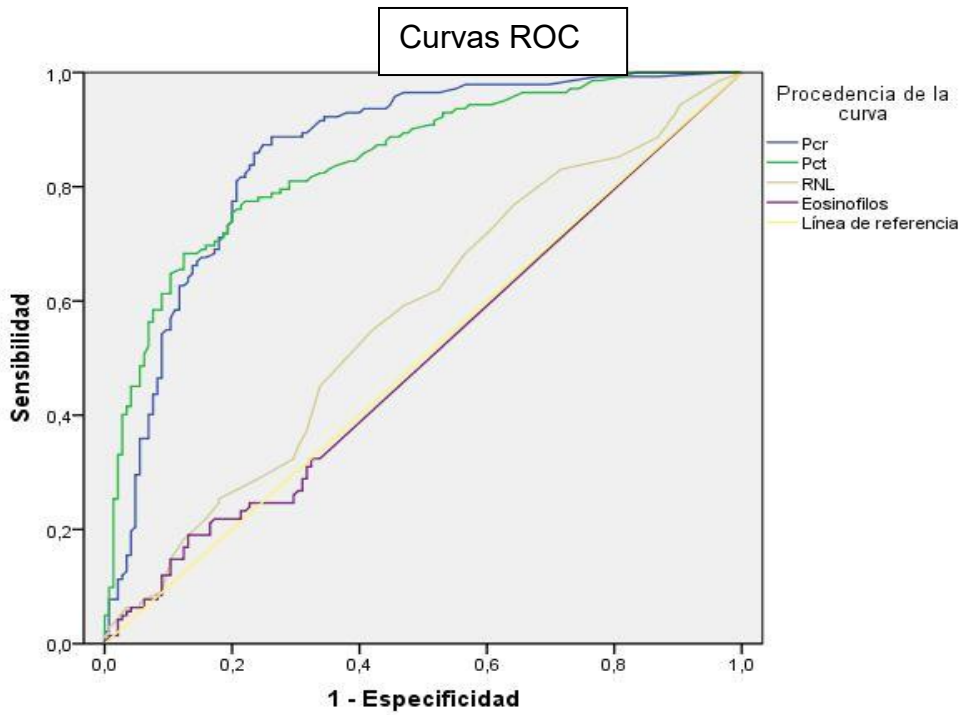
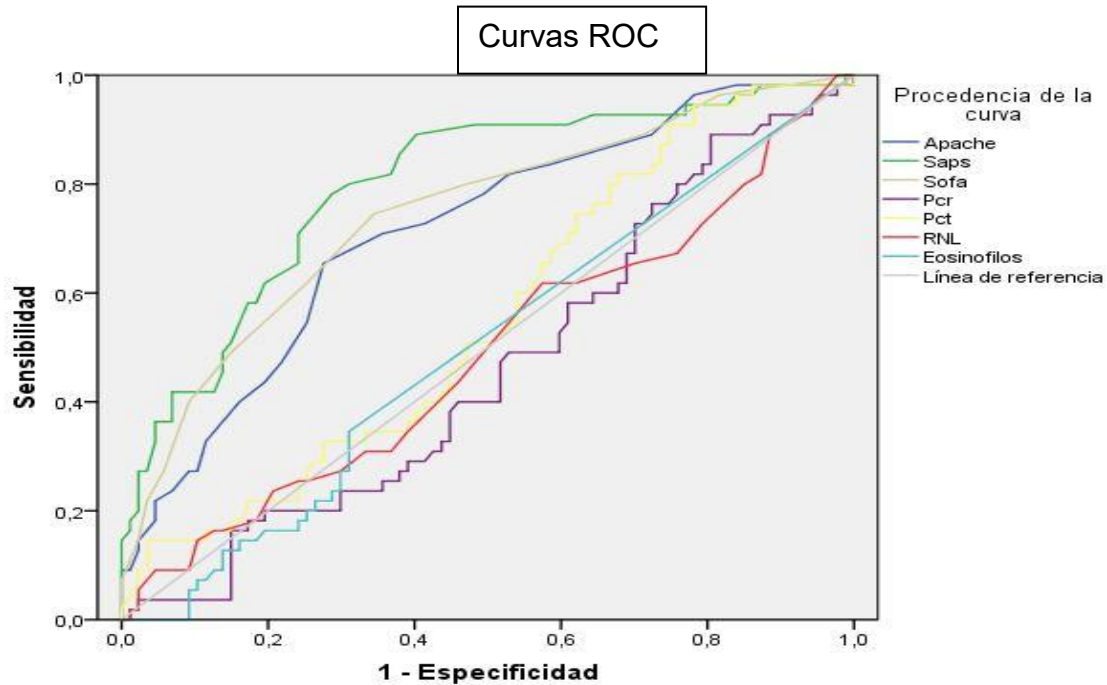


Figura 3. Curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) de los marcadores biológicos y de las escalas como predictores de mortalidad en el grupo con sepsis.



APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; PCR. Proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; RNL: relación neutrófilos/linfocitos; SAPS II: *Simplified Acute Physiology Score II*; SOFA: *Sepsis Related Organ Failure Assessment Score*.

DISCUSIÓN

Este estudio, diseñado para evaluar la utilidad del INL y el VE para el diagnóstico y pronóstico de la sepsis en adultos ingresados en una UCI polivalente, muestra que estos MB no demostraron buen desempeño.

La sepsis y el shock séptico constituyen uno de los mayores problemas en salud debido a su gravedad y al costo derivado de su tratamiento. Involucran a millones de personas por año en el mundo y causa el fallecimiento de al menos uno de cada cuatro afectados(22).

En nuestro estudio los pacientes con sepsis comparados con quienes no la tenían, fueron los que presentaron mayor mortalidad ($p=0,000$), mayor requerimiento de VM ($p=0,000$) y estancia en UCI ($p=0,001$), de manera similar a lo expuesto en otras publicaciones(2, 23).

Existen numerosos MB que han sido estudiados por su potencial empleo en sepsis, tanto para diagnóstico como para pronóstico(8). Actualmente los empleados con más frecuencia en la práctica asistencial son la PCT y la PCR. La PCT en nuestro estudio tuvo un buen desempeño para el diagnóstico de sepsis con diferencias significativas entre los valores hallados en los pacientes con sepsis y sin ella ($p=0,000$), sumado a una buena capacidad discriminativa (AUC: 0,85). Otros autores demostraron que dicho MB tenía mayor precisión diagnóstica que la IL-6 y la PCR y que mejoraba cuando se le adicionaban datos clínicos y de laboratorio(24). Además, al menos dos metaanálisis llegan a similares conclusiones sobre la PCT, con AUC semejantes a las halladas por nuestro estudio(25). No obstante, también existe evidencia de incrementos de la PCT en casos con SRIS sin infección

comprobada, como en el trauma, cirugías mayores, especialmente *by-pass* coronario y cirugía abdominal(26,27).

En nuestro trabajo la PCR tuvo buen desempeño para el diagnóstico sepsis (AUC: 0,86). Este resultado es similar a otros trabajo ya publicados en la literatura(12, 28).

Es importante señalar que los valores de PCR también pueden incrementarse en otras patologías, particularmente las reumáticas y coronarias, por lo que su especificidad puede verse afectada en este grupo de pacientes(29).

El INL no mostró en nuestro trabajo diferencias con significancia estadística entre los pacientes con sepsis o sin ella. Sin embargo, Akilli *et al.* en una población de pacientes críticos admitidos al departamento de emergencias, concluyeron que valores mayores o iguales a 11,2 del INL predecían el desarrollo de sepsis(16). Sin embargo, debemos resaltar que sólo el 9,4% de la población de dicho estudio presentaban sepsis.

El VE, en nuestra experiencia y de manera similar a la de otros autores, no evidenció diferencias significativas entre los pacientes con y sin sepsis(30). A pesar que Shaaban *et al.* demostraron que la disminución del VE era una buena herramienta para el diagnóstico de sepsis, con una sensibilidad del 81% y una especificidad del 65 % (VPP 66% -VPN 80%)(31). En otra investigación hallaron una sensibilidad del 80% y especificidad del 91 para este mismo propósito(20).

En nuestro estudio la PCT no mostró diferencias con significado estadístico entre pacientes sobrevivientes y fallecidos, a diferencia de otros autores que la consideran una buena herramienta para el pronóstico de sepsis(32). La PCR tampoco evidenció buena correlación con el pronóstico de los pacientes sépticos, a pesar de que otros

investigadores demostraron que valores elevados de dicho MB al ingreso se asocian con mayor disfunción orgánica y muerte(12,33).

En nuestra experiencia el INL no fue de utilidad para el pronóstico de los pacientes con sepsis. Resultados similares también fueron comunicados por otros autores(15,34). En contraposición a esto, Xuan Liu *et al.* lo propusieron como marcador independiente de pronóstico en pacientes sépticos(35).

El VE en nuestro estudio tampoco fue útil para el pronóstico de sepsis, a diferencia de otras investigaciones donde observaron buena correlación entre la disminución del VE, bacteriemia y mortalidad(14, 36).

En la UCI se utilizan escalas de puntuación que permiten comparar variables y establecer criterios de diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Entre las más utilizadas se encuentran el APACHE II (14), que ha evidenciado su buen desempeño para predecir el pronóstico a las 24 horas de ingreso de los pacientes críticos(37).

Otra escala de uso frecuente es el SAPS II que evalúa en las primeras 24 horas del ingreso a UCI los peores valores de doce variables fisiológicas medidas de rutina, motivo de ingreso, edad, falla de órganos y comorbilidades específicas. Se utiliza para estimar la posibilidad de muerte en pacientes críticamente enfermos con buena capacidad de discriminación y calibración(38).

El SOFA inicialmente utilizado para medir el grado de disfunción orgánica en relación a la sepsis, también es aplicable a todos los pacientes críticos. Se registra diariamente para evaluar cambios dinámicos del mismo y estimar pronóstico y gravedad (39,40).

Todas las escalas anteriormente mencionadas demostraron en nuestra investigación buen desempeño pronóstico en los pacientes con sepsis. Este hallazgo es similar al de otros autores(41,42).

Con respecto a la mortalidad de nuestra población estudiada, murieron 55 (39%) pacientes del grupo con sepsis, siendo un porcentaje similar al hallado en otras publicaciones (43). La edad media de dichos pacientes fue de 52,64 años ($\pm 16,70$), significativamente mayor a la de los pacientes sobrevivientes ($p=0,000$). El 63% de los pacientes fallecidos requirieron VM, en contraposición al menor porcentaje que la requirió en el grupo de sobrevivientes ($p=0,000$), en concordancia con lo publicado por Moretti *et al.*(28). Sin embargo, no hubo diferencia significativa en los días de estancia en UCI entre los pacientes sobrevivientes y fallecidos (12,6 vs. 11,9 días, p -value no significativa).

Es importante señalar que en nuestro estudio el mal desempeño del INL para el diagnóstico y el pronóstico de sepsis, podría deberse quizás al bajo porcentaje de pacientes con bacteriemia (6,96%), ya que el mayor rendimiento del mismo se da precisamente en ese grupo de pacientes(14. 43,44). Otro factor que podría haber influido en los resultados, es que el descenso de los eosinófilos forma parte de la respuesta inflamatoria primaria sin importar el gatillo que la desencadena. Esto adquiere importancia si se considera que gran parte de los pacientes incluidos en el grupo SRIS no infeccioso ingresaron a la UCI por trauma o cirugía.

Una de las fortalezas de este estudio es la de ser uno de los primeros en comparar dos MB muy accesibles como el INL y el VE con otros cuya disponibilidad es más limitada para el diagnóstico de sepsis. Sumado a esto, debemos destacar que se comparó el INL y el VE con escalas pronósticas validadas y utilizadas habitualmente

en la práctica como APACHE II, SAPS II y SOFA. Además, el diseño prospectivo, el número de pacientes incluidos y la asignación en el grupo SRIS no infeccioso de pacientes con marcada respuesta inflamatoria (trauma y postoperatorios), son otras de las fortalezas resaltables.

Como limitaciones de este trabajo podemos señalar el análisis de datos de pacientes de un centro único con características que le son propias y la inclusión de pacientes con patología heterogénea por tratarse de una UCI polivalente.

CONCLUSIÓN

Si bien el INL y el VE son MB muy accesibles y de bajo costo, en nuestra experiencia no demostraron buen desempeño en el diagnóstico y el pronóstico de la sepsis en adultos ingresados en una UCI polivalente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, 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):762-74.
2. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive care medicine*. 2004;30(4):580-8.
3. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Critical care medicine*. 2013;41(2):580-637.
4. Beale R, Reinhart K, Brunkhorst FM, Dobb G, Levy M, Martin G, et al. Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis (PROGRESS): lessons from an international sepsis registry. *Infection*. 2009;37(3):222-32.
5. Kibe S, Adams K, Barlow G. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2011;66 Suppl 2:ii33-40.
6. Miguel-Bayarri V, Casanoves-Laparra EB, Pallás-Beneyto L, Sancho-Chinesta S, Martín-Osorio LF, Tormo-Calandín C, et al. Valor pronóstico de los biomarcadores procalcitonina, interleukina 6 y proteína C reactiva en la sepsis grave. *Medicina intensiva*. 2012;36:556-62.

7. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 1993;341(8844):515-8.
8. Pierrakos C, Vincent J-L. Sepsis biomarkers: a review. *Critical care*. 2010;14(1):R15.
9. Sridharan P, Chamberlain RS. The efficacy of procalcitonin as a biomarker in the management of sepsis: slaying dragons or tilting at windmills? *Surgical infections*. 2013;14(6):489-511.
10. Lee H. Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2013;28(3):285-91.
11. Lavrentieva A, Kontakiotis T, Lazaridis L, Tsotsolis N, Koumis J, Kyriazis G, et al. Inflammatory markers in patients with severe burn injury. What is the best indicator of sepsis? *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*. 2007;33(2):189-94.
12. Pova P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11.
13. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratislavske lekarske listy*. 2001;102(1):5-14.
14. Terradas R, Grau S, Blanch J, Riu M, Saballs P, Castells X, et al. Eosinophil Count and Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio as Prognostic Markers in Patients with Bacteremia: A Retrospective Cohort Study. *PLOS ONE*. 2012;7(8):e42860.

15. Saliccioli JD, Marshall DC, Pimentel MA, Santos MD, Pollard T, Celi LA, et al. The association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in critical illness: an observational cohort study. *Crit Care*. 2015;19:13.
16. Akilli NB, Yortanli M, Mutlu H, Gunaydin YK, Koylu R, Akca HS, et al. Prognostic importance of neutrophil-lymphocyte ratio in critically ill patients: short- and long-term outcomes. *The American journal of emergency medicine*. 2014;32(12):1476-80.
17. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical care medicine*. 1985;13(10):818-29.
18. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive care medicine*. 1996;22(7):707-10.
19. Bass DA. Behavior of eosinophil leukocytes in acute inflammation. II. Eosinophil dynamics during acute inflammation. *J Clin Invest*. 1975;56(4):870-9.
20. Abidi K, Khoudri I, Belayachi J, Madani N, Zekraoui A, Zeggwagh AA, et al. Eosinopenia is a reliable marker of sepsis on admission to medical intensive care units. *Critical care*. 2008;12(2):R59.
21. Levy MM, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive care medicine*. 2003;29(4):530-8.

22. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *The New England journal of medicine*. 2003;348(16):1546-54.
23. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Critical care medicine*. 2013;41(5):1167-74.
24. Muller B, Becker KL, Schachinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Critical care medicine*. 2000;28(4):977-83.
25. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Critical care medicine*. 2006;34(7):1996-2003.
26. Mimos O, Benoist JF, Edouard AR, Assicot M, Bohuon C, Samii K. Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive care medicine*. 1998;24.
27. Hensel M, Volk T, Docke WD, Kern F, Tschirna D, Egerer K, et al. Hyperprocalcitonemia in patients with noninfectious SIRS and pulmonary dysfunction associated with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*. 1998;89.
28. Moretti D, Ramirez MM, Settecase CJ, Bagilet DH, Quaglino MB. [Usefulness of procalcitonin upon admission to intensive care in the diagnosis and prognosis of sepsis]. *Medicina intensiva*. 2013;37(3):156-62.

29. de Beer FC, Hind CR, Fox KM, Allan RM, Maseri A, Pepys MB. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction. *British Heart Journal*. 1982;47(3):239-43.
30. López de Toro Martín Consuegra I, Sánchez Casado M, Rodríguez Villar S, Raigal Caño A, López Reina Torrijos P, Velasco Ramos A, et al. Evaluación de la eosinopenia como marcador de infección en pacientes ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos. *Medicina Intensiva*. 2010;34(4):246-53.
31. Shaaban H, Daniel S, Sison R, Slim J, Perez G. Eosinopenia: Is it a good marker of sepsis in comparison to procalcitonin and C-reactive protein levels for patients admitted to a critical care unit in an urban hospital? *Journal of critical care*. 2010;25(4):570-5.
32. Wunder C, Eichelbronner O, Roewer N. Are IL-6, IL-10 and PCT plasma concentrations reliable for outcome prediction in severe sepsis? A comparison with APACHE III and SAPS II. *Inflamm Res*. 2004;53(4):158-63.
33. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Melot C, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest*. 2003;123.
34. Riché F, Gayat E, Barthélémy R, Le Dorze M, Matéo J, Payen D. Reversal of neutrophil-to-lymphocyte count ratio in early versus late death from septic shock. *Critical Care*. 2015;19(1):439.
35. Liu X, Shen Y, Wang H, Ge Q, Fei A, Pan S. Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Sepsis: A Prospective Observational Study. *Mediators of Inflammation*. 2016;2016:8.

36. Tinoco-Sanchez M S-CJ, Rubio-Guerra AF. Utilidad de la eosinopenia como marcador pronóstico de severidad de sepsis. *Med Int Mex.* 2017;33(5):572-9.
37. Sekulic AD, Trpkovic SV, Pavlovic AP, Marinkovic OM, Ilic AN. Scoring Systems in Assessing Survival of Critically Ill ICU Patients. *Med Sci Monit.* 2015;21:2621-9.
38. Sathe PM BS. Assessment of performance and utility of mortality prediction models in a single Indian mixed tertiary intensive care unit. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2014;4(1) 29-34.
39. Vincent JL DMA, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on “sepsis-related problems” of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998;26 1793-800.
40. Ferreira FLF BD, Bross AA, Mélot CC, Vincent JLJ. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA.* 2001;286 1754–8.
41. Livingston BM MF, Howie JC, y col. Performance evaluation of five intensive care scoring models within a large Scottish database. *Crit Care Med* 2000;28 (6) 1820-7.
42. Rocchetti N, Bagilet D, Settecase C, Marta Q. Desempeño de los puntajes APACHE II y SAPS II para calcular la razón de mortalidad estandarizada en una Unidad de Cuidados Intensivos polivalente de la Argentina 2016.

43. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Penuelas O, Lorente JA, Gordo F, et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med*. 2007;35(5):1284-9.
44. de Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Critical care*. 2010;14(5):R192.