

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**



**EOSINOPENIA COMO MARCADOR PREDICTOR DE SEPSIS EN
PACIENTES CRÍTICAMENTE ENFERMOS**

LESTER ADOLFO ROJAS ALDANA

Tesis

**Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas**

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna

Para obtener el grado de

Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna

Julio 2021



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.157-2021

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Lester Adolfo Rojas Aldana

Registro Académico No.: 200910427

No. de CUI : 1919337830101

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Medicina Interna**, el trabajo de TESIS **EOSINOPENIA COMO MARCADOR PREDICTOR DE SEPSIS EN PACIENTES CRÍTICAMENTE ENFERMOS.**

Que fue asesorado por: Dr. Jorge Luis Ranero Meneses, MSc.

Y revisado por: Dr. Jorge Luis Ranero Meneses, MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **marzo 2021**

Guatemala, 23 de noviembre de 2020.

Dr. Rigoberto Velásquez Paz, MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado

Dr. José Arnoldo Saenz Morales, MA.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades



/rdjgs

Ciudad de Guatemala, 20 de agosto de 2020

Doctor(a)

Jorge Alexander Walter García

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna

Hospital General de Enfermedades, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Presente.

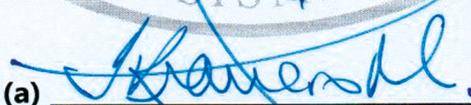
Respetable Dr.(a)

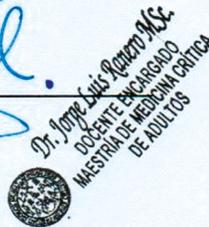
Por este medio informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta el(la) Doctor(a) **LESTER ADOLFO ROJAS ALDANA carné 200910427**, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en **Medicina Interna**, el cual se titula **"EOSINOPENIA COMO MARCADOR PREDICTOR DE SEPSIS EN PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS"**.

Luego de la asesoría, hago constar que el Dr. ROJAS ALDANA, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

Dr. (a)


Asesor(a) de Tesis



Ciudad de Guatemala, 20 de agosto de 2020

Doctor(a)

Jorge Alexander Walter García

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna

Hospital General de Enfermedades, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Presente.

Respetable Dr.(a)

Por este medio informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta el(la) Doctor(a) **LESTER ADOLFO ROJAS ALDANA carné 200910427**, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en **Medicina Interna**, el cual se titula **"EOSINOPENIA COMO MARCADOR PREDICTOR DE SEPSIS EN PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS"**.

Luego de la revisión, hago constar que el Dr. ROJAS ALDANA, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

Dr. (a)

Revisor(a) de Tesis


Dr. Jorge Luis Romero MSc.
DOCENTE ENCARGADO
MAESTRÍA DE MEDICINA CRÍTICA
DE ADULTOS



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

DICTAMEN.UIT.EEP.243-2020

08 de septiembre de 2020

Doctor

Jorge Alexander Walter García, MSc.

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Doctor Walter García:

Para su conocimiento y efecto correspondiente le informo que se revisó el informe final del médico residente:

Lester Adolfo Rojas Aldana

De la Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, registro académico 200910427. Por lo cual se determina Autorizar solicitud de examen privado, con el tema de investigación:

“Eosinopenia como marcador predictor de sepsis en pacientes críticamente enfermos”

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”

Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz, MSc.
Unidad de Investigación de Tesis
Escuela de Estudios de Postgrado

c.c. Archivo
LARC/karin

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: uit.eep14@gmail.com

AGRADECIMIENTOS

A DIOS: por regalarme la vida, cada latido, cada respiro que mi humanidad da en cada instante de mi existencia, que con él lo somos todo y sin él no somos nada, a ese ser maravilloso que me permitió completar mi carrera profesional como médico internista exitosamente y que estoy seguro estará conmigo y me acompañará por el camino de la vida siempre.

A MIS PADRES: A mi madre Dinhora Aldana Rodas, por su enseñanza de vida, por su amor, por su dedicación, por su cariño, por su incansable esfuerzo para brindarme lo mejor en esta vida, por ser mi mejor amiga y una mujer a la que yo admiro como a ninguna. A mi padre Víctor Rojas Castellanos, por su cariño, por ser un ejemplo y que a pesar de las vicisitudes supo enseñarme cosas invaluable para mi vida y apoyarme en los momentos claves para alcanzar mis metas.

A MIS HERMANOS: A mi hermano Víctor Rojas, por su apoyo incondicional a lo largo de mi vida, por sus dones y sus virtudes de las cuales he aprendido mucho, por ser esa persona que me ha acompañado y aconsejado en mi crecimiento como ser humano, a mi hermano Juan Pablo Rojas, por ser mi mejor amigo desde siempre, por ser mi compañero, por compartir tantos momentos maravillosos conmigo, por crecer junto a mí y enseñarme el don de la amistad, a mi hermano Carlos Rojas, por enseñarme que el esfuerzo continuo en la vida es para siempre y nunca hay que ceder hasta alcanzar nuestros objetivos.

A MIS TÍOS: A mi tía Sandra Aldana, por el apoyo y cariño brindado hacia mí y hacia mi familia por siempre, y sé que está muy orgullosa desde el cielo por esta meta lograda de muchas que vendrán, a mis tíos Francisco Aldana y Ligia González, por su ejemplo de esfuerzo y de compartir con el prójimo y por todos los momentos que hemos disfrutado juntos.

AL INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL Y A LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA: por ser las honorables y respetables instituciones que son y por ser ejes integrales en mi formación académica y profesional.

A MIS AMIGOS: por acompañarme durante el transcurso de esta maravillosa profesión, por los momentos que hemos podido compartir juntos, por las alegrías y las tristezas, por el cariño y la amistad que hemos cultivado día a día, a todos, ¡Gracias!

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN

I. INTRODUCCION.....	6
II. ANTECEDENTES.....	9
III. OBJETIVOS.....	31
3.1 General.....	31
3.2 Específicos.....	31
IV. MATERIAL Y MÉTODO.....	32
4.1 Diseño del estudio.....	32
4.2 Población y muestra.....	32
4.3 Hipótesis.....	33
4.4 Procedimientos.....	34
4.5 Análisis bioestadístico.....	34
4.6 Aspectos éticos.....	35
4.7 Tabla de operacionalización de variables.....	36
V. RESULTADOS.....	40
VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS.....	48
6.1 Conclusiones.....	50
6.2 Recomendaciones.....	50
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	51
VIII. ANEXOS.....	56
8.1 Instrumento de recolección de datos.....	56

RESUMEN

Se han realizado diversas investigaciones para evaluar la eosinopenia como marcador pronóstico y de seguimiento en pacientes con Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, utilizando marcadores como procalcitonina, proteína C reactiva e interleucina 6, para predecir complicaciones y así evitar la progresión a sepsis y disfunción multiorgánica. Algunos estudios han sido concluyentes y otros no en cuanto a la fiabilidad de la eosinopenia como marcador pronóstico, excluyendo en muchos el contexto del paciente. El presente estudio tuvo como objetivo caracterizar la población de pacientes críticos según variables epidemiológicas, clínicas y hematológicas de interés y estimar la magnitud predictiva de la eosinopenia como marcador de sepsis y choque séptico en los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital General de Enfermedades del IGSS. Es un estudio transversal, analítico, se estudiaron 81 pacientes, de los cuales el 64% son hombres y 36% son mujeres, con una mediana de edad de 59 años, el 80% de pacientes evaluados presentaron eosinopenia, con un valor menor o igual a 50 eosinófilos/ul. Entre el recuento de eosinófilos y choque séptico, se evidenció que no tiene correlación con un valor $p=0.668$. Al elaborar la curva de ROC para evaluar la sensibilidad y especificidad de la eosinopenia en pacientes con sepsis y choque séptico, se obtuvo una sensibilidad de 44% y una especificidad de 37%. No se evidenció a la eosinopenia como predictor de sepsis o choque séptico.

Palabras clave: Sepsis, choque séptico, pacientes críticos, eosinopenia, marcador pronóstico, unidad de cuidados intensivos.

I. INTRODUCCION

Los primeros estudios sobre eosinopenia y su relación con infección fueron postulados por Schilling en 1929, demostró que cuando el recuento de eosinófilos es menor de 40 cel/mm³ asociado a leucocitos mayor de 10,000 cel/mm³, el valor predictivo de infección bacteriana y la especificidad eran del 100%. (1)

La eosinopenia se ha descrito, como un parámetro asociado con la infección en la literatura médica clásica, es un marcador fácilmente medible, rápido, barato y con una elevada correlación con la gravedad, el pronóstico y la evolución de la enfermedad, aunque su aceptación en la práctica clínica, especialmente en pacientes críticos, ha sido escasa. (1, 13)

Algunos autores han propuesto que en un proceso infeccioso bacteriano hay predominio de la respuesta de las Th1 sobre la respuesta de las Th2, lo cual origina supresión de las citoquinas producidas por la respuesta de las Th2 (IL4, IL5, IL6, IL13, IL10), esta es una de las teorías que explica la existencia de eosinopenia secundaria a procesos infecciosos con respuesta de Th1 y supresión de Th2. Esta respuesta es la manifestada en un patógeno intracelular los cuales son controlados por Th1, pero aun no es claro si la eosinopenia hace parte de una respuesta Th2 adecuada y por ende es una manifestación de buen control de un patógeno extracelular y que de la misma forma la eosinopenia sería una respuesta Th2 inadecuada. (1, 12)

A partir de la década del 90 resurge el interés por el eosinófilo como predictor de infección. Gil y colaboradores recuperaron el concepto de este antiguo marcador en el 2003; asumieron que la eosinopenia es una respuesta secundaria al estrés causada por la infección y observaron que en la circulación los eosinófilos sufren apoptosis durante episodios de sepsis, por acción de las citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral. (1)

La sepsis es uno de los motivos más frecuentes de atención en las unidades de cuidado intensivo, siendo una condición patológica cuya evolución puede llegar a ser grave, lo que dependerá de la pronta intervención por el equipo de salud en las primeras horas de atención al paciente; con respecto a esto existe un interés grande en relación al empleo de indicadores que permitan valorar el pronóstico de estos pacientes lo más pronto posible, así como que permitan guiar las decisiones terapéuticas más efectivas. En la actualidad existe evidencia que respalda la utilidad de parámetros hematológicos de las líneas celulares sanguíneas y dentro de ellos la eosinopenia, que permite precisar la gravedad en esta patología. Tomando en cuenta que la cuantificación de esta variable es factible de realizar en la práctica habitual.

Se desarrolló un estudio con el objetivo de precisar la utilidad de la eosinopenia en relación a la predicción de sepsis severa en pacientes críticos, por medio de un diseño de pruebas diagnósticas en el que se incluyeron a 177 pacientes; definiendo la eosinopenia como valores inferiores a 50 células por mm³, encontrando una exactitud pronóstica de 89%; con una sensibilidad de 80% y una especificidad de 91% respectivamente; cuando se consideró el punto de corte valores inferiores a 40 células por mm³, se encontró una exactitud pronóstica de 84%; con una sensibilidad de 80% y una especificidad de 80% respectivamente. (34)

Otro estudio precisó la utilidad de la eosinopenia en relación con el pronóstico de supervivencia en pacientes pediátricos con diagnóstico de sepsis severa por medio de un estudio de pruebas diagnósticas retrospectivo en el que se incluyeron a 150 pacientes; observando que el promedio del recuento de eosinófilos fue significativamente inferior en el grupo de pacientes fallecidos en comparación con los sobrevivientes; siendo el mejor punto de corte el recuento de eosinófilos inferior a 15 células por mm³ o menos de 0.25% del recuento celular total; condicionando este referente un riesgo significativo de mortalidad: OR 2.96; p = 0.00837. (34)

En un estudio realizado en América Latina, se registró que el recuento absoluto de eosinófilos como marcador de mortalidad en pacientes con sepsis severa y choque séptico en cuidados intensivos, por medio de un estudio prospectivo de cohortes en el que estudiaron a 240 pacientes, encontraron que el recuento de eosinófilos en los pacientes que fallecieron fue menor que en los sobrevivientes, además se observó un área bajo la curva de 0.81 (IC 0.76- 0.87). (34)

Un estudio de 60 pacientes con sepsis realizado en México reveló que en el grupo con eosinopenia tuvo mayor hipoperfusión tisular o insuficiencia orgánica en comparación con el grupo sin eosinopenia. Se encontró elevación significativa de eosinófilos a las 72 horas. (15)

La eosinopenia ha demostrado en los diferentes estudios que puede ser un buen marcador de infección en pacientes en la unidad de cuidado intensivo. Algunos estudios han sido concluyentes y otros no en cuanto a la fiabilidad de la eosinopenia como marcador pronóstico. Sin embargo, hay muy pocos estudios en Latinoamérica, especialmente se desconoce la aplicación de este marcador pronóstico en la población guatemalteca, por lo cual fue conveniente caracterizar la población de pacientes críticos según variables epidemiológicas, clínicas y hematológicas de interés y estimar la magnitud predictiva de la eosinopenia como marcador de sepsis y choque séptico en los pacientes que fueron ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General de Enfermedades del IGSS del año 2017 al 2019, estudiándose 81 pacientes de los cuales 46% presentaron sepsis y el otro 54% cursaron con choque séptico. El 80% de pacientes evaluados en el estudio presentaron eosinopenia, con un valor menor o igual a 50 eosinófilos/ul. Se evaluó asociación entre eosinopenia y choque séptico sin evidenciarse asociación estadísticamente significativa. Se obtuvo una sensibilidad de 44% y una especificidad de 37% de la eosinopenia en pacientes con sepsis y choque séptico. No se evidenció que la eosinopenia predice sepsis o choque séptico.

II. ANTECEDENTES

Se desarrolló un estudio con el objetivo de precisar la utilidad de la eosinopenia en relación a la predicción de sepsis severa en pacientes críticos, por medio de un diseño de pruebas diagnósticas en el que se incluyeron a 177 pacientes; definiendo la eosinopenia como valores inferiores a 50 células por mm³, encontrando una exactitud pronostica de 89%; con una sensibilidad de 80% y una especificidad de 91% respectivamente; cuando se consideró el punto de corte valores inferiores a 40 células por mm³, se encontró una exactitud pronostica de 84%; con una sensibilidad de 80% y una especificidad de 80% respectivamente. (34)

Al investigar la utilidad de la eosinopenia en relación al predicción de sepsis severa por medio de un diseño de pruebas diagnósticas retrospectivo en el que se incluyeron a 878 pacientes pediátricos; en 521 de ellos se confirmó la presencia de sepsis severa y en 355 se descartó esta condición; 19 pacientes con sepsis fallecieron; tomando como punto de corte de eosinopenia valores inferiores a 50 células por mm³, se encontró una exactitud pronóstica de 67%; siendo la sensibilidad y especificidad de 63% y 78% respectivamente ($p < 0.05$). (34)

Otro estudio precisó la utilidad de la eosinopenia en relación con el pronóstico de supervivencia en pacientes pediátricos con diagnóstico de sepsis severa por medio de un estudio de pruebas diagnósticas retrospectivo en el que se incluyeron a 150 pacientes; observando que el promedio del recuento de eosinófilos fue significativamente inferior en el grupo de pacientes fallecidos en comparación con los sobrevivientes; siendo el mejor punto de corte el recuento de eosinófilos inferior a 15 células por mm³ o menos de 0.25% del recuento celular total; condicionando este referente un riesgo significativo de mortalidad: OR 2.96; $p = 0.00837$. (34)

En un estudio realizado en América Latina, se registró que el recuento absoluto de eosinófilos como marcador de mortalidad en pacientes con sepsis severa y choque séptico en cuidados intensivos, por medio de un estudio prospectivo de cohortes en el que estudiaron a 240 pacientes, encontraron que el recuento de eosinófilos en los pacientes que fallecieron fue menor que en los sobrevivientes, además se observó un área bajo la curva de 0.81 (IC 0.76- 0.87). (34)

Los eosinófilos son células derivadas de progenitores mielocíticos encontrado en la médula ósea y tejidos inflamados que juegan un importante papel en la expresión de la respuesta inflamatoria sistémica. Muchos autores han postulado en sus estudios la importancia del recuento de eosinófilos como marcador pronóstico y de severidad en pacientes infectados, presentando desde ese momento seguidores y detractores de dicha teoría. (1)

Se han establecido diferentes parámetros para evaluar la progresión y complicaciones del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) y entre estos la medición de marcadores de fase aguda ha jugado un papel crucial. (1)

Los marcadores diagnósticos precoces podrían ser de máxima utilidad en el diagnóstico de las sepsis. En las últimas décadas se han usado diferentes marcadores tales como procalcitonina, proteína C reactiva e interleuquinas 6 para predecir complicaciones de órganos a corto y mediano plazo y de esta forma evitar la progresión a sepsis y disfunción multiorgánica, pero desafortunadamente, la disponibilidad de un marcador altamente sensible y específico de infección todavía no está bien dilucidado y no siempre están disponibles con la prontitud necesaria en todas las instituciones de salud. (1)

La eosinopenia se ha descrito, en este contexto, como un parámetro asociado con la infección en la literatura médica clásica, es un marcador fácilmente medible, rápido, barato y con una elevada correlación con la gravedad, el pronóstico y la

evolución de la enfermedad, aunque su aceptación en la práctica clínica, especialmente en pacientes críticos, ha sido escasa. (1, 13)

La cantidad de estas células en sangre tiene un aproximado de 150-350 células/mm³ (0.01-0.03 UI), constituye entre el 2% y 4% de los leucocitos en sangre, el resto se encuentra en la médula ósea y en otros tejidos como la piel, pulmones y el tracto gastrointestinal. (1)

Algunos autores han propuesto que en un proceso infeccioso bacteriano hay predominio de la respuesta de las Th1 sobre la respuesta de las Th2, lo cual origina supresión de las citoquinas producidas por la respuesta de las Th2 (IL4, IL5, IL6, IL13, IL10), esta es una de las teorías que explica la existencia de eosinopenia secundaria a procesos infecciosos con respuesta de Th1 y supresión de Th2. Esta respuesta es la manifestada en un patógeno intracelular los cuales son controlados por Th1, pero aun no es claro si la eosinopenia hace parte de una respuesta Th2 adecuada y por ende es una manifestación de buen control de un patógeno extracelular y que de la misma forma la eosinopenia sería una respuesta Th2 inadecuada. (1, 12)

Los eosinófilos juegan un papel de defensa del huésped frente a microorganismos fagocitables, poseen una función citotóxica por sus proteínas granulares, inmunoreguladora por las citoquinas que libera y son capaces de participar en la reparación y remodelación tisular. (1, 13)

En 1893, Zappert describió por vez primera una marcada reducción de eosinófilos circulantes en la infección aguda, utilizándose durante el primer cuarto del siglo XX como signo diagnóstico. Los primeros estudios sobre eosinopenia y su relación con infección fueron postulados por Schilling en 1929, demostró que cuando el recuento de eosinófilos es menor de 40 cel / mm³ asociado a leucocitos mayor de 10,000 cel / mm³, el valor predictivo de infección bacteriana y la especificidad eran del 100%. (1)

En 1979, Lipkins describió la asociación entre eosinopenia y bacteriemia, sin demostrar una fuerte asociación entre ésta y la mortalidad. Otros autores han considerado la eosinopenia como un buen marcador diagnóstico en la diferenciación de pacientes con y sin infección, aunque con limitaciones en pacientes severamente enfermos. (1)

A partir de la década del 90 resurge el interés por el eosinófilo como predictor de infección. Gil y colaboradores recuperaron el concepto de este antiguo marcador en el 2003; asumieron que la eosinopenia es una respuesta secundaria al estrés causada por la infección y observaron que en la circulación los eosinófilos sufren apoptosis durante episodios de sepsis, por acción de las citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral. (1)

La eosinopenia ha demostrado en los diferentes estudios que puede ser un buen marcador de infección en pacientes en la unidad de cuidado intensivo. Sin embargo, los pacientes en cuidado crítico manifiestan una amplia variedad de patologías, con diferentes grados de gravedad, por lo que estos marcadores de infección pueden presentar diferentes grados de eficacia dependiendo del contexto que se utilice. (13, 14)

SEPSIS

La sepsis (del griego sepsis: podredumbre) acompaña al hombre desde sus orígenes y como ejemplo bastan la peste, la fiebre tifoidea, la gangrena, la peritonitis y las infecciones puerperales. Se trata de un enfrentamiento de orígenes remotos entre bacterias y organismos superiores en el que hasta la fecha, antes o después, siempre triunfan las bacterias. Es una patología que se presenta con cierta frecuencia y casi siempre suele ser mal diagnosticada, su incidencia verdadera es difícil de establecer ya que no se señalaba la sepsis como causa de muerte, sino el foco infeccioso. (1, 28)

Las definiciones de sepsis y shock séptico que conocemos hasta la actualidad, centradas en la respuesta inflamatoria del huésped, han permanecido prácticamente invariables desde la primera conferencia de consenso, realizada allá por el año 1991. Los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la sepsis, entendida hoy día como una respuesta del huésped a la infección más amplia, que involucra no sólo la activación de respuestas pro y anti-inflamatorias, sino también modificaciones en vías no inmunológicas (cardiovascular, autonómica, neuronal, hormonal, energética, metabólica y de coagulación) han llevado a revisar las definiciones de sepsis y shock séptico. Así, el grupo de trabajo formado por expertos en sepsis de la European Society of Intensive Care Medicine y de la Society of Critical Care Medicine, han definido la sepsis como “la disfunción orgánica causada por una respuesta anómala del huésped a la infección que supone una amenaza para la supervivencia”. Esta nueva definición comporta la búsqueda de una nueva herramienta clínica que sustituya a los criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) en la identificación de los pacientes con sepsis, ya que estos criterios no están presentes en todos los pacientes con infección, y no necesariamente reflejan una respuesta anómala por parte del huésped que condicione una amenaza para la supervivencia, y, por lo tanto, resultan inespecíficos. Para la identificación de la disfunción orgánica, el grupo de trabajo recomienda emplear una variación de 2 ó más puntos en la escala SOFA (Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment), considerando una puntuación basal de 0 a menos que se conozca que el paciente tuviera una disfunción orgánica previamente a la aparición de la infección. Una puntuación de $SOFA \geq 2$ refleja un riesgo de mortalidad global de aproximadamente un 10% en la población general. (2, 18, 31)

Escala SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment)

	0	1	2	3	4
Respiración^a PaO ₂ /FIO ₂ (mm Hg) o SaO ₂ /FIO ₂	>400	<400 221–301	<300 142–220	<200 67–141	<100 <67
Coagulación Plaquetas 10 ³ /mm ³	>150	<150	<100	<50	<20
Hígado Bilirubina (mg/dL)	<1,2	1,2–1,9	2,0–5,9	6,0–11,9	>12,0
Cardiovascular^b Tensión arterial	PAM ≥70 mmHg	PAM <70mm Hg	Dopamina a <5 o dobutamina a cualquier dosis	Dopamina a dosis de 5,1-15 o Epinefrina a ≤ 0,1 o Norepinefrina a ≤ 0,1	Dopamina a dosis de >15 o Epinefrina > 0,1 o Norepinefrina a > 0,1
Sistema Nervioso Central Escala de Glasgow	15	13–14	10–12	6–9	<6
Renal Creatinina (mg/dL) o flujo urinario (mL/d)	<1,2	1,2–1,9	2,0–3,4	3,5–4,9 <500	>5,0 <200

PaO₂: presión arterial de oxígeno; FIO₂: fracción de oxígeno inspirado; SaO₂, Saturación arterial de oxígeno periférico; PAM, presión arterial media; ^aPaO₂/FIO₂ es relación utilizada preferentemente, pero si no esta disponible usaremos la SaO₂/FIO₂; ^bMedicamentos vasoactivos administrados durante al menos 1 hora (dopamina y norepinefrina como ug/kg/min) para mantener la PAM por encima de 65 mmHg.

Tomado de: Singer, M., Clifford, S., Warren, C., Bauer, M., et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016;315(8):801-810. doi:10.0001/jama.2016.0287.

Además, se desarrolla una nueva escala, denominada qSOFA (quick SOFA), que incluye exclusivamente criterios clínicos fácil y rápidamente mensurables a pie de cama.

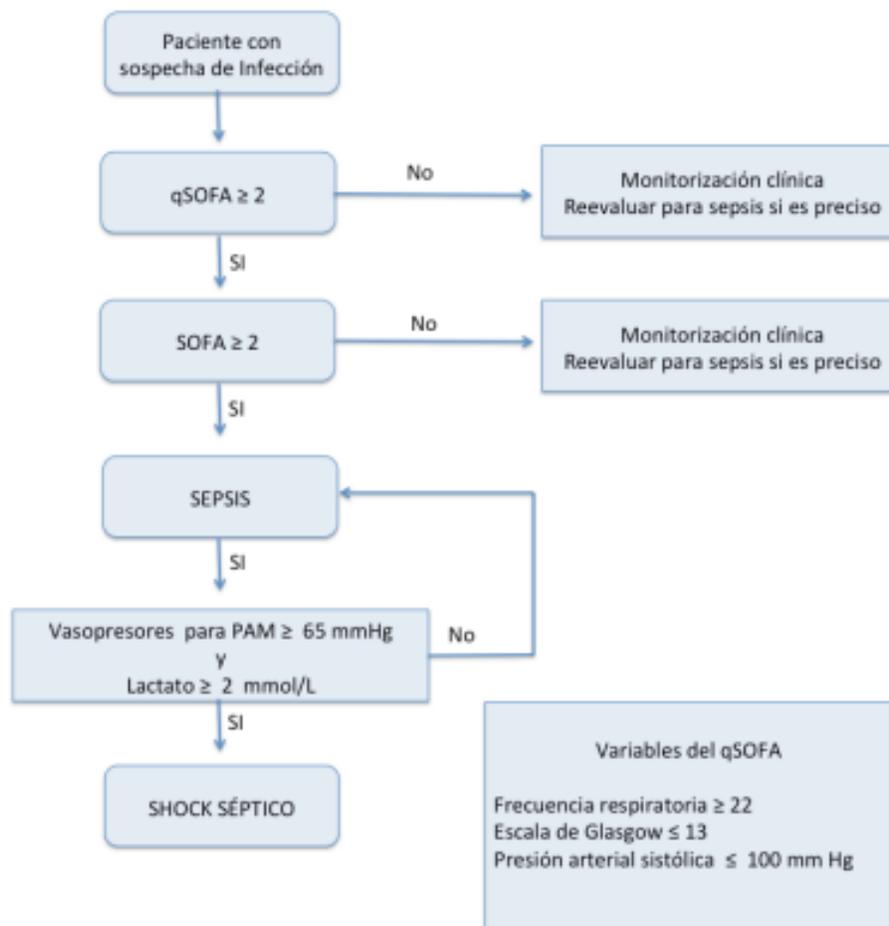
Los criterios del qSOFA son:

- Alteración del nivel de conciencia, definido como una puntuación en la escala de Glasgow ≤ 13
- Tensión arterial sistólica ≤ 100 mmHg
- Frecuencia respiratoria ≥ 22 rpm

Cuando al menos 2 de los 3 criterios están presentes presenta una validez predictiva similar al SOFA para la detección de aquellos pacientes con sospecha de infección y probabilidad de presentar una evolución desfavorable. Por lo tanto, resultaría útil en la identificación de pacientes que pudieran precisar de un nivel de vigilancia más estrecho y un estudio más específico en busca de la posibilidad de presentar disfunción orgánica. La medición del lactato no aumentó su validez

predictiva, pero podría ayudar a identificar a los pacientes con un riesgo intermedio. Por último, el grupo de trabajo define shock séptico como aquella situación en el que las anomalías de la circulación, celulares y de metabolismo subyacentes son lo suficientemente profundas como para aumentar sustancialmente la mortalidad. Se identifica clínicamente por la necesidad de vasopresores para mantener una tensión arterial media ≥ 65 mmHg y por presentar un lactato sérico ≥ 2 mmol/l (18 mg/dl) en ausencia de hipovolemia. Esta situación refleja tasas de mortalidades superiores al 40%. (2, 17, 29)

Aplicación práctica de los criterios clínicos de identificación de pacientes con sepsis y shock séptico



Tomado de: Singer, M., Clifford, S., Warren, C., Bauer, M., et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016;315(8):801-810. doi:10.0001/jama.2016.0287.

Estas definiciones dan un vuelco a lo que hemos definido como sepsis desde hace 25 años. El término sepsis grave no se contempla, al resultar redundante, y muchos cuadros antes definidos como sepsis, al cumplir los criterios de SIRS pero que no presentan fallo orgánico, se entienden ahora como cuadros infecciosos no complicados. Debido a los criterios utilizados, el SOFA es una escala que únicamente puede utilizarse en el ámbito hospitalario. Además, su cálculo es complejo lo que puede limitar su aplicabilidad en determinadas circunstancias donde es precisa una toma de decisiones rápida. (2, 27)

CARACTERÍSTICAS INMUNOLÓGICAS CLAVES EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA SEPSIS

En 1972, Lewis Thomas introdujo el concepto de que la respuesta del sistema inmune frente a los microorganismos durante una infección puede ser tan fuerte que se convierta en nociva para nosotros mismos. Posteriormente, Roger Bone acuñó el término *síndrome de respuesta inflamatoria sistémica* (SIRS) para describir a aquellos pacientes que presentaban evidencia clínica de este fenómeno proinflamatorio. La introducción de este paradigma propició la realización de varios ensayos clínicos con el fin de evaluar la eficacia de diversos agentes que pudieran disminuir los efectos adversos de la respuesta inflamatoria; sin embargo, ninguno produjo los resultados esperados. Actualmente, se considera que la sepsis consiste en un estado de inflamación exacerbado que se desarrolla en respuesta a un patógeno. Algunos individuos, buscando regular el sistema, progresan hacia un estado de inmunoparálisis conocido como *síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria* (CARS) que parece volverlos susceptibles al desarrollo de infecciones secundarias e incluso a un mayor riesgo de muerte. (3, 11)

A pesar de los avances en el entendimiento de la fisiopatología de la sepsis, esta enfermedad continúa siendo un gran problema de salud mundial con una mortalidad que va del 20 al 50%, dependiendo de la gravedad del cuadro clínico.

Recientemente, un estudio multicéntrico encontró que la mortalidad al día 28 en los pacientes con sepsis, sepsis grave, y choque séptico es de 7.3, 21.9 y 45.6%, respectivamente. A continuación, se hará una descripción de los eventos inmunológicos asociados con el desarrollo de esta dolencia, así como los posibles blancos terapéuticos objeto de inmunomodulación. (3, 26)

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

El término SIRS fue propuesto en 1991 para describir un proceso inflamatorio que se encuentra asociado al menos con 2 de las siguientes manifestaciones clínicas: a) temperatura corporal $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ o $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$; b) frecuencia cardíaca > 90 latidos por minuto; c) frecuencia respiratoria > 20 respiraciones por minuto o evidencia de hiperventilación con una $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg y d) recuento de leucocitos en sangre periférica $> 12.000/\text{mm}^3$ o $< 4.000/\text{mm}^3$, o con presencia de neutrófilos inmaduros (bandas) $> 10\%$. Cuando el SIRS es el resultado de un proceso infeccioso se denomina sepsis. La conferencia de consenso del 2001 evaluó esta propuesta de definiciones y, aunque no encontró evidencia suficiente que permita un cambio sustancial en las mismas, destaca que los criterios del SIRS no son muy sensibles ni específicos y propone ampliar la lista de manifestaciones que pueden reflejar un proceso infeccioso con respuesta generalizada del individuo. (3, 26)

Inducción y amplificación de la respuesta inflamatoria

Las células del sistema inmune innato, como los monocitos/macrófagos y las células dendríticas (CD), expresan *receptores de reconocimiento de patrones* (PRR) que reconocen estructuras muy conservadas de los microorganismos invasores denominadas *patrones moleculares asociados a patógenos* (PAMP), y también reconocen y se unen a moléculas endógenas denominadas *patrones moleculares asociados a daño* (DAMP). Entre los PRR encontramos los receptores tipo toll (TLR), los cuales presentan una localización

celular específica y reconocen determinados PAMP. La interacción entre los TLR y sus respectivos ligandos activa vías de señalización que inducen la respuesta inflamatoria. Este proceso requiere de múltiples moléculas adaptadoras intracelulares tales como TIRAP y MyD88, las cuales se asocian al dominio citoplasmático de la proteína TLR e inducen la disociación del complejo IKK $\alpha\beta$ para liberar el factor de transcripción NF- κ B; este factor se transloca al núcleo e induce la transcripción de los genes que codifican citocinas proinflamatorias. Y se ha demostrado que los pacientes sépticos presentan niveles elevados de citocinas proinflamatorias. (3, 21)

Las bacterias gramnegativas han sido los microorganismos asociados con mayor frecuencia a la sepsis; sin embargo, la frecuencia de los gérmenes grampositivos relacionados con esta enfermedad ha aumentado en los últimos años. Ambos grupos de microorganismos se encuentran asociados tanto a las infecciones adquiridas en la comunidad como a las intrahospitalarias. El lipopolisacárido (LPS) es el componente mayoritario de la pared celular de las bacterias gramnegativas, mientras que el peptidoglicano (PGN) es el principal componente de la pared celular de las bacterias grampositivas; estos PAMP son reconocidos a través del TLR4 y del TLR2 respectivamente. Adicionalmente, el ADN bacteriano es reconocido por el TLR9 presente en los endolisosomas debido a que contiene secuencias CpG. El reconocimiento inicial de los patógenos puede ser llevado a cabo, entre otros, por los macrófagos y mastocitos residentes en los tejidos, los cuales liberan diversos mediadores inflamatorios tales como quimiocinas, citocinas, aminas vasoactivas, eicosanoides y productos de cascadas proteolíticas. Cabe destacar que las citocinas proinflamatorias TNF- α , IL-1 β , e IL-6 inducen la respuesta de fase aguda, así como la activación del endotelio y de otros leucocitos. (3, 11, 26)

El daño causado a los tejidos por todos esos mediadores inflamatorios liberados induce, a su vez, la liberación de moléculas endógenas que también pueden activar el sistema inmune. La proteína HMGB1 es una proteína no histona que

modifica el plegamiento del ADN; esta puede ser liberada pasivamente al medio extracelular por células necróticas o de manera activa por los monocitos y los macrófagos activados. En el 2005, se reportó que la concentración plasmática de la HMGB1 de los pacientes con sepsis grave y choque séptico se mantiene elevada hasta por una semana después del ingreso al servicio hospitalario. Sin embargo, un estudio multicéntrico realizado en Europa encontró que la cinética de las concentraciones plasmáticas de la HMGB1 en los pacientes sépticos puede variar, dependiendo de la fuente primaria del sitio de infección. La HMGB1 induce la activación del TLR2 y del TLR4, promoviendo aún más la producción de citocinas proinflamatorias en monocitos. Además, se ha demostrado que la HMGB1 induce un patrón distintivo en la expresión génica y la activación de los neutrófilos de pacientes sépticos. Se estudió la utilidad diagnóstica y pronóstica de esta proteína, con resultados negativos en ambos casos. (3, 25)

Otros factores endógenos que pudieran contribuir al estado inflamatorio exacerbado son los DAMP mitocondriales; se ha demostrado que estas moléculas son reconocidas a través de receptores presentes en los neutrófilos e inducen su activación, migración y degranulación tanto *in vivo* como *in vitro*. Adicionalmente, se ha demostrado que los cristales de urato monosódico (producto de degradación de las purinas) inducen la producción de IL-1 β a través del inflamosoma NLRP3 y que además actúan en sinergia con el LPS para activar el TLR4, promoviendo aún más la producción de IL-1 β . (3, 30)

Predominio de la respuesta tipo Th2 sobre Th1

Los linfocitos T CD4+ «ayudadores» representan una población celular heterogénea que se puede clasificar de acuerdo con el perfil de citocinas producidas luego de ser estimulados. Durante las fases tempranas de la presentación antigénica, las CD activadas producen IL-12 que induce la polarización de los linfocitos T hacia un perfil Th1, caracterizado por la producción de citocinas proinflamatorias tales como el IFN- γ y el TNF- α ; sin embargo, este

fenómeno es transitorio y estas mismas células propician la respuesta tipo Th2, en la que predominan las citocinas reguladoras como la IL-4 e IL-10. Algunos individuos con sepsis presentan niveles plasmáticos elevados tanto de citocinas proinflamatorias como de citocinas antiinflamatorias; sin embargo, el predominio de IL-10 sobre TNF- α es considerado un indicador de mal pronóstico. Aunque la IL-10 puede ser producida por linfocitos T polarizados hacia la respuesta tipo Th2, esta citocina reguladora también puede ser secretada por monocitos, macrófagos, CD mieloides, neutrófilos y células T reguladoras. Se ha demostrado que la producción de IL-10 por parte de las células T puede ser modulada positivamente a través de la IL-6 y el TGF- β , mientras que en los macrófagos la producción de IL-10 se modula positivamente mediante la proteína C reactiva. Adicionalmente, una mayor producción de IL-10 pudiera estar relacionada con la presencia de polimorfismos presentes en la región promotora del gen que codifica para esta citocina. Una de las principales funciones de la IL-10 es regular la respuesta inmune frente a los patógenos; esta actividad biológica se ejerce mediante la inhibición en la producción de las citocinas proinflamatorias TNF- α , IL-6, IL-12 e IL-1 β y la regulación negativa de la expresión del complejo mayor de compatibilidad clase ii en monocitos activados por LPS. La IL-10 también inhibe la expresión de moléculas coestimuladoras como CD80 y de la molécula de adhesión ICAM-1 en monocitos/macrófagos; además, inhibe tanto la generación de CD derivadas de monocitos, como la maduración de las CD estimuladas con LPS, alterando de esta manera la presentación antigénica y, por ende, la proliferación y activación de las células T. Teniendo en cuenta estos hallazgos se ha propuesto el uso de anti-IL-10 como posible agente inmunomodulador en los pacientes con sepsis que presenten niveles muy elevados de esta citocina reguladora. (3, 20)

EOSINOFILO

Los eosinófilos son leucocitos (células blancas) que se encuentran en la sangre y en los tejidos conectivos de algunos vertebrados. P. Ehrlich los describió

en 1879, aunque fueron observados seguramente mucho antes. Sus principales funciones son defensa contra parásitos helmintos, respuestas alérgicas, inflamación de tejidos e inmunidad. Forman parte del grupo de los leucocitos denominados granulocitos, junto con los basófilos y los neutrófilos, puesto que su citoplasma posee una gran cantidad de gránulos, los cuales tienen moléculas ácidas y se tiñen de color rojo con la eosina. Precisamente, el nombre eosinófilo proviene de la afinidad de estos gránulos por la eosina. En condiciones normales los eosinófilos representan del 2 al 4% de los leucocitos en sangre. Pero pueden abandonar el torrente sanguíneo y localizarse en los tejidos conectivos de los órganos, donde esta proporción aumenta considerablemente. Curiosamente los eosinófilos se han encontrado en una gran variedad de especies de animales como crustáceos, insectos, mamíferos, peces y aves, lo que sugiere que tienen una función importante conservada evolutivamente. (4, 16)

Morfología

Son células redondeadas de unos 15 μm de diámetro, más grandes que otras células de la sangre como los eritrocitos, los linfocitos o los basófilos. A microscopía óptica se observa un núcleo bilobulado con un fino puente nuclear uniendo ambos lóbulos. La morfología del núcleo puede cambiar según las especies. Por ejemplo, en el caso de la rata, el núcleo se presenta en forma de anillo. El citoplasma contiene gran cantidad de granos muy patentes, denominados gránulos específicos, que con los colorantes ácidos como la eosina se tiñen de color rojo anaranjado. (4, 19)

En el microscopio electrónico los granos específicos muestran una estructura central cristalina característica dispuesta en láminas paralelas, rodeada por una matriz menos densa a los electrones. Esta estructura es muy notable en los roedores, en gatos y en la especie humana. En el citoplasma se observa además con el microscopio óptico una pequeña cantidad de granos azurófilos, denominados inespecíficos. Son en realidad lisosomas que contienen hidrolasas

ácidas y otros enzimas hidrolíticos que contribuyen a la función de los eosinófilos. (4, 22)

Origen y distribución

Los eosinófilos se originan exclusivamente en la médula ósea donde, por un proceso de maduración que dura aproximadamente 8 días, una célula precursora de la estirpe granulocítica se diferencia a eosinófilo. Una vez diferenciado, el eosinófilo es liberado al torrente sanguíneo, que usará como medio de transporte para llegar a su tejido de destino donde realizará su función. El tiempo que los eosinófilos están en el torrente sanguíneo es breve, se estima en unas 10 horas, al cabo de las cuales cruzan la pared de los vasos sanguíneos y llegan hasta los tejidos conectivos, donde pueden sobrevivir durante una o dos semanas. Fundamentalmente es el tejido conectivo de la lámina propia del tracto digestivo, excepto el esófago, donde se suelen localizar. Pueden observarse grupos puntuales de eosinófilos en algunos tejidos o aumentos de su proporción en sangre en respuesta a agentes infecciosos. (4, 23)

Función

La función de los eosinófilos no es tan precisa como la de otros leucocitos, incluso parecen ser células prescindibles para el organismo puesto que su ausencia no provoca ningún efecto deletéreo aparente. Tradicionalmente, se les ha relacionado con la defensa frente a parásitos helmintos, reconociéndolos y liberando las sustancias citotóxicas contenidas en sus granos para la destrucción de las células del parásito, pero ahora se sabe que tienen funciones mucho más diversas asociadas con las reacciones alérgicas, inflamatorias, inmunes y otras homeostáticas en lugares concretos del cuerpo, sobre todo relacionadas con infecciones víricas respiratorias. Parece evidente que los eosinófilos no sólo se localizan en tejidos tras haber sufrido una infección o inflamación, sino que son parte del conjunto de células en diferentes órganos en condiciones normales,

incluyendo el tracto gastrointestinal. Por otra parte, se sabe que hay un aumento de la concentración de eosinófilos en procesos asmáticos y que este aumento puede estar relacionado con el incremento de procesos inflamatorios en esta enfermedad, por lo que los eosinófilos podrían ser causantes del agravamiento de la enfermedad. (4, 6)

El número de eosinófilos en sangre es indicativo de actividad infecciosa. Normalmente el número de eosinófilos generados en la médula ósea es bajo, y por tanto hay pocas células circulantes. En individuos sanos los eosinófilos se acumulan principalmente en el tejido conectivo del tracto digestivo donde participan en el mantenimiento de la homeostasis frente a la flora bacteriana. El número de eosinófilos en sangre aumenta (más de 700 eosinófilos/mm³) en las helmintiasis, en muchas reacciones alérgicas (como el asma bronquial, eccemas, alergias por medicamentos) y en otras enfermedades. También puede ocurrir que aumente su número en tejidos pero que no se detecte en sangre, por ejemplo en el asma bronquial grave aparecen eosinófilos hasta en el esputo. (4, 15)

Sus funciones vienen determinadas en gran parte por la composición química de sus granos citoplasmáticos denominados gránulos cristaloides por su núcleo granular cristalizado. Contienen cuatro proteínas principales: una rica en arginina denominada proteína básica mayor o principal (MBP) que le confiere acidofilia al grano y se localiza en la estructura cristalina, la proteína catiónica eosinófila (ECP), la peroxidasa del eosinófilo (EPO) y la neurotoxina derivada del eosinófilo (EDN). Aunque algunas no son enteramente específicas de los eosinófilos ya que MBP y EPO también aparecen en los basófilos y los neutrófilos producen EDN y ECP. El almacén de éstas y otras sustancias en los gránulos hace que los eosinófilos tengan una capacidad de respuestas muy rápida (menos de una hora). (4, 6)

Todas estas sustancias son agentes eficaces para combatir los parásitos ya que tienen efecto citotóxico y contribuyen de una u otra manera a la destrucción de los

patógenos. Por ejemplo, los eosinófilos son capaces de unirse a parásitos y matarlos, como hacen los linfocitos asesinos, gracias a las proteínas catiónicas secretadas, las cuales forman poros en las membranas de la célula patógena, dejando paso a otros agentes para su destrucción total. Pero estas proteínas también tienen otras funciones no tóxicas como estar involucradas en procesos de inmunidad innata y adaptativa que incluyen interacciones con células T y mastocitos. (4)

Los granos específicos contienen también enzimas como histaminasas y arilsulfatasas que intervienen en los procesos inflamatorios derivados de las reacciones alérgicas, contribuyendo a neutralizar los efectos de la histamina secretada por las células cebadas y de los leucotrienos secretados por los basófilos, respectivamente. (4)

La activación de los eosinófilos se produce por un efecto combinado de las células presentadoras de antígenos, mastocitos, linfocitos T y B, junto con todas las citocinas liberadas. Tres mecanismos diferentes se han descrito para explicar la liberación del contenido de los granos. 1. Por exocitosis ocurre generalmente cuando el eosinófilo interacciona con una diana grande del tipo de los parásitos helmintos. 2. Mecanismo denominado PMD, en el cual el contenido de los granos es movilizado en pequeñas vesículas o túbulos que se desensamblan de los granos y salen a la superficie celular. 3. Por degranulación, proceso que está asociado a la lisis celular. Este tercer mecanismo parece ser el más común y explicaría la presencia de gran cantidad de granos (eosinofilia) encontrados en los tejidos afectados por una reacción inflamatoria por helmintos o una reacción alérgica. (4, 7)

La reducción de los eosinófilos, acompañada de la disminución concomitante de CRTH2 (Molécula homóloga del receptor expresada en los linfocitos TH2) y CCR3 (receptor de quimiocinas CC tipo 3) se ha observado durante la aparición y mantenimiento del choque séptico. (6, 32)

Los eosinófilos pueden realizar muchas funciones inmunes tales como la presentación de antígenos y el incremento de la respuesta inflamatoria. El efecto en la respuesta inflamatoria se debe a que liberan una gran diversidad de citocinas capaces de promover la proliferación de linfocitos T y la actividad de los mastocitos. En conjunto los eosinófilos son capaces de liberar más de 35 citocinas, quimocinas y factores de crecimiento, de las cuales al menos 10 se almacenan preformadas en los gránulos, principalmente rodeando al cristalóide. Otras las moléculas, sin embargo, se almacenan en pequeñas vesículas. La capacidad de los eosinófilos para sintetizar y liberar una gran variedad de moléculas activas lleva pensar que están implicados en una gran variedad de funciones. (4, 33)

Aunque los eosinófilos representan una pequeña proporción de los glóbulos blancos periféricos, su producción está íntimamente relacionada con la interleucina 3, interleucina 5 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos marcadores de infección aguda. Bass demostró que cada uno de los estímulos infecciosos y no infecciosos de la inflamación aguda suprimía notablemente la eosinofilia. (7, 24)

Otras funciones relacionadas con estas células parecen implicadas en el funcionamiento normal de ciertos órganos. Así, la presencia de eosinófilos en el endometrio en oleadas acopladas con los ciclos hormonales hace pensar en una actividad pro-reproductora. También son abundantes en las glándulas mamarias durante el periodo postnatal y se cree que participan en su desarrollo. En el timo se dan dos oleadas postnatales de eosinófilos que parecen ser importantes en la eliminación de timocitos por apoptosis. (4)

BIOMARCADORES EN EL DIAGNÓSTICO DE SEPSIS

La evidencia muestra que los biomarcadores actuales tienen un rendimiento diagnóstico sólo moderado y un papel limitado en la clínica. (5)

En el 2011, el Instituto Nacional de Salud (NIH), definió a los biomarcadores como una característica que pueda evaluarse y medirse objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patológicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica. (8)

Definiciones y clasificación del síndrome de sepsis

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

Aumento anormal en dos o más de los siguientes parámetros:

1. Recuento de leucocitos ($> 12 \times 10^9$)
2. Temperatura corporal ($> 38 \text{ }^\circ\text{C}$)
3. Frecuencia respiratoria ($> 20/\text{min}$)
4. Frecuencia cardíaca ($> 90/\text{min}$)

Definición de sepsis

La presencia (probable o documentada) de infección y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (en respuesta a un proceso infeccioso). (5)

Definición de sepsis grave

Sepsis más disfunción orgánica inducida por la sepsis o hipoperfusión tisular. (5)

Definición de shock séptico

Sepsis que induce hipotensión a pesar de la reanimación con líquidos adecuados, junto con la presencia de alteraciones de la perfusión tisular. (5)

Para obtener más evidencia para apoyar su diagnóstico de sepsis solicita pruebas de laboratorio, incluyendo hemograma completo, lactato, proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina. (5)

Su recuento de glóbulos blancos es de $12 \times 10^9/L$ (límite superior de lo normal $11 \times 10^9/L$), la PCR es 123,8 nmol/L (valor de referencia $<19,05$), y la procalcitonina es de 0,9 ng/L ($<0,5$ ng/ml). (5)

Papel de la cantidad de glóbulos blancos en el diagnóstico de la sepsis

La leucocitosis comúnmente acompaña a la infección, sin embargo, en la sepsis de cualquier gravedad el recuento de glóbulos blancos puede estar dentro o incluso por debajo del rango normal. Los estudios observacionales han encontrado que el aumento del recuento de leucocitos ($> 12 \times 10^9/L$) no mejora significativamente la probabilidad post-test (razón de probabilidad positiva de 01.03 a 01.07, que es muy baja). (5)

Por otra parte, la cantidad de glóbulos blancos puede elevarse en la inflamación por causas no infecciosas lo que hace que no pueda ser considerado como criterio de diagnóstico aislado. (5)

Determinación de PCR para ayudar a diagnosticar la sepsis

La PCR utilizada durante muchos años como un marcador de inflamación puede ser útil en el seguimiento de la evolución del paciente a través de una enfermedad crónica, pero carece de especificidad para diagnosticar sepsis. (5)

Se trata de una proteína plasmática de fase aguda sintetizada por los hepatocitos, por lo que su concentración en plasma se eleva en respuesta a la infección o a la inflamación sistémica. (21)

La larga vida media de la PCR también significa que los cambios en sus valores pueden reflejar fenómenos fisiológicos que se produjeron más de 36 horas antes lo que limita aún más su uso en el ámbito de la atención aguda. (21)

Un meta-análisis reciente mostró una baja sensibilidad y especificidad (0,75 y 0,67). Dado su rendimiento diagnóstico limitado, las directrices actuales para sepsis no recomiendan a la PCR como biomarcador de sepsis. (5)

Frente al estímulo inflamatorio los valores de PCR aumentan en las primeras 6 a 8 h y alcanzan un pico máximo a las 48 h para descender rápidamente, con una vida media de eliminación que oscila entre 4 y 9 h. Tiene una sensibilidad del 78% y una especificidad del 60% para diferenciar infecciones bacterianas de otras causas de SIRS, una PCR superior a 20 mg/l sugiere una infección grave y/o bacteriemia en lugar de una causa viral o inflamatoria, por el contrario si es inferior a 8 mg/l, la probabilidad de bacteriemia-sepsis es menor del 2%. (9)

Papel de lactato en el diagnóstico de sepsis

La hiperlactacidemia tiene muchas causas, por lo que el lactato no tiene ningún papel en el diagnóstico de sepsis. Sin embargo, el lactato se puede utilizar como un indicador de la hipoxia tisular en pacientes con sepsis. Esto ha llevado a que algunos estudios observacionales sugieran que el lactato tiene valor como prueba para controlar la idoneidad de la reanimación con líquidos en la resolución de la hipoxia tisular en la sepsis. (5)

En consecuencia, las directrices actuales para la sepsis recomiendan la reducción del lactato sérico por la reanimación con líquidos oportuna como un punto final terapéutico. Sin embargo, esta recomendación no fue confirmada por un ensayo controlado aleatorio reciente. En consecuencia, el papel de la supervisión del lactato sigue siendo controvertido y se necesitan más estudios. (5)

Condiciones no sépticas comúnmente asociadas con hiperlactacidemia

- Deterioro de la liberación (hipoxemia, hipoperfusión, shock)
- Exceso de catecolaminas (salbutamol o adrenalina infusión, feocromocitoma)
- Aclaramiento disminuido (disfunción hepática, insuficiencia renal)
- Deterioro de la gluconeogénesis (biguanidas, intoxicación por alcohol)
- Desequilibrio entre la oferta y la demanda de ATP (ejercicio intenso, la intoxicación por monóxido de carbono)
- Cáncer
- Problemas metabólicos (deficiencia de tiamina, deficiencia de piruvato carboxilasa) (5)

Papel de la procalcitonina en el diagnóstico de sepsis

La procalcitonina es un precursor de la calcitonina formado por 116 aminoácidos con función biológica en gran parte desconocida. Su concentración es estable hasta tres horas después de la extracción de sangre. Las directrices de “Sobrevivir a la Sepsis” incluyen a la determinación de procalcitonina como biomarcador para los criterios diagnósticos de sepsis. (10)

La prueba es más cara, pero más precisa que las pruebas de PCR (como se muestra en un meta-análisis) Sin embargo, se incrementa con condiciones no infecciosas, así como en la sepsis bacteriana. (5)

Los valores séricos normales están por debajo de 0,5 ng/ml, y un valor de 2,0 ng/mL sugiere un aumento significativo del riesgo de sepsis, mientras que los valores de 0,5 a 2,0 ng/ml sugieren una probabilidad intermedia de sepsis. (10)

En un reciente meta-análisis, la sensibilidad y especificidad de la procalcitonina para discriminar sepsis de las causas no infecciosas fueron de 77% (95% intervalo

de confianza 0,72-0,81) y del 79% (0,81 a 0,88), respectivamente. Esto indica un rendimiento diagnóstico modesto. (10)

La procalcitonina tiene limitaciones y siempre debe ser interpretada con cuidado atendiendo al contexto de la historia clínica y otra información clínica. (5)

Condiciones no sépticas asociadas con el aumento de la procalcitonina

- Trauma
- Cirugía
- Quemaduras
- Shock cardiogénico
- Anomalías prolongadas en la perfusión de órganos
- Anticuerpos OKT3 o medicamentos que estimulan la liberación de citoquinas proinflamatorias
- Cáncer de pulmón de células pequeñas
- Carcinoma medular de células C de la tiroides (5)

Otros biomarcadores de sepsis clínicamente útiles

Muchos marcadores alternativos de sepsis se han propuesto hasta el momento (incluyendo las interleucinas (IL-6, IL-8), proteína de unión a lipopolisacárido, adrenomedulina, ensayo de actividad de la endotoxina, y pentraxina-3). Se han encontrado que no son adecuados para el uso clínico regular. Las técnicas de diagnóstico molecular (pruebas de patógenos específicos de amplificación de ácidos nucleicos y de expresión génica de las células blancas circulantes del paciente) ofrecen la promesa de un diagnóstico más preciso de la infección, pero todavía no se han realizado en práctica cotidiana. (5)

III. OBJETIVOS

3.1 General:

Predecir sepsis y choque séptico por medio de eosinopenia en pacientes críticamente enfermos del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social -IGSS- del 2017 al 2019.

3.2 Específicos

- 3.2.1 Determinar la prevalencia de eosinopenia en pacientes con sepsis y choque séptico.
- 3.2.2 Caracterizar la población de pacientes críticos según variables epidemiológicas, clínicas y hematológicas de interés.
- 3.2.3 Estimar la magnitud predictiva de la eosinopenia como marcador de infección segura en pacientes ingresados a unidad de cuidados intensivos.

IV. MATERIAL Y MÉTODO

4.1 Diseño del estudio

Estudio transversal, analítico.

4.2 Población y muestra

La población o universo fueron los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital General de Enfermedades durante el año 2017 al 2019, se tomó un promedio de 110 pacientes ingresados mensualmente, durante 36 meses corresponde a una población de 3,960 pacientes.

La muestra se calculó en base al número de pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital General de Enfermedades durante el año 2017 al 2019.

Para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó un tipo de muestreo probabilístico de tipo aleatorio simple y se calculó en base a la siguiente formula:

$$n = \frac{N * Z^2 * p * q}{d^2 (N-1) + Z * p * q}$$

En donde:

- Tamaño de la muestra n
- Tamaño de la población N = 3,960
- Nivel de confianza Z (95%) = 1.96
- Probabilidad/Heterogeneidad p (5%) p=0.05
- Margen de error considerado d² (5%) d=0.05
- Complemento de p = 1 - p = q q=0.95

El cálculo resulta en un tamaño de la muestra “n” de 72 pacientes, sin embargo se tomaron en cuenta 9 pacientes más, siendo un total de 81 pacientes, cumpliendo con los criterios de inclusión y exclusión que se mencionan a continuación:

Criterios de inclusión:

- Pacientes ingresados en unidad de cuidados intensivos en meses pares durante los años 2017 a 2019.
- Que permanezcan por más de 48 horas en unidad de cuidados intensivos.
- Que hayan ingresado a unidad de cuidados intensivos con el diagnóstico de sepsis o choque séptico.
- Adultos de ambos sexos.
- Mayores de 18 años.

Criterios de exclusión:

- Que el paciente fallezca antes de 48 horas de haber ingresado a unidad de cuidados intensivos.
- Que el paciente sea trasladado a otro servicio durante el tiempo en que se recolecten los datos del expediente clínico.
- Que el paciente tenga asociada alguna comorbilidad aguda quirúrgica, traumática o por quemaduras.
- Inmunosupresión, enfermedad autoinmune, malignidad hematológica, infección viral documentada.
- Que haya historia clínica incompleta.

4.3 Hipótesis

Hipótesis nula (H₀): La eosinopenia no predice sepsis en pacientes ingresados a unidad de cuidados intensivos.

Hipótesis alterna (H₁): La eosinopenia predice sepsis en pacientes ingresados a unidad de cuidados intensivos.

4.4 Procedimientos

Se tuvo acceso a la unidad de cuidados intensivos del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social -IGSS-, así como a la historia clínica y laboratorios de los pacientes ingresados.

Con la autorización de autoridades del Hospital General de Enfermedades del IGSS, se identificaron las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de sepsis y choque séptico atendidos en la unidad de cuidados intensivos, se procedió a seleccionar por muestreo aleatorio simple a los pacientes ingresados según criterios de inclusión, precisando las variables epidemiológicas, así como las variables de laboratorio.

4.5 Análisis bioestadístico

Los datos obtenidos de cada paciente fueron procesados utilizando el paquete estadístico PSPP constituyendo una base de datos, además con el propósito de minimizar errores durante el ingreso de datos, se ingresaron en dos tiempos distintos, esto permitió evitar errores tipográficos y sistemáticos de ingreso.

La información obtenida es presentada en cuadros, así como en gráficos de importancia, con frecuencias simples, porcentajes, proporciones, promedios y asociaciones entre las variables evaluadas en la investigación, con el uso de tablas de contingencia. Se aplicó estadística analítica según las variables en estudio. Se determinó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo y exactitud pronóstica de la eosinopenia en relación a la sepsis por medio del cálculo del área bajo la curva (CURVA ROC). Si la posibilidad de equivocarse es menor al 5% ($p < 0.05$) se asumirá resultados significativos.

4.6 Aspectos éticos

Para el presente estudio se consideraron las implicaciones a nivel ético, ya que los pacientes estuvieron exentos de procedimientos experimentales. La investigación no generó ningún daño ambiental ni personal, se tomó en cuenta los principios bioéticos, basados primordialmente en la beneficencia, autonomía y equidad. Debido a que es un estudio de pruebas diagnósticas en donde solo se recogieron datos de las historias clínicas tomando en cuenta la confidencialidad, con una categoría de riesgo I (sin riesgo).

4.7 Tabla de operacionalización de variables

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Sexo	Conjunto de características diferenciadas que cada sociedad asigna a hombres y mujeres	Sexo Masculino o sexo Femenino según indica el expediente clínico del paciente.	Categórica	Nominal
Edad	Tiempo que un individuo ha vivido desde su nacimiento hasta el momento que se realiza la presente investigación.	Edad en años que tiene el paciente registrado en la hoja de ingreso de su expediente.	Numérica	De Razón
Residencia	Lugar en que la persona vive.	Lugar de residencia que indica el expediente clínico del paciente.	Categórica	Nominal
Eosinopenia	Es considerada cuando los valores de eosinófilos en sangre periférica son inferiores a 50cels/mm ³ .	Se tomará en cuenta el hemograma que represente el porcentaje de eosinófilos mas	Numérica	De Razón

		disminuido durante toda la estancia hospitalaria del paciente.		
SIRS	El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o SIRS es el conjunto de fenómenos clínicos y fisiológicos que resultan de la activación general del sistema inmune, con independencia de la causa que lo origine.	- 2 de los siguientes 4 criterios (uno de ellos debe ser temperatura o recuento leucocitario anormal): 1. Temperatura central > 38,5°C o < 36°C 2. Taquicardia > 2 DS sobre el valor normal o bradicardia p < 10 (en ausencia de estímulos externos, medicamentos crónicos o estímulos dolorosos)	Categórica	Nominal

		<p>3. Frecuencia respiratoria > 2DS sobre el valor normal o ventilación mecánica en un proceso agudo.</p> <p>4. Leucocitosis o leucopenia según edad o > 10% de formas inmaduras.</p>		
Sepsis		<p>Sepsis: SRIS en la presencia de infección sospechada o probada</p> <p>Sepsis severa: Sepsis más uno de los siguientes: disfunción cardiovascular o síndrome de distress respiratorio agudo o dos o más</p>	Categórica	Nominal

		disfunciones de órganos diferentes a los primeros.		
Choque séptico		El choque séptico es un estado de hipoperfusión tisular en el contexto de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.	Categórica	Nominal

V. RESULTADOS

“EOSINOPENIA COMO MARCADOR PREDICTOR DE SEPSIS EN PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS”

De los 81 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión para entrar en el estudio observamos que el 64% son hombres y 36% son mujeres.

El 64% de los pacientes participantes en el estudio pertenecen al área urbana del departamento de Guatemala y el otro 36% a áreas de predominio rural a nivel departamental.

Tabla 1. Sexo de pacientes con sepsis y choque séptico – Unidad de cuidados intensivos

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Hombre	52	64.2	64.2	64.2
Mujer	29	35.8	35.8	100.0
Total	81	100.0	100.0	

Tabla 2. Residencia de pacientes con sepsis y choque séptico – Unidad de cuidados intensivos

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Ciudad	52	64.2	64.2	64.2
Departamental	29	35.8	35.8	100.0
Total	81	100.0	100.0	

El 46% de los pacientes participantes en el estudio únicamente cumplían con el diagnóstico de sepsis y el otro 54% con choque séptico.

Tabla 3. Pacientes con choque séptico – Unidad de cuidados intensivos

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	44	54.3	54.3	54.3
	No	37	45.7	45.7	100.0
	Total	81	100.0	100.0	

Se evidencia claramente que el 80% de los pacientes estudiados presentaron eosinopenia teniendo el diagnóstico de sepsis y choque séptico.

Tabla 4. Eosinopenia en pacientes con sepsis y choque séptico – Unidad de cuidados intensivos

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	65	80.2	80.2	80.2
	No	16	19.8	19.8	100.0
	Total	81	100.0	100.0	

Tabla y figura donde evidenciamos que más del 80% de pacientes evaluados en el estudio presentaron eosinopenia, con un valor menor o igual a 50 eosinófilos/ul.

Tabla 5. Recuento de eosinofilos en pacientes con sepsis y choque séptico – Unidad de cuidados intensivos

Recuento de eosinófilos	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido 0	27	33.3	33.3	33.3
10	19	23.5	23.5	56.8
20	7	8.6	8.6	65.4
30	7	8.6	8.6	74.1
40	4	4.9	4.9	79.0
50	1	1.2	1.2	80.2
60	2	2.5	2.5	82.7
70	1	1.2	1.2	84.0
90	1	1.2	1.2	85.2
100	4	4.9	4.9	90.1
200	1	1.2	1.2	91.4
260	1	1.2	1.2	92.6
280	2	2.5	2.5	95.1
400	2	2.5	2.5	97.5
560	1	1.2	1.2	98.8
650	1	1.2	1.2	100.0
Total	81	100.0	100.0	

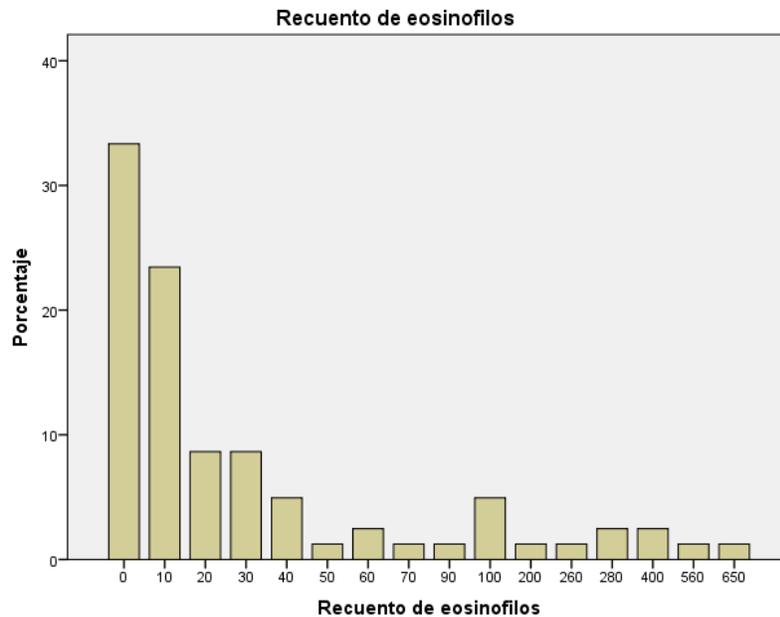


Figura 1.

Evidenciamos que de los 81 pacientes, 44 pacientes presentaron choque séptico, de los cuales 77% tenían eosinopenia y de los 37 pacientes solo con sepsis, el 84% presentaron eosinopenia, sin evidenciarse significancia estadística.

Tabla 6. Tabla cruzada Eosinopenia y choque séptico en pacientes de la Unidad de cuidados intensivos

			Choque séptico		Total
			Si	No	
Eosinopenia	Si	Recuento	34	31	65
		% dentro de Choque séptico	77.3%	83.8%	80.2%
	No	Recuento	10	6	16
		% dentro de Choque séptico	22.7%	16.2%	19.8%
Total		Recuento	44	37	81
		% dentro de Choque séptico	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 7. Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.538 ^a	1	.463	.579	.327
Corrección de continuidad ^b	.205	1	.651		
Razón de verosimilitud	.544	1	.461		
Prueba exacta de Fisher					
Asociación lineal por lineal	.531	1	.466		
N de casos válidos	81				

a. 0 casillas (0.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 7.31.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar si las variables recuento de eosinófilos, edad y recuento de leucocitos tenían una distribución normal, obteniéndose que únicamente el recuento de leucocitos tenía una distribución normal con un valor de $p=0.064$.

Tabla 8. Prueba de Kolmogorov-Smirnov para recuento de eosinófilos, edad y recuento de leucocitos

		Recuento de eosinófilos	Edad	Recuento de leucocitos
N		81	81	81
Parámetros normales ^{a,b}	Media	55.06	59.51	14796.17
	Desviación estándar	120.157	19.251	7163.410
Máximas diferencias extremas	Absoluta	.340	.128	.096
	Positivo	.340	.128	.096
	Negativo	-.323	-.125	-.087
Estadístico de prueba		.340	.128	.096
Sig. asintótica (bilateral)		.000 ^c	.002 ^c	.064 ^c

- a. La distribución de prueba es normal.
- b. Se calcula a partir de datos.
- c. Corrección de significación de Lilliefors.

Como el recuento de eosinófilos tiene una distribución distinta a lo normal se realizó la correlación de Spearman entre recuento de eosinófilos y choque séptico evidenciándose que no tienen correlación con un valor $p=0.668$.

Tabla 9. Correlaciones entre el recuento de eosinófilos y choque séptico

			Recuento de eosinófilos	Choque séptico
Rho de Spearman	Recuento de eosinófilos	Coefficiente de correlación	1.000	.048
		Sig. (bilateral)	.	.668
		N	81	81
	Choque séptico	Coefficiente de correlación	.048	1.000
		Sig. (bilateral)	.668	.
		N	81	81

Al realizar la regresión logística de las variables recuento de eosinófilos y recuento de leucocitos que fueron las variables a evaluar para predicción de sepsis, el modelo no predice sepsis ni choque séptico, con un R cuadrado de Nagelkerke de 0.045=4.5%.

Tabla 10. Las variables no están en la ecuación^a

			Puntuación	gl	Sig.
Paso 0	Variables	Eosinofilos	1.795	1	.180
		Leucocitos	.719	1	.396
		Eosinopenia	.538	1	.463

a. Los chi-cuadrados residuales no se calculan debido a redundancias.

Tabla 11. Resumen del modelo

Paso	Logaritmo de la verosimilitud -2	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	108.913 ^a	.034	.045

a. La estimación ha terminado en el número de iteración 4 porque las estimaciones de parámetro han cambiado en menos de .001.

En el siguiente gráfico de dispersión observamos que hay mayor dispersión de valores en los pacientes con choque séptico que en pacientes que cursan sólo con sepsis.

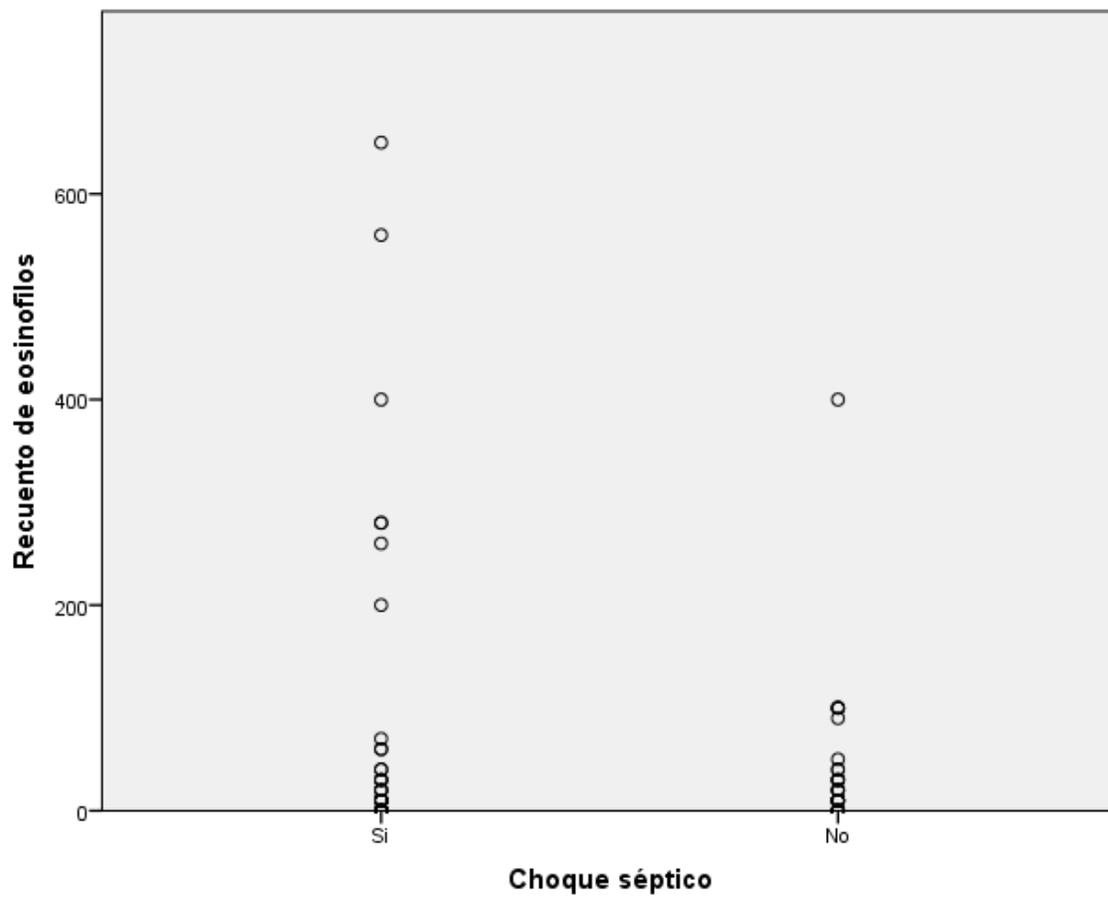


Figura 2.

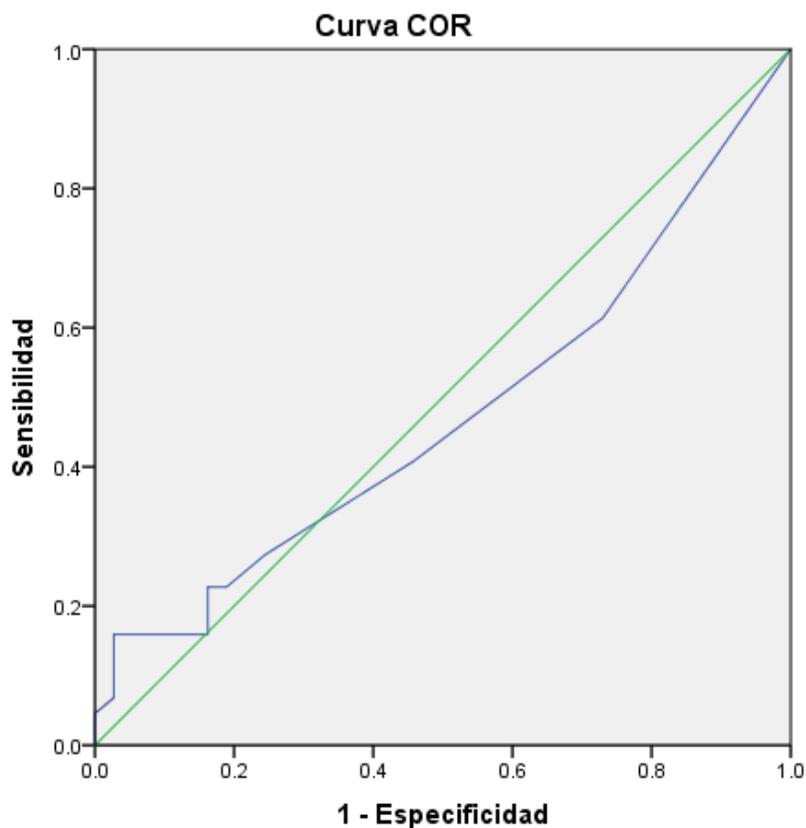
Se elaboró la curva de ROC para evaluar la sensibilidad y especificidad de la eosinopenia en pacientes con sepsis y choque séptico, obteniéndose una sensibilidad de 44% y una especificidad de 37%.

Tabla 12. Resumen de procesamiento de casos

Choque séptico	N válido (por lista)
Positivo ^a	44
Negativo	37

Los valores más grandes de las variables de resultado de prueba indican una prueba mayor para un estado real positivo.

a. El estado real positivo es Si.



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Figura 3.

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

El presente estudio tuvo como objetivo caracterizar la población de pacientes críticos según variables epidemiológicas, clínicas y hematológicas de interés y estimar la magnitud predictiva de la eosinopenia como marcador de sepsis y choque séptico en los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital General de Enfermedades del IGSS del año 2017 al 2019, debido a que se ha postulado que en un proceso infeccioso bacteriano hay predominio de la respuesta de las Th1 sobre la respuesta de las Th2, lo cual origina supresión de las citoquinas producidas por la respuesta de las Th2 (IL4, IL5, IL6, IL13, IL10), esta es una de las teorías que explica la existencia de eosinopenia secundaria a procesos infecciosos con respuesta de Th1 y supresión de Th2; así como también se considera que en procesos sépticos el eosinófilo podría sufrir apoptosis por las citocinas generadas por la respuesta inflamatoria. (1)

Se estudiaron 81 pacientes, de los cuales el 64% son hombres y 36% son mujeres, con una mediana de edad de 59 años, el 46% de los pacientes participantes en el estudio únicamente cumplían con el diagnóstico de sepsis y el otro 54% con el diagnóstico de choque séptico. El 80% de pacientes evaluados en el estudio presentaron eosinopenia, con un valor menor o igual a 50 eosinófilos/ul. Se evaluó asociación entre eosinopenia y choque séptico sin evidenciarse asociación estadísticamente significativa a pesar de tener porcentajes elevados de eosinopenia del 84% y 77% en pacientes con sepsis y choque séptico respectivamente, esto se podría deber al nivel de corte de eosinófilos utilizado, que fue de 50 eosinófilos/ul, ya que se ha evidenciado en diferentes estudios que cortes menores de eosinófilos tienen mayor asociación a procesos infecciosos agudos y al número de pacientes que entraron al estudio.

Al evaluarse la correlación de Spearman entre recuento de eosinófilos y choque séptico, se evidenció que no tiene correlación con un valor $p=0.668$. Al realizar la regresión logística de las variables recuento de eosinófilos y recuento de

leucocitos que fueron las variables a evaluar para predicción de sepsis, el modelo no predice sepsis ni choque séptico, con un R cuadrado de Nagelkerke de $0.045=4.5\%$.

Al elaborar la curva de ROC para evaluar la sensibilidad y especificidad de la eosinopenia en pacientes con sepsis y choque séptico, se obtuvo una sensibilidad de 44% y una especificidad de 37%.

Se concluye que en el presente estudio no se evidenció que la eosinopenia predice sepsis o choque séptico por los factores antes mencionados, así como también se considera de suma importancia el aspecto que una vez que el eosinófilo es liberado al torrente sanguíneo es un estimado de unas 10 horas, al cabo de las cuales cruzan la pared de los vasos sanguíneos y llegan hasta los tejidos conectivos, donde pueden sobrevivir durante una o dos semanas. (4)

6.1 Conclusiones

- 6.1.1 En el presente estudio la eosinopenia no predijo sepsis ni choque séptico en pacientes críticamente enfermos del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social -IGSS- del 2017 al 2019.
- 6.1.2 El 80% de pacientes evaluados en el estudio presentaron eosinopenia, con un valor menor o igual a 50 eosinófilos/ul.
- 6.1.3 Dentro de los 81 pacientes que ingresaron al estudio se determinó que el 64% de los pacientes fueron de género masculino evidenciándose un mayor número de estos pacientes con sepsis y choque séptico en la unidad de cuidados intensivos y 36% correspondían al género femenino.
- 6.1.4 De los 81 pacientes estudiados, el 64% residían en la ciudad capital y 36% de áreas departamentales, hecho importante ya que es de relevancia característica el tiempo de inicio de tratamiento con el pronóstico en el paciente séptico.
- 6.1.5 En el presente estudio la eosinopenia presentó una sensibilidad del 44% y una especificidad del 37% en pacientes con sepsis y choque séptico.
- 6.1.6 El tiempo corto en la circulación sanguínea puede ser un factor importante a tomar en cuenta al momento de considerar la eosinopenia como factor predictor de sepsis.

6.2 Recomendaciones

- 6.2.1 Analizar la eosinopenia con otras variables de interés en el paciente críticamente enfermo.
- 6.2.2 Utilizar puntos de corte de eosinófilos con menores valores para funcionar como un mejor predictor de sepsis y choque séptico.
- 6.2.3 Hacer correlaciones entre marcadores con la eosinopenia, la proteína C reactiva, Interleucina-6 y procalcitonina.
- 6.2.4 Evaluar a la eosinopenia como factor predictor de sepsis en otras poblaciones e instituciones de salud con unidades de cuidados intensivos.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martínez G. Eosinopenia como indicador predictor de infección, en el Servicio de Cuidados intensivos del Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente “Saturnino Lora Torres” de la ciudad de Santiago de Cuba. [en línea]. 2013 [citado 16 de febrero 2017]. Disponible en: <http://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/eosinopenia-como-indicador-predictor-de-infeccion/2/>
2. Singer M, Clifford S, Warren C, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA [en línea]. 2016 [citado 21 de enero 2017]; 315(8):801-810. Disponible en: <http://sems.org/sites/default/files/archivos/Los-Nuevos-Criterios-De-Sepsis.pdf>
3. Gómez H, Rugeles M, Jaimes F. Características inmunológicas claves en la fisiopatología de la sepsis. Asociación Colombiana de Infectología [en línea]. 2014 [citado 20 de mayo 2018]; 19(1):40-46. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.infect.2014.03.001>
4. Megías M, Molist P, Pombal M. Atlas de histología vegetal y animal. Eosinofilo [en línea]. 2019 [citado 14 de abril 2019]. Disponible en: <https://mmegias.webs.uvigo.es/8-tipos-celulares/eosinofilo.php>
5. McLean A, Tang B, Huang S. Investigating sepsis with biomarkers. BMJ [en línea]. 2015 [citado 4 de abril 2017]; 350. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h254>
6. Tinoco M, Suárez J, Rubio A. Usefulness of eosinopenia as prognostic marker of severity in sepsis. Med Int Méx [en línea]. 2017 [citado 3 de marzo 2018]; 33(5):572-579. doi: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i5.1555>
7. Tamayo K, Calle, M. Valor pronóstico de eosinopenia, PCR y procalcitonina en pacientes sépticos de la Unidad de Cuidados Críticos del Hospital Teodoro Maldonado Carbo de la Ciudad de Guayaquil. Universidad Católica de Santiago de Guayaquil. Trabajos de Titulación, Facultad de Ciencias Médicas. Repositorio Digital UCSG [en línea]. 2018 [citado 24 de septiembre 2018]; 50(4):10. Disponible en: <http://repositorio.ucsg.edu.ec/bitstream/3317/11429/1/T-UCSG-PRE-MED-743.pdf>
8. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock. JAMA [en línea]. 2016 [citado 15 de marzo 2017]; 315(8):801–10. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2492881>

9. Prieto M, Kilstein J, Bagilet D, Pezzotto S. Proteína C reactiva como factor pronóstico de mortalidad en la unidad de cuidados intensivos. Med. Intensiva [en línea]. 2008 [citado 12 de junio 2018]; 32(9): 424-430. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0210-56912008000900003&script=sci_abstract&tlng=pt
10. Sotillo J, Bermejo E, García P, Peral J, Sancho M, Guerrero J. Role of plasma procalcitonin in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: Systematic review and metaanalysis. Med. Intensiva [en línea]. 2014 [citado 21 de julio 2018]; 38(6): 337-346. Disponible en: <https://www.medintensiva.org/en-role-plasma-procalcitonin-in-diagnosis-articulo-S2173572714000459>
11. García R, Domínguez A. Evaluación de la sensibilidad y especificidad de la proteína c reactiva, velocidad de sedimentación globular y eosinopenia como marcadores de infección en el servicio de medicina interna. Hospital de concentración satélite [en línea]. Toluca, México; 2014 [citado 20 de agosto 2018]; 26:54-64. Disponible en: <http://ri.uaemex.mx/handle/20.500.11799/14075>
12. Cano E. Valor del recuento de eosinófilos como factor predictor de mortalidad en pacientes con peritonitis bacteriana secundaria generalizada en el Hospital Belén de Trujillo, Universidad Privada Antenor Orrego UPAO, Facultad de Medicina Humana [en línea]. Trujillo, Perú; 2017 [citado 7 de septiembre 2018]; Disponible en: http://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/upaorep/2603/1/RE_MED.HUMA_EDUARDO.CANO_VALOR.DEL.RECUENTO_DATOS.PDF
13. Zhunio D. Eosinopenia como factor predictor temprano de mortalidad en el paciente con sepsis y choque séptico que ingresan al área de cuidados intensivos del hospital Carlos Andrade Marín de la ciudad de Quito, Universidad Central del Ecuador, Facultad de Ciencias Médicas [en línea]. Quito, agosto 2018 [citado 16 de enero 2019]. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/16758>
14. López I, Sánchez M, Rodríguez S, Raigal A, López P, Velasco A, et al. Evaluación de la eosinopenia como marcador de infección en pacientes ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Virgen de la Salud [en línea]. Toledo, España; 2009 [citado 13 de julio 2018]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-56912010000400004

15. Shaaban H, Sunil D, 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* [en línea]. 2010 [citado 22 de noviembre 2018]; 25 (4): 570-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20435431/>
16. Merino C, Martínez F, Cardemil F, Rodríguez J. Absolute eosinophils count as a marker of mortality in patients with severe sepsis and septic shock in an intensive care unit. *Journal of Critical Care* [en línea]. 2011 [citado 17 de junio 2018]; 27 (4): 394-399. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2011.10.010>
17. Lavoignet C, Borgne P, Slimani H, Forato M, Kam C, Kauffmann P. Relevance of eosinopenia as marker of sepsis in the Emergency Department. *Rev Med Interne* [en línea]. 2016 [citado 29 de marzo 2019]; 37(11):730-734. doi: <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2016.02.018>
18. Karakonstantis S, Gryllou N, Papazoglou G, Lydakis C. Eosinophil count as a diagnostic and prognostic marker for infection in the internal medicine department setting. *Rom J Intern Med* [en línea]. 2018 [citado 2 de julio 2019]; 57(2):166-174. doi: <https://doi.org/10.2478/rjim-2018-0039>
19. Gil H, Boulidoires B, Bailly B, Meaux N, Humbert S, Magy N. L'éosinopénie en 2018. *La Revue de Médecine Interne* [en línea]. 2018 [citado 5 de mayo 2019]; 40(3):173-177. doi: <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2018.11.008>
20. Davido B, Moussiegt A, Truchis P, Salomon J, Dinh A, Davido G. Interest in the monitoring of eosinophil count as a marker of the response to antimicrobial therapy: In response to Karakonstantis and Dimitra. *International Journal of Infectious disease* [en línea]. 2017 [citado 6 de junio 2018]; 66:145-146. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.11.013>
21. Davido B, Makhoulfi S, Matt M, Calin R, Senard O, Perrone C, et al. Changes in eosinophil count during bacterial infection: revisiting an old marker to assess the efficacy of antimicrobial therapy. *International Journal of Infectious disease* [en línea]. 2017 [citado 8 de septiembre 2018]; 61:62-66. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.06.005>
22. Malik A, Batra J. Antimicrobial activity of human eosinophil granule proteins: involvement in host defence against pathogens. *Journal Critical Reviews in Microbiology* [en línea]. 2012 [citado 4 de abril 2018]; 38(2). doi: <https://doi.org/10.3109/1040841X.2011.645519>
23. Boulidoires B, Gil H, Soumagne T, Humbert S, Meaux N, Magy N. A predictive bacterial infection score according to eosinophil level: An observational study. *Rev Med Interne* [en línea]. 2018 [citado 25 de abril 2019]; 39(1):10-16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2017.10.425>

24. G Zini. Abnormalities in leukocyte morphology and number. En: Porwit A, McCullough J, Erber W. Blood and bone marrow pathology [en línea]. 2 ed. Madrid: Elsevier; 2011 [citado 25 de agosto 2019]; p. 677-708. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/book/9780702031472/blood-and-bone-marrow-pathology>
25. Thompson K, Balasubramaniano V, Finfer S. Sepsis and septic shock: current approaches to management. Internal Medicine Journal [en línea]. 2019 [citado 16 de julio 2019]; 49(2):160-170. doi: <https://doi.org/10.1111/imj.14199>
26. Gyawali B, Ramakrishna K, Dhamoon A. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. SAGE Open Med [en línea]. 2019 [citado 28 de julio 2019]. doi: <https://doi.org/10.1177%2F2050312119835043>
27. Nunnally M, Patel A. Sepsis - What's new in 2019? Intensive care and resuscitation: edited by marek brzezinski [en línea]. 2019 [citado 3 de junio 2020]; 32(2):163-168. Disponible en: https://journals.lww.com/co-anesthesiology/Abstract/2019/04000/Sepsis___What_s_new_in_2019_.9.aspx
28. Dugar S, Choudhary C, Duggal A. Sepsis and septic shock: Guideline-based management. Cleveland Clinic Journal of Medicine [en línea]. 2020 [citado 20 de julio 2020]; 87(1)53-64; doi: <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.18143>
29. Ho V, Kaafarani H, Rishi R, Namias N, Evansy H, Zakrison T. Sepsis 2019: What Surgeons Need to Know. Surgical Infections [en línea]. 2019 [citado 20 de abril 2020]; 21(3). doi: <https://doi.org/10.1089/sur.2019.126>
30. Chen A, Simpson S, Pallin D. Sepsis Guidelines. N Engl J Med [en línea]. 2019 [citado 28 de febrero 2020]; 380:1369-1371. doi: <https://10.1056/NEJMcld1815472>
31. Kamsul S. Eosinopenia as an indicator for organ dysfunction in sepsis patients. Intensive Care and Pain Management, Faculty of Medicine of Hassanuddin University, Makassar, Indonesia. Crit Care Shock [en línea]. 2019 [citado 17 de junio 2020]; 22:243-248. Disponible en: <http://criticalcareshock.org/files/2019/08/eosinopenia-as-an-indicator-for-organ-dysfunction-in-septic-patients.pdf>

32. Kumar P, Gowtham B. Role of eosinophil count and neutrophil: lymphocyte count ratio as prognostic markers in patients with sepsis. Department of General Surgery, Mamata Medical College, Khammam, Telangana, India. *International Surgery Journal (ISJ)* [en línea]. 2017 [citado 22 de enero 2020]; 4(7):2243-2246. doi: <http://dx.doi.org/10.18203/2349-2902.isj20172774>

33. Morris D, Schollaert K, Fulkerson P. Negative Regulation of Eosinophil Production By TLR2. *The Journal of Allergy and clinical Immunology* [en línea]. 2015 [citado 22 de noviembre 2019]; 135(2). doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.12.1178>

34. Pinillos M. Utilidad de la eosinopenia como predictor de mortalidad en niños con sepsis severa en el Hospital Belén de Trujillo, Universidad Privada Antenor Orrego UPAO, Facultad de Medicina Humana [en línea]. Trujillo, Perú; 2016 [citado 6 de mayo 2017]; Disponible en: http://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/upaorep/2063/1/RE_MED.HUM_MARIA.PINILLOS_EOSINOPENIA.COMO.PREDICTOR.DE.MORTALIDAD_DATOS.PDF

VIII. ANEXOS

8.1 Instrumento de recolección de datos

RECOLECCIÓN DATOS TESIS EOSINOPENIA UCIA

No.	Nombre del paciente	No. de afiliación	Fecha de ingreso a UCIA	SEXO (M/F)	EDAD (años)	RESIDENCIA (ciudad/departamento)	#EOSINOFILOS AL INGRESO/microlitro	SEPSIS (sí/no)	CHOQUE SEPTICO (sí/no)

**Tesis: “EOSINOPENIA COMO MARCADOR PREDICTOR DE SEPSIS EN PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS”
2017-2019.**

Dr. Lester Adolfo Rojas Aldana.

Departamento de Medicina Interna. Instituto Guatemalteco de Seguridad social.

Revisor de Tesis: Dr. Jorge Luis Ranero Meneses. Medicina Crítica.

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: “EOSINOPENIA COMO MARCADOR PREDICTOR DE SEPSIS EN PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS” para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.