



Índice neutrófilos-linfocitos como predictor de gravedad y mortalidad en pacientes con sepsis abdominal

Reyes-Gálvez JA¹, Gracida-Mancilla NI², Enríquez-Santos D³, Carrillo-Esper R⁴

Resumen

ANTECEDENTES: la sepsis de origen abdominal es una entidad clínica que va en aumento y su mortalidad tiene relación directa con el diagnóstico y tratamiento tempranos y oportunos. En la actualidad existen diversos métodos para evaluar la gravedad y mortalidad de los pacientes con sepsis, en especial basados en escalas y biomarcadores. No todos los biomarcadores son accesibles a las instituciones de salud, en especial por su costo, por lo que es necesario estudiar y evaluar alternativas fáciles, rápidas y de bajo costo para evaluar la gravedad y pronóstico de esta enfermedad.

OBJETIVO: evaluar si el índice neutrófilos-linfocitos es un adecuado marcador pronóstico y de gravedad en sepsis.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio retrospectivo, observacional, correlacional, analítico, transversal, de recolección de datos de los pacientes ingresados y operados en la Clínica de Sepsis Abdominal (CASA) del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, de julio de 2013 a julio de 2014, que ingresaron con diagnóstico de sepsis de origen abdominal y se sometieron a cirugía para corrección del foco infeccioso abdominal. Se aplicó la escala APACHE II y el índice neutrófilos-linfocitos (división del número absoluto de neutrófilos entre el número absoluto de linfocitos) al ingreso al servicio de Urgencias y se registró el estado al egreso de hospitalización como vivo o fallecido. Se consideró el puntaje APACHE II para dividir los casos en leves (menor de 14) y graves (mayor de 15).

RESULTADOS: al realizar el análisis ajustado se encontró que el índice neutrófilos-linfocitos es una prueba diagnóstica con baja correlación con la gravedad de la sepsis de origen abdominal, con un área bajo la curva de 0.660, sensibilidad de 44% y especificidad de 79%; para la mortalidad tiene un área bajo la curva de 0.702, sensibilidad de 45% y especificidad de 77%; ambas tienen un punto de corte de 18 (p menor de 0.05). La escala APACHE II tuvo mejor correlación con la mortalidad y gravedad de la sepsis.

CONCLUSIÓN: el índice neutrófilos-linfocitos es una prueba de poder estadístico global bajo, con sensibilidad y especificidad bajas para evaluar la gravedad y mortalidad de los pacientes con sepsis abdominal.

PALABRAS CLAVE: sepsis, índice neutrófilos-linfocitos, APACHE II.

¹ Médico residente de Anestesiología.

² Cirujano general adscrito.

³ Anestesióloga adscrita.

Hospital General de México.

⁴ Miembro de la Academia Nacional de Medicina, jefe de Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur.

Recibido: 30 de septiembre 2015

Aceptado: diciembre 2015

Correspondencia

Dr. Jhon Alejandro Reyes Gálvez
Servicio de Anestesiología
Hospital General de México
Dr. Balmis 148
06726 Ciudad de México
jonycar378@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Reyes-Gálvez JA, Gracida-Mancilla NI, Enríquez-Santos D, Carrillo-Esper R. Índice neutrófilos-linfocitos como predictor de gravedad y mortalidad en pacientes con sepsis abdominal. Med Int Méx. 2016 ene;32(1):41-47.

Med Int Méx. 2016 Jan;32(1):41-47.

Neutrophil-lymphocyte ratio as predictor of severity and mortality in patients with abdominal sepsis.

Reyes-Gálvez JA¹, Gracida-Mancilla NI², Enríquez-Santos D³, Carrillo-Esper R⁴

Abstract

BACKGROUND: Abdominal sepsis is a clinical entity that is on the increase and its mortality depends mainly on clinical evaluation, timely diagnosis and an early treatment. Currently, there are different ways of measuring the severity and mortality of sepsis, especially with biomarkers and scales; however, the scales, laboratories and biomarkers are not available in many health centers in our country because especially of the high cost. Therefore, it is necessary to search for easy, quick and low-cost methods to measure severity and mortality of this entity.

OBJECTIVE: To assess if neutrophil-lymphocyte ratio is an adequate marker of prognosis and severity in sepsis.

MATERIAL AND METHOD: A retrospective, observational, correlational, analytical study was conducted with patients of the Integral Attention of the Abdominal Sepsis Clinic (IAASC) of the Hospital General de Mexico, from July 2013 to July 2014, with diagnosis of abdominal sepsis and submitted to surgery for correction of the abdominal infectious focus. APACHE II scale and the neutrophil-lymphocyte ratio were applied at entering to the Emergency Room, as well as the discharge state as alive or dead. APACHE II scale was considered to divide the cases in slight (less than 14) and severe (higher than 15).

RESULTS: There were included 193 cases. The finding of the adjusted analysis was that the neutrophil-lymphocyte ratio is a diagnostic test with low correlation to the severity of abdominal sepsis having an area under the curve of 0.660, with sensitivity of 44% and specificity of 79% and for mortality has an area under the curve of 0.702, and sensitivity of 45% and specificity of 77% having both a breakpoint of 18 ($p < 0.05$).

CONCLUSION: The neutrophil-lymphocyte ratio is a low global statistical power test with low sensitivity and specificity to evaluate the severity and mortality of patients with abdominal sepsis.

KEYWORDS: sepsis; neutrophil-lymphocyte ratio; APACHE II

¹ Médico residente de Anestesiología.

² Cirujano general adscrito.

³ Anestesióloga adscrita.

Hospital General de México.

⁴ Miembro de la Academia Nacional de Medicina, jefe de Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur.

Correspondence

Dr. Jhon Alejandro Reyes Gálvez
Servicio de Anestesiología
Hospital General de México
Dr. Balmis 148
06726 Ciudad de México
jonycar378@hotmail.com

ANTECEDENTES

La sepsis se define como manifestaciones del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

más la existencia de un foco infeccioso.¹ Se caracteriza por un desequilibrio de la respuesta inflamatoria humoral por aumento en la liberación de citocinas proinflamatorias, en



comparación con las antiinflamatorias; ésta es excesiva contra una infección, lo que lleva a un estado de inmunosupresión, lesión endotelial y trastorno de la coagulación.^{2,3} Esta entidad tiene prevalencia e incidencia elevadas en nuestro país, que se calcula en 27% de los ingresos a las unidades de cuidados intensivos; su mortalidad es de 30% aproximadamente.⁴ En cuanto a sus causas, los reportes en todo el mundo señalan el origen pulmonar como el más común, con 30%, seguido de las urológicas, con 23%, por catéter intravascular con 21%, gastrointestinales 15% y en tejidos blandos, 9%.⁵ Sin embargo, datos de nuestro país reportan la sepsis de origen abdominal como la más común.⁴ Es una enfermedad costosa para el Sistema Nacional de Salud y es la primera causa de muerte en las unidades de cuidados intensivos.⁶ Se diseñaron diversos métodos para evaluar la severidad y mortalidad de la sepsis, con escalas como APACHE II, SOFA, MPM, SAPS^{7,8} y biomarcadores como reacción en cadena de la polimerasa, lactato sérico, procalcitonina, SvO₂ o TREM-1, entre otros,⁹ mismos que, desafortunadamente, no están disponibles en la mayor parte de los hospitales, por lo que es importante buscar nuevas alternativas y de bajo costo para evaluar de manera rápida esta afección, con el objetivo de hacer un diagnóstico y evaluación tempranos y oportunos y, de esta manera, instituir la mejor estrategia terapéutica y el seguimiento. Entre estas nuevas alternativas destaca el índice neutrófilos-linfocitos, también conocido como índice de Zahorec.¹⁰ El objetivo de este trabajo es evaluar si el índice neutrófilos-linfocitos es un adecuado marcador pronóstico y de gravedad en sepsis.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, observacional, correlacional, analítico, transversal, de recolección de datos de los pacientes ingresados y operados en la Clínica de Sepsis Abdominal (CASA) del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, de

julio de 2013 a julio de 2014, que ingresaron con diagnóstico de sepsis de origen abdominal y se sometieron a cirugía para corrección del foco infeccioso abdominal. Este estudio se realizó con la autorización del Comité de Ética e Investigación de la institución.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes con enfermedades crónicas susceptibles de modificar la respuesta inflamatoria-inmunitaria, neoplasias, inmunosupresión, insuficiencias orgánicas crónicas, toxicomanías, pacientes que recibieron tratamiento con quimioterapia o radioterapia, los egresados de manera voluntaria del servicio de hospitalización, sujetos con internamiento posoperatorio menor a 24 horas y pacientes sometidos a un procedimiento quirúrgico por cualquier otra causa en un periodo menor a 90 días. Los criterios de eliminación fueron: muerte por causa no diagnosticada, pérdida del expediente clínico y ausencia de células incluidas en el índice neutrófilos-linfocitos que impidieran su cálculo.

Se aplicó la escala APACHE II y el índice neutrófilos-linfocitos (división del número absoluto de neutrófilos entre el número absoluto de linfocitos) al ingreso al servicio de Urgencias y se registró el estado al egreso de hospitalización como vivo o fallecido. El puntaje APACHE II se consideró para dividir los casos en leves (menor de 14) y graves (mayor de 15).

Respecto al índice neutrófilos-linfocitos, se tomaron en cuenta cuatro grupos: *a*) riesgo bajo, pacientes con puntajes menores de 8.4; *b*) riesgo moderado, con puntajes mayores de 8.5 y hasta 17.9; *c*) riesgo severo, con puntaje mayor de 18.1 y hasta 36, y *d*) riesgo crítico, con puntaje mayor de 36.

Los datos obtenidos se concentraron en una base de datos del programa Excel para su posterior importación a un programa de manejo estadístico SPSS. La evaluación de la distribución de

las variables cuantitativas se realizó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov y prueba de variancia de Levene. El procedimiento de prueba de la hipótesis se hizo con la prueba T para la comparación de medias y el manejo estadístico de la variable dependiente índice neutrófilos-linfocitos se realizó mediante la prueba Kruskal-Wallis.

RESULTADOS

En el periodo de julio de 2013 a julio de 2014 se capturaron 194 casos de pacientes atendidos por sepsis abdominal en la Clínica de Atención Integral de Sepsis Abdominal (CASA) del Hospital General de México Eduardo Liceaga, considerados la población inicial del estudio. De éstos, 193 casos cumplieron con los criterios de inclusión al estudio. Se excluyeron 40 casos por considerarlos con enfermedades que pudieran modificar el estado inmunológico o la respuesta inflamatoria del enfermo. Se eliminaron cinco casos durante el estudio por tener resultados extremos en la cuenta celular. La muestra quedó constituida por 149 casos, de los que 72 correspondieron a individuos del sexo masculino (48%); el promedio de edad de la muestra fue de 42.4 años. En cuanto al origen de la sepsis abdominal, la apendicitis aguda fue la primera causa con 50% de los casos, seguida de la vía biliar, con 23.5%, el colon con 11.5% y el intestino delgado con 9%, el origen ginecológico con 4% y el gástrico con 2%. La mortalidad total fue de 7%.

El valor promedio de APACHE II fue de 11.07. El grupo catalogado como sepsis leve (con puntaje menor a 14) incluyó 82% de la muestra y el grave (con puntaje mayor a 15) a 18%. El valor promedio de neutrófilos absolutos fue de 12,382, de linfocitos fue de 1,340 y el valor promedio del índice neutrófilos-linfocitos fue de 13.36.

Al categorizar los casos en grupos de riesgo de acuerdo con el índice neutrófilos-linfocitos

se obtuvieron los siguientes resultados: riesgo leve (menor a 8.4) en 59 casos (40%), riesgo moderado (8.5 a 17.9) en 50 casos (33%), riesgo severo (18 a 36) en 30 casos (20%) y riesgo crítico (mayor a 36) en 10 casos (7%). Figura 1

Con base en la gravedad de la sepsis evaluada por APACHE II, se demostró que de 122 casos con riesgo leve, fallecieron cinco pacientes (4%) y de 27 casos graves, fallecieron seis pacientes (22%, p menor a 0.05). También hubo diferencia en el puntaje APACHE II, del que se obtuvo una mediana de 16 para los casos fallecidos y una mediana de 10 para los casos vivos (p menor a 0.05).

Luego se compararon los resultados obtenidos entre grupos de gravedad de APACHE II contra el riesgo predicho por el índice neutrófilos-linfocitos (de Zahorec). Se encontró que de 59 casos con riesgo leve por el índice neutrófilos-linfocitos, 52 (88%) casos se reportaron como leves por APACHE II y 7 casos (12%) como severos. De 50 casos con riesgo moderado por el índice neutrófilos-linfocitos, 43 (86%) fueron leves por APACHE II y 7 (14%) fueron severos. Mientras que de 30 casos catalogados con riesgo grave por el índice neutrófilos-linfocitos, 22

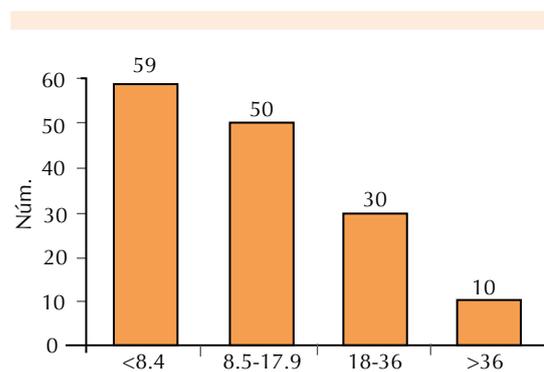


Figura 1. Puntuación del índice neutrófilos-linfocitos de acuerdo con la gravedad.



(73%) fueron leves por APACHE II y 8 (27%) fueron severos. Por último, de 10 casos catalogados por el índice neutrófilos-linfocitos como críticos, 5 (50%) fueron leves por APACHE II y 5 (50%) fueron severos (Figura 2).

En el puntaje APACHE II obtenido para cada categoría de riesgo por el índice neutrófilos-linfocitos, se obtuvo una mediana de 8 para los casos con índice neutrófilos-linfocitos leve, mediana de 11 para los casos con riesgo moderado, mediana de 11.5 para los casos con riesgo grave y para los casos críticos, mediana de 15.5 (p menor de 0.05).

En cuanto a la mortalidad relacionada con el puntaje del índice neutrófilos-linfocitos, se obtuvo una mediana de 15.5 para los casos fallecidos y una mediana de 8.5 para los pacientes vivos.

En la curva ROC que se muestra en la Figura 3 se observa un valor del área bajo la curva de 0.660. Al evaluar el nivel de corte en 9 puntos se obtuvo sensibilidad de 70%, con especificidad de 55%; mientras que al considerar el punto de corte en

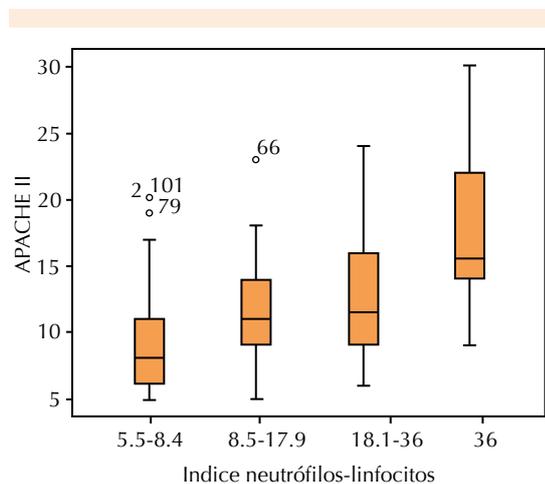
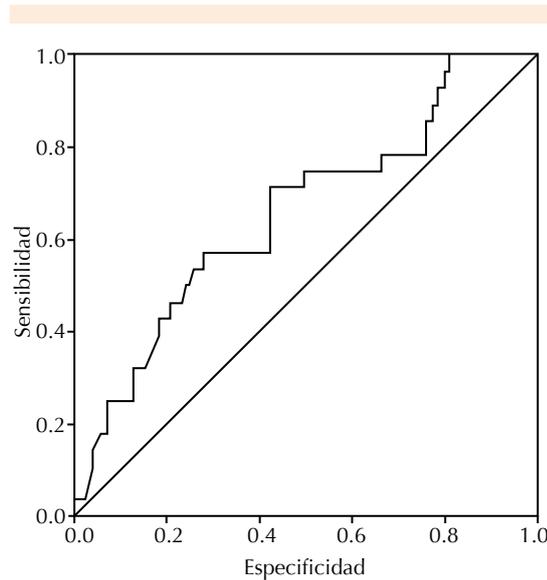


Figura 2. Puntaje de APACHE II en relación con el índice neutrófilos-linfocitos.



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates

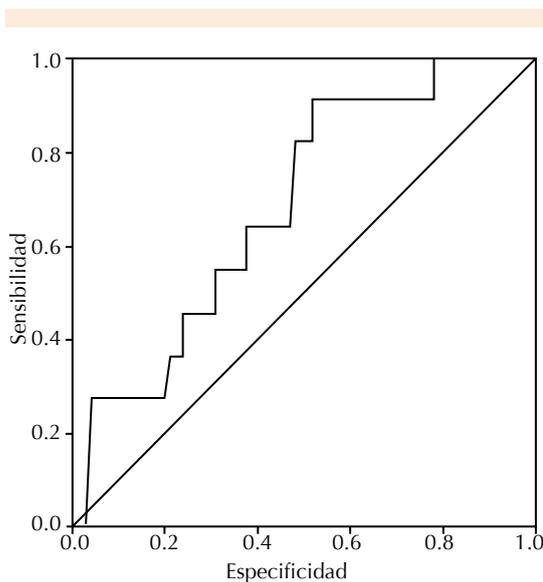
Figura 3. Curva ROC del índice neutrófilos-linfocitos para gravedad.

18 puntos, se obtuvo sensibilidad de 44%, con especificidad de 79% (p=0.009).

Se obtuvo un valor del área bajo la curva para mortalidad de 0.702 (Figura 4). Al evaluar el nivel de corte en 9 puntos se obtuvo sensibilidad de 81%, con especificidad de 53%; mientras que al considerar el nivel de corte en 18 puntos, se obtuvo sensibilidad de 45%, con especificidad de 77% (p=0.026).

DISCUSIÓN

De acuerdo con los resultados obtenidos en el estudio, en cuanto a datos demográficos se evidenció que la sepsis abdominal afecta en igual proporción a uno y otro sexo (48% hombres y 52% mujeres); el promedio de edad fue de 42.4 años, lo que mostró que es una enfermedad de adultos jóvenes en nuestro país, y el principal órgano causante del cuadro séptico fue el apéndice cecal, seguido por la vía biliar; datos



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates

Figura 4. Curva ROC del índice neutrófilos-linfocitos para mortalidad.

que se correlacionan con lo publicado en la bibliografía.¹¹⁻¹³

La mortalidad fue de 7% del total de la muestra, que incluyó casos leves y graves. Al considerar solamente los casos severos se encontró mortalidad de 22%, que es inferior a lo registrado en la bibliografía, en la que la mortalidad es de alrededor de 30%^{3,14,15} y en algunos casos se menciona que puede ser mayor de 40%.³ El valor promedio de APACHE II en la población estudiada fue de 11.07, con el punto de corte de 15 para definir la gravedad. Al analizar los datos se confirmó que existe correlación estadística entre el grado de gravedad de APACHE II y la mortalidad, por lo que se sustenta usar la escala APACHE II como patrón de referencia para evaluar la gravedad en los pacientes con sepsis abdominal, lo que evidencia que un valor mayor de 15 puntos se correlaciona con mayor probabilidad de muerte (p menor a 0.005); este dato concuerda con lo publicado en la bibliografía.¹⁶

El valor promedio del índice neutrófilos-linfocitos obtenido fue de 13.3, que está por encima del valor fisiológico que recomienda inicialmente el índice de Zahorec.

Al comparar los resultados obtenidos entre grupos de gravedad por la escala APACHE II contra el riesgo predicho por el índice neutrófilos-linfocitos, se observó una tendencia de correlación positiva y se encontró que el porcentaje de casos graves por APACHE se incrementa de acuerdo con el aumento del riesgo predicho por el índice neutrófilos-linfocitos: con riesgo leve de 12%, riesgo moderado de 14% y riesgo grave de 27%; de los casos catalogados críticos, 50% fueron severos por APACHE (p menor de 0.05). En la discriminación como prueba de gravedad y mortalidad, los valores del área bajo la curva fueron de poder medio, con una variación importante con puntos de corte de 9 y 18.

En cuanto a las limitantes del estudio, se reconocen dos muy importantes: es un estudio retrospectivo y el tamaño de la muestra. Con el fin de mejorar y profundizar en el índice neutrófilos-linfocitos como herramienta para predecir la gravedad de los pacientes con sepsis abdominal, y como alcance de nuestro estudio, es pertinente realizar un estudio longitudinal prospectivo, diseñado con el propósito de validar la prueba, así como, en lo posible, tratar de aumentar el tamaño de la muestra, con el fin de que los datos estadísticos que se obtengan sean de mayor poder para su consecuente aplicación en la práctica médica.

CONCLUSIÓN

Uno de los objetivos del estudio fue proponer un punto de corte del índice neutrófilos-linfocitos para el estudio de pacientes con sepsis de origen abdominal, por lo que después de evaluar el ejercicio estadístico con la curva ROC, se sugiere que el mejor punto de corte es de 18 puntos del



índice neutrófilos-linfocitos para evaluar a los pacientes con sepsis abdominal. Con base en los resultados de nuestro estudio, concluimos que el índice neutrófilos-linfocitos es un mal predictor de gravedad y mortalidad en sepsis. Asimismo, se requieren más estudios en los que se incluya una muestra mayor para confirmar o descartar estos resultados.

REFERENCIAS

- Dellinger RP, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41:580-637.
- Ortiz Leyba C, Garnacho Montero J. Conocimientos actuales en la fisiopatología de la sepsis. *Med Intensiva* 2005;29:135-141.
- Aziz M, Jacob A, Yang WL, Matsuda A, Wang P. Current trends in inflammatory and immunomodulatory mediators in sepsis. *J Leukoc Biol* 2013;93:329-342.
- Carrillo-Esper R, Carrillo-Cordova JR, Carrillo-Cordova L. Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de Terapia Intensiva mexicanas. *Cir Cir* 2009;77:301-308.
- Mikkelsen ME, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 2009;37:1670-1677.
- Rangel FS. Epidemiología de la sepsis bacteriana. *Enf Infecc Microbiol* 1999;19:173-180.
- Vincent JL, Moreno R. Clinical review: scoring systems in the critically ill. *Critical Care* 2010;14:207.
- Mata Vicente JF. Escalas pronósticas en la Unidad de Terapia Intensiva. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2012;26:234-241.
- Samraj RS, Zingarelli B, Wong HR. Role of biomarkers in sepsis care. *Shock* 2013;40:358-365.
- Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts—rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102:5-14.
- Chávez Pérez JP. Sepsis abdominal. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2002;16:124-135.
- Rodea RH. Guía clínica para la atención del paciente con sepsis abdominal en el servicio de Cirugía General, Hospital General de México. Documento interno, 2002.
- Pulido CA. Tratamiento médico en sepsis abdominal. *Cir Gen* 2011;33:23-24.
- Sartelli, et al. Current concept of abdominal sepsis: WSES position paper. *World J Emerg Surg* 2014;9:22.
- Hecker A, Uhle F, Schwandner T, Padberg W, Weigand MA. Diagnostics, therapy and outcome prediction in abdominal sepsis: current standards and future perspectives. *Langenbecks Arch Surg* 2014;399:11-22.
- Giamarellos-Bourboulis EJ, Norrby-Teglund A, Mylona V, et al. Risk assessment in sepsis: a new prognostication rule by APACHE II score and serum soluble urokinase plasminogen activator receptor. *Crit Care* 2012;16:149.