



**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



**ÍNDICE DE INMUNIDAD-INFLAMACIÓN SISTÉMICA COMO**  
**PREDICTOR DE SEPSIS**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO**

**AUTOR: EDWIN DANIEL HUAMAN CARRASCO**

**ASESOR: Dr. WALTER LLIQUE DÍAZ**

**TRUJILLO - PERÚ**

**2019**

## INDICE

### CONTENIDO

	<b>Pág.</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>7</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>8</b>
<b>INTRODUCCION.....</b>	<b>9</b>
<b>MATERIAL Y METODO.....</b>	<b>12</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>20</b>
<b>DISCUSION.....</b>	<b>25</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>28</b>
<b>RECOMENDACIONES.....</b>	<b>27</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....</b>	<b>30</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>35</b>

## MIEMBROS DEL JURADO

.....

### Presidente

**Dra. Balbina Vereau Gutiérrez**

.....

### Secretario

**Dr. Gustavo Vásquez Tirado**

.....

### Vocal

**Dr. Manuel Chávez Rimarachín**

## DEDICATORIA

*Dedicado a Lilian, mi madre, ejemplo y fuerza de mi vida.*

## **AGRADECIMIENTO**

*A mi madre, Lilian, por todo el amor y paciencia. A mis abuelos Leoncio y Alicia por su infinito cariño. A Edwin y Antonieta, por contagiarme su manera de ver la vida. A Martha y Mario, por enseñarme a ser fuerte y no rendirme. A William y Marieta, por motivarme y apoyarme a ser mejor cada día. A Haydee, por enseñarme que la familia es primero.*

*A Mario, Fiorela, Adilson, Mildred, Carito y Cristina. Por las risas, los llantos y todo el tiempo juntos.*

*A mi asesor de tesis, Dr. Walter Llique Díaz, por su tiempo, paciencia y enseñanzas, sin usted esto no sería posible.*

*A todas las personas que formaron parte de estos 7 años.*

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar si el índice de inmunidad inflamación sistémica tiene valor predictor de sepsis.

**Material y métodos:** Se llevó a cabo un estudio de pruebas diagnósticas en el que se incluyeron a 198 pacientes adultos con sospecha de sepsis, según criterios de selección los cuales se dividieron en 2 grupos: Con sepsis y sin sepsis. Se calculó la curva ROC y el índice de Youden para encontrar el mejor punto de corte de Índice de Inmunidad-Inflamación sistémica para diagnóstico de sepsis, a partir de lo anterior se calculó la sensibilidad, especificidad, el valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

**Resultados:** La sensibilidad y especificidad del índice de inmunidad inflamación sistémica como predictor de sepsis fue de 61% y 84% respectivamente. El valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de inmunidad inflamación sistémica como predictor de sepsis fue de 53% y 88%, respectivamente. La exactitud pronóstica del índice de inmunidad inflamación sistémica como predictor de sepsis fue de 70% correspondiendo a una exactitud intermedia. No se apreciaron diferencias significativas respecto a las variables edad, género, diabetes mellitus, hipertensión arterial ni cardiopatía isquémica entre los pacientes con o sin sepsis.

**Conclusión:** El índice de inmunidad inflamación sistémica tiene valor predictor de sepsis.

**Palabras clave:** *Índice de inmunidad inflamación sistémica, valor predictor, sepsis.*

## ABSTRACT

**Objective:** To determine if the immunity index systemic inflammation has a predictive value of sepsis.

**Material and methods:** A study of diagnostic tests was carried out in which 198 adult patients with suspected sepsis were included, according to selection criteria which were divided into 2 groups: with sepsis and without sepsis; the ROC curve and the Youden index were calculated to find the best cutoff point for the diagnosis of sepsis. Based on the above, sensitivity, specificity, positive and negative predictive value was calculated.

**Results:** The sensitivity and specificity of the immunity index systemic inflammation as a predictor of sepsis was 61% and 84% respectively. The positive predictive value and negative predictive value of immunity systemic inflammation as a predictor of sepsis was 53% and 88% respectively. The prognostic accuracy of the systemic inflammation immunity index as a predictor of sepsis was 73%, corresponding to an intermediate accuracy. No significant differences were observed regarding the variables age, gender, diabetes mellitus, hypertension or ischemic heart disease among patients with or without sepsis.

**Conclusion:** The immunity index systemic inflammation has a predictive value of sepsis.

**Key words:** *Immunity index systemic inflammation, predictor value, sepsis.*

## **I. INTRODUCCIÓN**

### **1.1 Marco Teórico**

La sepsis se define como una respuesta exagerada del huésped a la infección lo que conlleva a disfunción orgánica que amenaza la vida (1). Esta entidad es una de las principales causas de muerte en el mundo (2), y la primera debido a infecciones (1), errar y/o tardar en su diagnóstico es causa de aumento en las tasas de mortalidad (3). Esto ha motivado la investigación para mejorar su diagnóstico y efectivizar el tratamiento temprano (2,4), lo cual, si bien ha logrado disminuir significativamente las tasas de mortalidad, esta sigue siendo alta variando desde 29 al 38% en distintas series (5).

Luego de diagnosticar la sepsis, e incluso habiendo iniciado el tratamiento, no es fácil poder estimar el pronóstico del paciente. Varios biomarcadores dentro del hemograma se estudian para diagnosticar y predecir el pronóstico de la sepsis, pero presentan limitaciones (6, 7). De hecho, la procalcitonina ha sido ampliamente estudiada en el pronóstico del paciente séptico, y su uso es de gran relevancia (8), sin embargo, su costo es elevado y localmente son escasos los laboratorios que pueden detectarla.

En la guía más actual conocida como Sepsis-3 se incluye al sistema SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) como parte del diagnóstico y predictor de mortalidad en los pacientes afectados, la cual reúne datos sobre diversos sistemas (respiratorio, hematológico, hepático, nervioso y renal)(9), sin embargo como vemos puede resultar tedioso pues conlleva varios criterios que implican diferentes estudios de laboratorio (creatinina, perfil hepático, análisis de gases, entre otros), de aquí se desprende la idea de buscar nuevos factores o marcadores que puedan obtenerse de manera rápida y sencilla.

La relación de neutrófilos a linfocitos (RNL) es un biomarcador accesible que puede calcularse solo mediante un simple hemograma completo. Se ha probado con buenos resultados como un predictor de mortalidad en pacientes oncológicos (10), con hemorragia cerebral (11), y otras afecciones cardiovasculares (12, 13), desafortunadamente, los estudios con respecto al pronóstico del paciente séptico son limitados e informan resultados contradictorios. Liu X, et al (2016), estudiaron la relación de RNL y la mortalidad a los 28 días en pacientes con sepsis, de los 333 pacientes incluidos, 80 fallecieron en el periodo establecido y la RNL fue significativamente alta en esos pacientes (14).

Por su parte Riché et al, analizaron los valores de RNL de pacientes con shock séptico antes y después del quinto día del ingreso, encontrando valores más altos en pacientes que fallecieron luego de 5 días (5). En contraste, Saliccioli J, et al en el año 2015, luego de realizar un seguimiento de 28 días a 5056 pacientes que ingresaron a UCI, determinó que la mortalidad aumentaba cuando la RNL era mayor de 4.99 al ingreso, sin embargo en los pacientes con sepsis este cociente no tuvo significancia como predictor de mortalidad, concluyendo que el RNL sirve para predecir mortalidad en pacientes críticos, pero no en aquellos con sepsis (15).

Otro marcador utilizado es la razón plaquetas/linfocitos (RPL), marcador ampliamente utilizado, que puede predecir estados inflamatorios crónicos como tumores malignos y agudos como eventos trombóticos, se ha mostrado su asociación significativa con las enfermedades cardiovasculares, y en mortalidad de pacientes con cáncer(16, 17), sobre la sepsis, Biyikli E, et al en el año 2018, realizaron un estudio que prueba la utilidad de la RPL como predictor de mortalidad por sepsis y shock séptico, para lo cual incluyeron a 131 pacientes, en donde luego de comparar la RPL, se obtuvo que este marcador fue significativamente superior en las personas que fallecieron

( $p < 0.001$ )(18), lo cual pone de manifiesto su papel dentro de la inflamación aguda, tal y como se presenta durante el proceso séptico.

Un nuevo y sencillo marcador está siendo estudiado, se trata del índice de inmunidad-inflamación sistémica (IIIS), que combina las 3 líneas celulares antes mencionadas, y que partió de la unión del RNL y RPL, y ya ha obtenido mejores resultados que sus predecesores en el pronóstico de mortalidad en pacientes oncológicos (19, 20), pues teóricamente muestra con mayor exactitud el desequilibrio inmuno/inflamatorio (21).

Actualmente solo un estudio ha relacionado el IIIS con la sepsis, Lagunas M, et al (México, 2017), realizaron un análisis retrospectivo sobre la base de datos de 242 pacientes (128 con sepsis y 114 sin ese diagnóstico), los cuales eran homogéneos en cuanto sexo, edad y comorbilidades. El grupo de casos presentaron un IIIS significativamente más alto que en los controles sin sepsis (4444 vs 3013x109, respectivamente), mostrando además correlación significativa entre el IIIS y sepsis ( $r_{bp} = 0.15$ ,  $p = 0.05$ ) (22).

Ustundag Y. Et al (Turquía, 2018); llevaron a cabo un estudio para precisar la utilidad del índice de inmunidad-inflamación sistémica para identificar inflamación subclínica en pacientes según valores de proteína C reactiva. Se incluyeron a 179 pacientes mayores de 45 años; encontrando que los valores del índice de inmunidad inflamación sistémica según el grado de elevación de proteína c reactiva fueron de 431 [interquartile range {IQR}: 326] vs 535 [IQR: 291];  $p = 0.049$ ; siendo mayores en el grupo con valores de proteína C reactiva más elevados ( $p < 0.05$ )(23).

## 1.2 Justificación

Como podemos observar la sepsis representa una patología que pone en alto riesgo la vida del paciente afectado, sumado a su aún en estudio fisiopatología y variedad de definiciones a lo largo de los años, por lo tanto es necesaria la búsqueda de pruebas diagnósticas que apoyen al diagnóstico oportuno o puedan predecir de forma clara que pacientes se encuentran en mayor peligro de morir, en este punto el índice de inmunidad-inflamación sistémica se propone como una relación de mayor potencial pronóstico que sus antecesores (índice plaqueta linfocito e índice neutrófilo linfocito). Actualmente existe solo un estudio que relacionen la aparición de sepsis y este índice, por lo que se plantea la siguiente pregunta de investigación ¿el índice de inmunidad-inflamación sistémica es predictor de sepsis?, que, de tener un resultado positivo, puede ser de gran ayuda en la selección de los pacientes con mayor riesgo de fallecimiento, lo que optimizará el manejo oportuno y la posibilidad de salvar una mayor cantidad de vidas.

## 1.3 Enunciado del problema

¿El índice de inmunidad-inflamación sistémica tiene valor predictor de sepsis?

## 1.4 Hipótesis

**Nula (Ho):** El índice de inmunidad-inflamación sistémica no tiene valor predictor en sepsis.

**Alternativa (Ha):** El índice de inmunidad-inflamación sistémica tiene valor predictor en sepsis

## 1.5 Objetivos

### Objetivo general

- Determinar si el índice de inmunidad inflamación sistémica tiene valor predictor en sepsis.

### Objetivos específicos

- Identificar el mejor punto de corte del índice de inmunidad inflamación sistémica como predictor de sepsis.
- Calcular la sensibilidad y especificidad del índice de inmunidad inflamación sistémica como predictor de sepsis.
- Calcular el valor predictivo positivo y negativo del índice de inmunidad inflamación sistémica como predictor de sepsis.
- Evidenciar la exactitud pronostica del índice de inmunidad inflamación sistémica como predictor de sepsis.

## II. MATERIAL Y METODO:

### 2.1 Población, muestra y muestreo:

- **Población objetivo:** Pacientes que ingresan a hospitalización en el Hospital Regional Docente de Trujillo en el año 2018.
- **Población accesible:** Pacientes atendidos en hospitalización del Hospital Regional Docente de Trujillo en el año 2018, que cumplieron los siguientes criterios de selección.

## 2.2 Criterios de selección

- **Criterios de Inclusión:**

- ✓ Pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, ingresados a hospitalización, con presunto o confirmado foco infeccioso foco respiratorio, abdominal urinario, piel y partes blandas, y que cuente con hemograma completo.

- **Criterios de exclusión:**

- ✓ Pacientes mayores de 80 años, embarazadas, con enfermedad neoplásica confirmada, con enfermedad renal crónica en hemodiálisis, con enfermedades reumatológicas, hepatopatía crónica, infección por virus de inmunodeficiencia humana y enfermedad hematológica (aplasia medular, mielodisplasia y enfermedades mielo-proliferativas).

## 2.3 Muestra y muestreo

- **UNIDAD DE ANÁLISIS**

Estuvo constituido por cada paciente atendido en hospitalización del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el año 2018 y que cumplieron con los criterios de selección.

- **UNIDAD DE MUESTREO**

Estuvo constituido por la historia clínica de cada paciente atendido en hospitalización del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el año 2018 y que cumplieron con los criterios de selección.

- **TAMAÑO MUESTRAL**

Tamaño de muestra: Obuchowski (1998)]

Especificidad:

Tamaños de muestra:

$$n_{NE} \text{ y } n_E = \frac{n_{NE}}{\phi}, \text{ si se conoce a priori la condición de enfermo}$$

$$n = \frac{n_{NE}}{1 - P}, \text{ si no se conoce a priori la condición de enfermo}$$

$$n_{NE} = \left( \frac{z_{1-\alpha/2}}{e} \right)^2 \theta_E (1 - \theta_E) \text{ (Fórmula para una proporción, población infinita)}$$

Donde:

- $\theta_E$  es la especificidad esperada,
- $e$  es la precisión absoluta de un intervalo de confianza para  $\theta_E$ .
- $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$  (Nivel de confianza del 95%)

Cálculo: Uso del programa EPIDAT 4.2 (Según referencia 1, 22)

**Datos:**

Especificidad esperada:	45,000%
Prevalencia de la enfermedad:	2,000%
Nivel de confianza:	95,0%

**Resultados:**

Precisión (%)	Tamaño de la muestra
7,000	198

**2.4 Diseño de estudio:** observacional, analítico, de pruebas diagnósticas.



SEPSIS (CRITERIOS SOFA)			
		+	-
IIIS	+	a	b
	-	c	d

**Sensibilidad:**  $a/a+c$

**Especificidad:**  $d/b+d$

**VPP:**  $a/a+b$

**VPN:**  $d/c+d$

**IIIS:** Índice de Inmunidad-Inflamación Sistémica

## 2.5 Definición operacional de variables

Variable	Definición operacional	Tipo y Escala	Indicador
<b>VARIABLE DEPENDIENTE</b>			
<b>SEPSIS basado en criterios de SEPSIS - 3</b>	Puntaje mayor a dos en escala SOFA. Puntaje mayor a dos en escala quick SOFA.	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SI</li> <li>• NO</li> </ul>
<b>VARIABLE INDEPENDIENTE</b>			
<b>Índice de inmunidad-inflamación sistémica (IIS)</b>	Obtenido del hemograma de ingreso, calculado según: $IIS = (P \times N) / L$ , donde P, N y L, son plaquetas, neutrófilos y linfocitos, respectivamente	Cuantitativa Continua	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VALOR DE IIS</li> </ul>
<b>COVARIABLES</b>			
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la recolección de los datos y registrada en la historia clínica.	Cuantitativa Discreta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Años</li> </ul>
<b>Sexo</b>	Género del paciente, consignado en la historia clínica.	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hombre</li> <li>• Mujer</li> </ul>
<b>Diabetes Mellitus tipo 2</b>	Diagnóstico médico de Diabetes Mellitus tipo 2, consignado en la historia clínica.	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SI</li> <li>• NO</li> </ul>
<b>Hipertensión arterial</b>	Diagnóstico de Hipertensión Arterial, consignado en la historia clínica	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SI</li> <li>• NO</li> </ul>
<b>Cardiopatía isquémica</b>	Diagnóstico Infarto Agudo de Miocardio o síndrome coronario	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SI</li> <li>• NO</li> </ul>

	agudo consignado en la historia clínica.		
--	--	--	--

## 2.6 Procedimientos y técnicas

La ejecución de la investigación se desarrolló entre los meses de Marzo, Abril y Mayo del 2018, posterior a la entrega de la resolución de proyecto de tesis. Ingresaron al presente estudio pacientes que cumplieron con los criterios de selección. Para la recolección de datos se procedió de la siguiente manera:

1. Se solicitó autorización al Director del Hospital Regional Docente de Trujillo, el mismo que nos autorizó el acceso a la base de datos que maneja el servicio de estadística, así como al archivo de historias clínicas.
2. Posterior a ello, el personal del área de estadística, usando la base de datos, nos brindó el número de registro de las historias clínicas de los pacientes que cumplían con el diagnóstico de sepsis y/o infección a foco respiratorio, urinario, abdominal, piel y partes blandas hospitalizados durante el año 2018.
3. Se seleccionaron historias clínicas aleatoriamente, viendo que los pacientes cumplieran con los criterios de selección.
4. Se tomaron los datos de cada historia clínica, se llenaron las fichas de recolección de datos (ANEXO1) y se almacenaron, en forma de base de datos, en una hoja de cálculo de Excel, respetándose los principios universales de ética en la investigación médica.
5. Se calculó el IIS en la misma hoja de cálculo de Excel.

## 2.7 Técnicas e Instrumentos de Recolección de Datos

Los datos obtenidos fueron procesados en una hoja de estadística “Statistical Package for Social Sciences” (SPSS) versión 25.0 y se procedió a realizar el análisis estadístico de los datos.

## **2.5 Plan de análisis y datos**

En el análisis estadístico se usó el estadístico Chi Cuadrado para las variables cualitativas, y la prueba T de Student para variables cuantitativas, para la significancia estadística se aplicó el valor p menor al 5% ( $p < 0,05$ ). Se graficó la curva ROC y a través del Índice de Youden se encontró el mejor punto de corte del IIS para predecir sepsis. Además, se calculó de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y exactitud diagnóstica del IIS.

## **2.6 Aspectos éticos**

Se solicitaron los permisos necesarios a las autoridades competentes de la Universidad y al Hospital Regional Docente de Trujillo, además se solicitó consentimiento informado de cada paciente respetando los principios 11 y 13 de la declaración de Helsinki (26), por su derecho de autonomía al respecto de participar o no del estudio, así mismo se tuvo en cuenta el artículo 25 de la ley general de salud que establece que toda información relativa al acto médico tiene carácter reservado (27) y los artículos 42 a 48 del código de ética y deontología del Colegio Médico del Perú (28).

#### **IV.- RESULTADOS:**

En el presente estudio se seleccionó 198 historias clínicas de pacientes infectados o potencialmente infectados que fueron hospitalizados en el Hospital Regional Docente de Trujillo durante el año 2018. De los cuales 46 pacientes (23.23%), presentó criterios de sepsis y 153 pacientes (76,76%) no cumplió criterios para sepsis. Del grupo que cumplió criterios de sepsis la condición de alta fue 39.13% pacientes fallecidos y 60.87% de sobrevivientes. En cuanto al foco infeccioso encontrado en los pacientes con sepsis fue respiratorio 34.78%, urinario 30.43%, abdominal 21.73% y piel y partes blandas 10.86%.

En la Tabla N° 1 se compara información general de los pacientes, que podrían considerarse como variables intervinientes en tal sentido comparan las variables edad, genero, Diabetes mellitus tipo 2, Hipertensión arterial y Cardiopatía isquémica coronaria; sin verificar diferencias significativas respecto a estas características entre los pacientes de uno u otro grupo de estudio para la mayoría de estas condiciones.

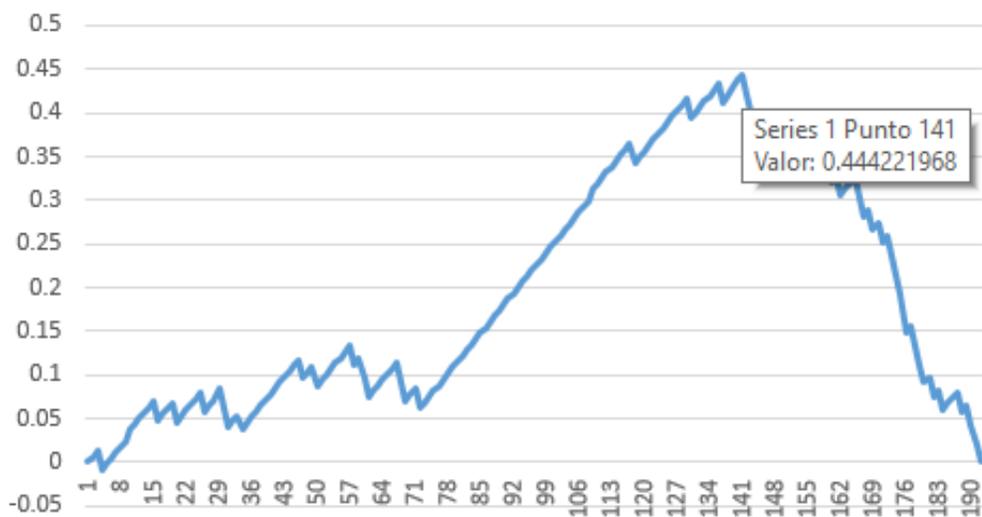
En la Tabla 2 y 3, se verifica el perfil de valores alcanzados por el índice de inmunidad inflamación sistémica, en relación al desenlace de interés; tomando en cuenta el mejor punto de corte registrado mediante curva ROC e Índice de Youden, el cual correspondió a un valor de 3623 para un valor de sensibilidad 0.609 y 1-especificidad 0.164; encontrando que para este corte los valores de la sensibilidad y especificidad fueron de 61% y 84%; así como, el valor predictivo positivo y negativo fueron de 53% y 88%, respectivamente.

**Tabla N° 01. Características de los pacientes incluidos en el estudio en el Hospital Regional Docente de Trujillo durante el año 2018:**

<b>Variables intervinientes</b>	<b>Sepsis (n=46)</b>	<b>No sepsis (n=152)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Edad:</b>			
<b>Promedio</b>	58.6 +/- 5,11	57.6 ± 2,65	0.709
<b>Género:</b>			
• <b>Masculino</b>	21 (45%)	73 (48%)	0.778
• <b>Femenino</b>	25 (55%)	79 (52%)	
<b>Hipertensión arterial:</b>			
• <b>Si</b>	6 (13%)	39 (26%)	0.074
• <b>No</b>	40 (87%)	113 (74%)	
<b>Diabetes mellitus:</b>			
• <b>Si</b>	11 (24%)	44 (29%)	0.504
• <b>No</b>	35 (76%)	108 (71%)	
<b>Cardiopatía isquémica:</b>			
• <b>Si</b>	3(13%)	4 (10%)	0.211
• <b>No</b>	43 (87%)	148 (90%)	

**FUENTE: Hospital Regional Docente de Trujillo –Fichas de recolección: 2018.**

**Tabla N°2: Calculo de Índice de Youden para encontrar punto de corte óptimo de mayor sensibilidad y especificidad de la prueba.**



<b>Coordenadas de la curva</b>			
Variables de resultado de prueba:			
<b>Positivo si es mayor o igual que<sup>a</sup></b>	<b>Sensibilidad</b>	<b>1 - Especificidad</b>	<b>INDICE DE YODEN</b>
3540.0000000000000000	0.609	0.178	0.431064073
3579.857142857140000	0.609	0.171	0.437643021
<b>3632.857142857140000</b>	<b>0.609</b>	<b>0.164</b>	<b>0.444221968</b>
3682.928571428570000	0.587	0.164	0.422482838
3724.928571428570000	0.565	0.164	0.400743707

**PUNTO DE CORTE ÓPTIMO ENCONTRADO: 3632,85**

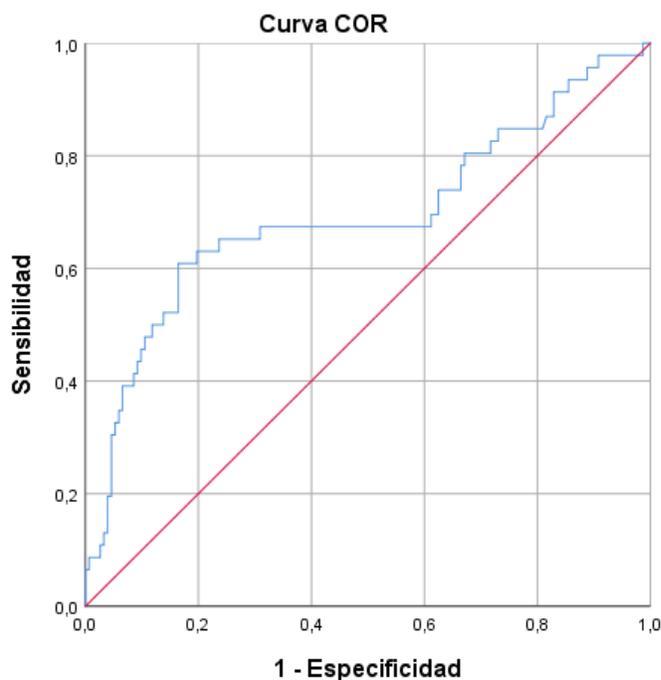
**Tabla N° 3: Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del índice de inmunidad inflamación sistémica como predictor de sepsis en el Hospital Regional Docente de Trujillo en el año 2018:**

Índice de inmunidad inflamación sistémica	Sepsis		Total
	Si	No	
>3632	28 (61%)	25 (16%)	<b>53</b>
<=3632	18 (39%)	127 (84%)	<b>145</b>
<b>Total</b>	<b>46 (100%)</b>	<b>152 (100%)</b>	<b>198</b>

**FUENTE: Hospital Regional Docente Trujillo –Fichas de recolección: 2018.**

- Sensibilidad: 61% (IC 95% 56% - 67%)
- Especificidad: 84% (IC 95% 79% - 90%)
- Valor predictivo positivo: 53% ( IC 95% 49% - 58%)
- Valor predictivo negativo: 88% (IC 95% 82% - 94%)
- Chi cuadrado: 34.8
- $p < 0.05$  ( $p = 0.001$ )

**Gráfico N° 1: Exactitud pronóstica del índice de inmunidad inflamación sistémica como predictor de sepsis en el Hospital Regional Docente de Trujillo en el año 2018:**



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

**FUENTE: Hospital Regional Docente Trujillo –Fichas de recolección: 2018.**

El área bajo la curva del índice de inmunidad inflamación sistémica en la predicción de sepsis en pacientes adultos alcanza el valor de 0.70; que corresponde a una exactitud pronóstica de 70%; correspondiente a una exactitud de grado intermedio; que resulta aceptable para un índice pronóstico.

## V.- DISCUSIÓN:

El diagnóstico de la sepsis es un tema importante y controvertido dada su alta mortalidad y fisiopatología aún no comprendida en su totalidad. Actualmente, el tercer consenso internacional de sepsis, en el año 2016 dejó de lado el SIRS para basarse en los criterios SOFA y q SOFA, así como también deshecho el término sepsis severa (1). Varios biomarcadores dentro del hemograma como el Neutrófilo - Linfocito y el Plaqueta – Linfocito, se estudian para diagnosticar y predecir el pronóstico de la sepsis, pero presentan limitaciones, esto sumado al cuestionamiento que han tenido el uso del SOFA Y quickSOFA en algunos estudios estos últimos años (6, 7, 23, 24). La tendencia actual, está basada en un diagnóstico rápido y tratamiento precoz, basado en el uso rápido y óptimo de antibióticos y mantenimiento de la PAM, por lo que, básicamente el manejo de la sepsis es el mismo en todos los casos. Un nuevo y sencillo marcador está siendo estudiado, se trata del índice de inmunidad-inflamación sistémica (IIS), que combina las 3 líneas celulares antes mencionadas, y que partió de la unión del RNL y RPL, y ya ha obtenido mejores resultados que sus predecesores en el pronóstico de mortalidad en pacientes oncológicos (19, 20), pues teóricamente al aumentar una variable a la ecuación, muestra con mayor exactitud el desequilibrio inmuno/inflamatorio (21).

En la revisión bibliográfica previa no se encontró estudios de pruebas diagnósticas que utilicen el IIS para predecir sepsis. Los marcadores predecesores al IIS han sido estudiados principalmente para su uso en predicción de pronóstico y mortalidad, de estos, el único que ha sido estudiado, con los nuevos criterios de sepsis, y en una población considerable es el Índice Neutrófilo-Linfocito, encontrándose datos alentadores encontrándose una alta sensibilidad 95.1% (93.3–96.9), baja especificidad 11.7% (9.7–13.7), valor predictivo positivo 37.5% (35.0–40.0) y valor predictivo negativo 81.1% (74.7–

87.5), lamentablemente el estudio se realizó en Suecia, por lo que no hay homogeneidad en las poblaciones (23).

En la Tabla N° 1 se compara información general de los pacientes, que podrían considerarse como variables intervinientes en tal sentido comparan las variables edad, género, Diabetes mellitus tipo 2, Hipertensión arterial y cardiopatía isquémica coronaria; sin verificar diferencias significativas respecto a estas características entre los pacientes de uno u otro grupo de estudio para la mayoría de estas condiciones; estos hallazgos son coincidentes con lo descrito por Lagunas M, et al en México, en el 2017 (22) y Ustundag Y. et al en Turquía en el 2018 (26); quienes tampoco registran diferencia significativa respecto a las variables Diabetes mellitus ni Hipertensión arterial entre los pacientes adultos con o sin sepsis.

En cuanto a los trabajos previos observados se puede considerar al estudio de Lagunas M, et al en México, en el 2017 quienes realizaron un análisis retrospectivo sobre la base de datos de 242 pacientes (128 con sepsis y 114 sin ese diagnóstico), los cuales eran homogéneos en cuanto sexo, edad y comorbilidades, el grupo de casos presentaron un IIS significativamente más alto que en los controles sin sepsis (4444 vs 3013x10<sup>9</sup>, respectivamente), mostrando además correlación significativa entre el mayor puntaje de IIS y el riesgo de sepsis (rbp= 0.15, p=0.05)(22); en este caso el referente en mención se desarrolla en una población de características étnicas y sociodemográficas similares a la nuestra, con un tamaño muestral muy similar al empleado en nuestra investigación, es posible reconocer al igual que en nuestros hallazgos la utilidad del índice de inmunidad-inflamación sistémica y en particular la cercanía entre el mejor de punto de corte y los promedios obtenidos por este marcador en los grupo de estudio de la referencia con o sin sepsis.

Reconocemos también las tendencias descritas por Ustundag Y. et al en Turquía en el 2018 quienes llevaron a cabo un estudio para precisar la utilidad del índice de inmunidad inflamación sistémica para identificar inflamación subclínica en pacientes según valores de proteína c reactiva; se incluyeron a 179 pacientes mayores de 45 años; encontrando que los valores del índice de inmunidad inflamación sistémica según el grado de elevación de proteína c reactiva fueron de 431 [interquartile range {IQR}: 326] vs 535 [IQR: 291];  $p=0.049$ ); siendo mayores en el grupo con valores de proteína c reactiva más elevados ( $p<0.05$ )(26); en este caso el estudio de la referencia se lleva a cabo en una población con características disimiles a la nuestra al tratarse de una etnia oriental, si bien el tamaño muestral es concordante con el nuestro, es una de las pocas series en donde evalúan la capacidad predictora del índice en un contexto que no sea el oncológico; el desenlace evaluado en este caso fue inflamación subclínica que es una condición de menor envergadura en términos de severidad que la sepsis; por este motivo es que vemos que los promedio del índice son inferiores al mejor punto de corte encontrado en nuestra serie.

El fin de este estudio es aportar otro posible biomarcador para la predicción temprana de sepsis, dado que, en la actualidad, hay estudios en donde combinando el resultado de varios marcadores, estos, se convierten en una herramienta más fina de diagnóstico, que, probablemente, en el futuro, se usen a través de software para procesar los datos.

En cuanto a las limitaciones del estudio, hay temas que merecen consideración. La sepsis bacteriana en adultos no tiene un gold standart, los criterios para su diagnóstico, está basado en criterios clínicos que predicen mortalidad. En algunos estudios se utiliza pacientes con bacteriemia comprobada en hemocultivo, pero esa es una limitación del medio en el que se hizo el trabajo, ya que es una prueba muy infrecuente en estos pacientes.

## VI. CONCLUSIONES

1. El mejor punto de corte del índice de inmunidad inflamación sistémica como predictor de sepsis fue de 3632.
2. La sensibilidad y especificidad del índice de inmunidad inflamación sistémica como predictor de sepsis fue de 61% y 84% respectivamente.
3. El valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de inmunidad inflamación sistémica como predictor de sepsis fue de 53% y 88% respectivamente.
4. La exactitud pronóstica del índice de inmunidad inflamación sistémica como predictor de sepsis fue de 70% correspondiendo a una exactitud intermedia.
5. No se apreciaron diferencias significativas respecto a las variables edad, género, Diabetes mellitus, Hipertensión arterial ni Cardiopatía isquémica entre los pacientes con o sin sepsis.

## **VII. RECOMENDACIONES**

1.- Las tendencias encontradas debieran ser reconocidas para sustentar el empleo del índice en estudio en la valoración rutinaria de pacientes con sospecha de sepsis.

2.- Es necesario llevar a cabo nuevos estudios con la finalidad de corroborar nuestros hallazgos tomando en cuenta un contexto poblacional más numeroso para de este modo poder extrapolar nuestros hallazgos al ámbito regional.

3.- Es conveniente hacer efectivo el análisis de nuevas escalas, índices y sistemas pronostico a fin de enriquecer el arsenal de medios diagnósticos disponibles actualmente para la detección precoz de sepsis en pacientes con el perfil clínico de riesgo.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Singer M, Deutschman C, Warren Seymour C, Shankar-Hari M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801-810.
2. Alvaro A, Jiménez M, Micheloud D, Sánchez A, Heredia M, Tamayo Et al. Epidemiological trends of sepsis in the twenty-first century (2000–2013): an analysis of incidence, mortality, and associated costs in Spain. *Popul Health Metr.* 2018; 16(1): 4.
3. Clifford K, Dy-Boarman E, Haase K, Maxvill K, Pass S, Alvarez C. Challenges with Diagnosing and Managing Sepsis in Older Adults. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016; 14(2): 231-41.
4. Hwang SY, Shin TG, Jo IJ, Jeon K, Suh GY, Lee TR et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in critically-ill septic patients. *Am J Emerg Med.* 2017; 35: 234-239.
5. Riché F, Gayat E, Barthélémy R, Le Dorze M, Matéo J, Payen D. Reversal of neutrophil-to-lymphocyte count ratio in early versus late death from septic shock. *Crit Care.* 2015; 19: 439.
6. Vincent JL, Beumier M. Diagnostic and prognostic markers in sepsis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013; 11: 265-75.
7. Sandquist M, Wong HR. Biomarkers of sepsis and their potential value in diagnosis, prognosis and treatment. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014; 10: 1349-56.

8. Hu C, Zhou Y, Liu C1, Kang Y. Pentraxin-3, procalcitonin and lactate as prognostic markers in patients with sepsis and septic shock. *Oncotarget*. 2017; 9(4): 5125-36.
9. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna T. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:762-74.
10. Yodying H, Matsuda A, Miyashita M, Matsumoto S, Sakurazawa N, Yamada M, Uchida E Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Oncologic Outcomes of Esophageal Cancer: A Systematic Review and Metaanalysis. *Ann Surg Oncol*. 2016; 23: 646-54.
11. Giede A, Bobinger T, Gerner S, Sembill J, Sprügel M, Beuscher V, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is an Independent Predictor for In-Hospital Mortality in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2017; 44(1-2): 26-34.
12. Park JJ, Jang HJ, Oh IY, Yoon CH, Suh JW, Cho YS, Youn TJ, Cho GY, Chae IH, Choi DJ. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients presenting with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2013; 111: 636-42.
13. Benites-Zapata VA, Hernandez AV, Nagarajan V, Cauthen CA, Starling RC, Tang WH. Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio in risk stratification of patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol*. 2015; 115: 57-61.
14. Liu X, Shen Y, Wang H, Ge Q, Fei A, Pan S. Prognostic significance of Neutrophil-to- Lymphocyte Ratio in Patients with Sepsis: A Prospective Observational Study. *Mediators Inflamm*. 2016; 2016: 8191254.

15. Saliccioli J, Marshall D, Pimentel M, Santos M, Pollard T, Celi L, et al. The association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in critical illness: an observational cohort study. *Crit Care*. 2015; 19: 13.
16. Balta S, Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. *Platelets*. 2015;26:680–1.
17. Yazar FM, Bakacak M, Emre A, Urfalioglu A, Serin S, Cengiz E, et al. Predictive role of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios for diagnosis of acute appendicitis during pregnancy. *Kaohsiung J Med Sci*. 2015;31:591–6.
18. Biyikli E, Kayipmaz A, Kavalci C. Effect of platelet-lymphocyte ratio and lactate levels obtained on mortality with sepsis and septic shock. *Am J Emerg Med*. 2018; 36(4): 647-50.
19. Fu H, Zheng J, Cai J, Zeng K, Yao J, Chen L, et al. Systemic Immune-Inflammation Index (SII) is Useful to Predict Survival Outcomes in Patients After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma within Hangzhou Criteria. *Cell Physiol Biochem*. 2018; 47(1): 293-301.
20. Chen J, Zhai E, Yuan Y, Wu K, Xu J, Peng J, et al. Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2017; 23(34): 6261-72.
21. Chen L, Yan Y, Zhu L, Cong X, Li S, Song S, et al. Systemic immune-inflammation index as a useful prognostic indicator predicts survival in patients with advanced gastric cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Manag Res*. 2017; 9: 849-67
22. Lagunas M, Mijangos FJ, Terán JO, Lagunas MG, Martínez N, Reyes I, et al. Systemic immune inflammatory index in sepsis. *Med. interna Méx*. 2017; 33(3): 303-9.

23. Ljungström, L., Pernestig, A. K., Jacobsson, G., Andersson, R., Usener, B., & Tilevik, D. (2017). Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. *PloS one*, 12(7), e0181704. doi:10.1371/journal.pone.0181704
24. Askim, Å., Moser, F., Gustad, L. T., Stene, H., Gundersen, M., Åsvold, B. O., ... Solligård, E. (2017). Poor performance of quick-SOFA (qSOFA) score in predicting severe sepsis and mortality - a prospective study of patients admitted with infection to the emergency department. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*, 25(1), 56. doi:10.1186/s13049-017-0399-4
25. Tusgul, S., Carron, P. N., Yersin, B., Calandra, T., & Dami, F. (2017). Low sensitivity of qSOFA, SIRS criteria and sepsis definition to identify infected patients at risk of complication in the prehospital setting and at the emergency department triage. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*, 25(1), 108. doi:10.1186/s13049-017-0449-y
26. Amland, R. C., & Sutariya, B. B. (2018). Quick Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment (qSOFA) and St. John Sepsis Surveillance Agent to Detect Patients at Risk of Sepsis: An Observational Cohort Study. *American journal of medical quality : the official journal of the American College of Medical Quality*, 33(1), 50–57. doi:10.1177/1062860617692034
27. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Seúl, Corea 2008.
28. Ley que establece los Derechos de las personas usuarias de los servicios de la salud Ley N° 29414. Perú 2009.
29. Colegio Médico del Perú. Código de ética y deontología. Lima, 2007.

30. Ustundag Y. Research Article Relationship between C-reactive protein, systemic immune-inflammation index, and routine hemogram-related inflammatory markers in low-grade inflammation. *Int J Med Biochem* 2018; 1(1): 24-8.

**ANEXO 01**  
**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

**“Índice de inmunidad-inflamación sistémica como predictor de sepsis”**

- Fecha de ingreso:\_\_\_\_\_ / Fecha de egreso:\_\_\_\_\_
  - Fallecido: SI ( ) NO ( )
  - Sexo: M ( ) F ( )                      Edad: \_\_\_\_\_ años
  - Servicio: \_\_\_\_\_
  - SEPSIS: SI ( ) \_\_\_\_\_ puntos NO ( ) SHOCK SÉPTICO ( )
  - Hemograma(fecha):
  - Plaquetas: \_\_\_\_\_ Neutrófilos: \_\_\_\_\_ Linfocitos: \_\_\_\_\_
  - IIS: \_\_\_\_\_
  - Comorbilidades: SI ( ) NO ( )
- DM-2SI( ) NO( )              HTA SI( ) NO( )              IMA/SICA SI( ) NO( )
- Otra:\_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_

## **ANEXO 02: SOLICITUD DE APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA**

DR. VICTOR HUGO CHANDUVI CORNEJO

DIRECTOR DEL COMITÉ DE ÉTICA

S.D.

Yo, Huamán Carrasco Edwin Daniel, alumno de la Universidad Privada Antenor Orrego, de la Facultad de Medicina Humana, con DNI N° 70211328, e ID: 0000112885, con N° de teléfono 965659821 y correo electrónico edanielhc@gmail.com, con el debido respeto me presento y expongo:

Que siendo requisito indispensable para poder optar el título profesional de Médico Cirujano, recurro a su digno despacho a fin de que se revise mi proyecto de tesis titulado: “INDICE DE INMUNIDAD-INFLAMACIÓN SISTÉMICA COMO PREDICTOR DE SEPSIS”, a fin que se emita la resolución correspondiente del Comité de Ética de la universidad.

Por lo expuesto es justicia que espero alcanzar.

Atentamente

---

Huamán Carrasco, Edwin Daniel  
DNI: 70211328

---

Dr. Walter N. Llique Díaz  
Médico Internista (asesor)

## **ANEXO 3: SOLICITUD PARA AUTORIZACIÓN DE PROYECTO DE TESIS EN EL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO**

Sr. FERNANDO GIL RODRIGUEZ

DIRECTOR DEL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO

Yo, Huamán Carrasco Edwin Daniel, identificada con DNI N° 70211328, con domicilio Av. Pedro Muñiz Cda 2 Edf Albretch Dpto 806 A .

Ante Ud. respetuosamente me presento y expongo:

Que cursando el XIV Ciclo de la carrera de Medicina Humana en la Universidad Privada Antenor Orrego, solicito a Ud. permiso para obtener la información establecida en la ficha de recolección de datos de los pacientes atendidos en el archivo de historias clínicas; para obtener la aprobación de mi proyecto de investigación: “INDICE DE INMUNIDAD-INFLAMACIÓN SISTÉMICA”

Por lo expuesto, ruego a usted acceder a mi solicitud.

Trujillo, 01 de Febrero del 2019

---

Huamán Carrasco Edwin Daniel

DNI: 70211328

Nota: Adjunto los siguientes Documentos:

- Constancia de asesoría
- Funciones específicas del asesor
- Resolución de aprobación de comité permanente de investigación de la universidad
- Cronograma de actividades
- Recibo de pago por autorización