

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA
POSTGRADO DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA
INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES

**PERSISTENCIA DE LAS ALTERACIONES EN LA CUENTA LEUCOCITORIA Y
EL VAN COMO PREDICTORES DE MORTALIDAD EN NIÑOS CON SEPSIS**

www.bdigital.ula.ve

AUTOR:

Mario Tercero Hernandez Botia

TUTOR:

Nilce Salgar.

Pediatra Intensivista

Profesora Agregado

Mérida, 2017

AUTOR:

Mario Tercero Hernandez Botia. Residente de Puericultura y Pediatría.

Universidad de Los Andes.

TUTOR:

Nilce Salgar. Pediatra Intensivista. Profesor agregado.

www.bdigital.ula.ve

Agradecimientos

A mi hija Maria Sofia por ser el pilar fundamental de mi vida y darme motivación para lograr mi objetivo.

A la Dra. Nilce Salgar tutora por su gran apoyo y dedicación en la culminación de mis estudios profesionales y la elaboración de esta tesis.

A mis familiares por su apoyo incondicional para alcanzar esta meta anhelada.

www.bdigital.ula.ve

RESUMEN

PERSISTENCIA DE LAS ALTERACIONES EN LA CUENTA LEUCOCITORIA Y EL VAN COMO PREDICTORES DE MORTALIDAD EN NIÑOS CON SEPSIS

Objetivo: Determinar la utilidad de la evolución cuantitativa del conteo de leucocitos (WBC) y del VAN como predictores de mortalidad en niños con sepsis.

Materiales y Métodos: Estudio observacional, analítico, concurrente, realizado sobre una base de datos colectada prospectivamente en un período de 15 meses, en la UCI pediátrica del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Se incluyeron 72 pacientes, 55 con infección al ingreso y 17 con infección adquirida en UCI, a quienes se realizó hematología completa al diagnóstico de la infección y a las 48-72 horas de seguimiento.

Resultados: Predominaron los niños con leucocitosis, pero el 36% tenía WBC normal al inicio, neutrófilia en el 64%; a las 72 h, eran normales, el 60% de las WBC y el 50% del VAN. La frecuencia de shock séptico fue ligeramente mayor en los pacientes con neutrófilia ($p=0,403$). La mortalidad fue del 12,5%, no se relacionó con la WBC y el VAN al ingreso y con el control a las 72 horas. El PRIMIS fue el único factor relacionado con la mortalidad.

Conclusión: La WBC y el VAN al inicio y a las 72 horas de seguimiento de la sepsis, no se relacionaron con la severidad, la progresión del SRIS y la mortalidad. Un volumen considerable de pacientes con clínica de infección bacteriana, presenta WBC y VAN dentro de límites normales.

Palabras claves: Sepsis, cuenta leucocitaria, VAN, mortalidad.

ABSTRACT

PERSISTENCE OF ALTERATIONS IN THE LEUCOCITORY AND VAN ACCOUNT AS PREDICTORS OF MORTALITY IN CHILDREN WITH SEPSIS

Objective: To determine the utility of the quantitative evolution of the leukocyte count (WBC) and ANC as predictors of mortality in children with sepsis.

Materials and Methods: An observational, analytical, concurrent study was conducted on a database collected prospectively over a period of 15 months in the pediatric ICU of the Autonomous University Hospital of Los Andes. We included 72 patients, 55 with infection at admission and 17 with acquired infection in the ICU, who underwent complete hematology at the diagnosis of the infection and at 72 hours of follow-up.

Results: Children with leukocytosis predominated, but 36% had normal WBC at baseline, neutrophilia in 64%; at 72 h, they were normal, 60% of the WBC and 50% of the ANC. The frequency of septic shock was slightly higher in patients with neutrophilia ($p = 0.403$). Mortality was 12.5%, it was not associated with WBC and ANC at admission and with control at 72 hours. PRIMIS was the only factor related to mortality.

Conclusion: WBC and ANC at the beginning and 72 hours after sepsis were not related to the severity, progression of SIRS and mortality. A considerable volume of patients with symptoms of bacterial infection, presents WBC and ANC within normal limits.

Key words: Sepsis, leukocyte count, ANC, mortality.

INDICE

Introducción	7
Capítulo I: El problema	10
I. 1 Planteamiento del problema	10
I. 2 Hipótesis	13
I. 3 Objetivos	14
Capítulo II: Marco teórico	15
II. 1 Leucocitos	15
II. 2 Alteraciones cuantitativas de los neutrófilos	19
II. 3 El neutrófilo y la infección	22
II. 4 Daño endotelial producido por los neutrófilos	23
Capítulo III: Marco metodológico	26
III.1 Diseño del estudio:	26
III. 2 Recolección de la muestra	27
III. 3 Operacionalización de las variables	29
III. 4 Análisis estadístico	30
Capítulo IV : Resultados	32
Capítulo V: Discusión	50
Capítulo VI: Conclusiones	57
Recomendaciones	58
Referencias Bibliográficas	60

INTRODUCCIÓN

El conteo de leucocitos (WBC) y el porcentaje de neutrófilos son usados con frecuencia en la práctica clínica para detectar la presencia de infección bacteriana o viral. El leucograma con recuento diferencial es una prueba de amplio uso, por la facilidad de realización, además de la rápida obtención de los resultados. La leucocitosis, neutrófilia y la bandemia están asociadas comúnmente con la presencia de infección y han sido utilizadas rutinariamente como marcador de sepsis o predictor de bacteriemia. ¹

La respuesta tisular más común en las infecciones bacterianas es la inflamación aguda mediada por los neutrófilos ². Desde 1992, el documento consenso de la Campaña para Sobrevivir a la Sepsis (CSS), incluye como una variable para determinar respuesta inflamatoria sistémica, un recuento de glóbulos blancos superior a 12×10^3 células / mm^3 o menor de 4×10^3 células / mm^3 .³

Sin embargo, su utilidad es limitada, puesto que la WBC puede elevarse en otras situaciones diferentes a la infección, como son: el ejercicio, alteraciones emocionales (miedo o agitación) o durante la ovulación; también es común observar leucocitosis secundarias a enfermedades inflamatorias no infecciosas, como: neoplásicas, estados de estrés metabólico (acidosis, anoxia, convulsiones),

sangramientos agudos o enfermedades hematológicas ⁴. Otra debilidad de la WBC como predictor de sepsis, es el hecho de que un alto porcentaje de pacientes con bacteriemia comprobada por hemocultivo tiene una WBC normal. ⁵

La sensibilidad de la cuenta total de leucocitos superior a 15.000 cel/mm³ para detectar infección bacteriana seria, es de escasamente 13,6 % (IC 95 %: 1-28) con una especificidad adecuada (85 %; IC 95 %: 77-93). ⁶

El valor absoluto de neutrófilos (VAN) es considerado un marcador superior a la WBC para predecir infección bacteriana; en pacientes agudamente febriles, la presencia de un recuento elevado de glóbulos blancos con células bandas elevadas ha sido considerada dogmáticamente como un marcador de infección bacteriana grave. ⁷ Aunque la especificidad del VAN con un punto de corte mayor o igual a 10.000 cel/mm³ para el diagnóstico de infección bacteriana severa es muy buena (92,5 %; IC 95 %: 86-98), su sensibilidad es escasa, 9 % (IC 95%: 1-21) ⁶

Existen actualmente biomarcadores con mejor sensibilidad y especificidad en sepsis, como interleukinas (IL), PCR y procalcitonina (PCT) entre otras; pero son pruebas de costo elevado y no se dispone de ellas rutinariamente, por lo que su utilidad en los servicios de urgencias de hospitales con bajos recursos, es limitada. ^{6,8}

El presente estudio se ha diseñado con el propósito de determinar la influencia del conteo leucocitario y el valor absoluto de neutrófilos (VAN) en el pronóstico de los niños con sepsis ingresados en la UCI del IAHULA, partiendo de la hipótesis de que la persistencia de las alteraciones en la WBC y muy especialmente del VAN por un tiempo de 48 horas, constituye un marcador útil para estimar la evolución clínica y el resultado de la hospitalización de los niños con diagnóstico de sepsis en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Para lograr este objetivo, se realizó una revisión bibliográfica basada en la importancia clínica de la cuenta y fórmula blanca y sus modificaciones en la edad pediátrica, plasmadas en los capítulos I y II del presente protocolo. Posteriormente se presenta el diseño metodológico propuesto para realizar el estudio (capítulo III) y en el capítulo final se hacen las consideraciones administrativas.

CAPITULO I: EL PROBLEMA

I.1.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La inflamación es la respuesta aguda ante una lesión; los principales agentes iniciadores de la respuesta inflamatoria en pacientes críticamente enfermos son los microorganismos y el trauma. Los neutrófilos son conocidos como los defensores de primera línea; la médula ósea responde a la agresión con la liberación de una carga de leucocitos (neutrófilos y monocitos) que se dirigen al foco infeccioso, donde el neutrófilo localiza el agente insultante y libera su extenso arsenal de antimicrobianos. ²

La respuesta al inicio de un proceso inflamatorio infeccioso, es un aumento en el número de leucocitos circulantes. La SSC incluyó las alteraciones de la cuenta blanca como uno de los criterios diagnóstico de SRIS, por debajo de 4.000 o arriba de 12.000 células blancas o con desviación a la izquierda (más del 10 bandas) acompañado de uno de los siguientes distermia, taquicardia o taquipnea. Este SRIS en presencia de un foco infeccioso demostrado o sospechado fue definido como sepsis. ³

El *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, establece que en la evaluación de niños febriles de 1 a 3 meses de edad, con buen estado general, con una WBC entre 5.000 y 15.000/mm³, pueden estar exentos de la punción lumbar y el uso de antibiótico empírico. ⁹

Durante la infección tisular, numerosos neutrófilos son reclutados localmente desde la sangre, además de movilizados desde la médula ósea, lo que resulta en neutrófilia. Considerando el reclutamiento rápido de neutrófilos como un mecanismo clave de defensa endógena del organismo, cualquier retraso en la respuesta inmune es probable que influya aumentando la mortalidad en sepsis. ¹⁰

Los neutrófilos polimorfonucleares juegan un rol dual en la sepsis; por un lado ellos son los principales mediadores de las actividades antimicrobianas y por el otro, contribuyen con el desarrollo de la disfunción orgánica múltiple ¹¹. Sin embargo a pesar de la importancia de esta célula en la sepsis, la influencia del VAN circulante en el pronóstico del paciente séptico no ha sido apropiadamente estudiada. ¹²

La vida media del neutrófilo circulante no supera las 10 horas, ¹³ por lo tanto, una cuenta y fórmula leucocitaria puede variar completamente en este período de tiempo. ¹⁴ El mantenimiento de una cuenta blanca elevada y especialmente de la neutrófilia por las horas subsiguientes hace sospechar la persistencia del estímulo inflamatorio, es decir actividad del foco infeccioso.

La capacidad del neutrófilo de contener una gran variedad de enzimas proteolíticas almacenadas, junto con la capacidad de producir rápidamente especies reactivas de oxígeno ha conferido a estas células un potente armamento para destruir los patógenos internalizados, pero también la liberación extracelular de estos factores inductores de lisis producirá daño local a los tejidos; lo que ha sido demostrado en la lesión pulmonar asociada a la sepsis (SDRA), donde ocurre infiltración pulmonar a gran escala por los neutrófilos, altos niveles de enzimas proteolíticas derivadas de neutrófilos y deterioro severo de la función pulmonar. ¹⁵

Una pequeña proporción de pacientes con sepsis tiene un bajo número de neutrófilos maduros en la circulación (neutropenia) o la aparición de formas inmaduras de las células. La lesión pulmonar mediada por neutrófilos también se produce durante la neutropenia y los neutrófilos inmaduros son capaces de liberar enzimas proteolíticas que inducen daño sustancial al tejido.¹¹

Con la finalidad de determinar la influencia de las alteraciones persistentes (> de 48 horas) de la cuenta blanca (leucocitosis y leucopenia) y especialmente del VAN (neutrófilia y neutropenia) en la progresión del SRIS, la frecuencia de disfunción multiorgánica y la mortalidad de los niños con diagnóstico de sepsis, se diseñó el presente estudio, que pretende analizar una fase de datos recolectada entre 2015 y 2016 de los niños con infección ingresados a la UCIP del IAHULA.

I.2.- HIPÓTESIS

La persistencia de las alteraciones en la cuenta blanca y en el valor absoluto de neutrófilos a las 48 horas del diagnóstico de la sepsis, se relacionan con progresión del SRIS hacia grados más avanzados de sepsis y mayor mortalidad en los niños ingresados en la UCI del IAHULA.

www.bdigital.ula.ve

I.3.- OBJETIVOS

I.3.1 Objetivo General

Determinar la utilidad de la evolución cuantitativa del conteo de leucocitos (WBC) y del valor absoluto de neutrófilos (VAN) como predictores independientes de mortalidad en los niños con sepsis ingresados a la unidad de cuidados intensivos (UCIP) del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes Mérida-Venezuela, en el periodo comprendido entre febrero 2015 y mayo 2016.

www.bdigital.ula.ve

I.3.2 Objetivos específicos

1.- Clasificar la población de estudio de acuerdo al conteo de leucocitos al momento del diagnóstico de la sepsis (cuenta normal, leucopenia, leucocitosis) y de acuerdo al número absoluto de neutrófilos (normal, neutropenia y neutrofilia).

2.- Clasificar la población en tres grupos de acuerdo a la evolución cuantitativa a las 72 h de la cuenta blanca y del VAN.

3.- Comparar las características demográficas y clínicas de los niños en cada grupo de acuerdo a la evolución cuantitativa a las 72 horas de la cuenta blanca y el VAN.

4.- Calcular la mortalidad en los niños de cada categoría de acuerdo a la evolución cuantitativa de la WBC y el VAN a las 48- 72 horas de evolución

5.- Determinar por análisis bivariante las variables demográficas, clínicas y terapéuticas relacionadas con la mortalidad observada en la población objeto de estudio. (Ej: severidad de la enfermedad por PRIMIS, presencia de enfermedades crónicas, uso de drogas inotrópicas, etc.)

www.bdigital.ula.ve

6.- Determinar por análisis de regresión logística los factores independientes relacionados con la mortalidad en la población del estudio.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

II.1.- LEUCOCITOS

Los glóbulos blancos en sangre periférica se clasifican como leucocitos polimorfonucleares y leucocitos mononucleares. Los polimorfonucleares también conocidos como granulocitos polimorfos o simplemente granulocitos, reciben ese nombre porque el núcleo es lobulado y el citoplasma contiene gránulos prominentes. Los gránulos citoplásmicos tienen diferentes características de tinción, subdividiendo los polimorfos en neutrófilos, eosinófilos y basófilos. ¹⁶

www.bdigital.ula.ve

En la evolución del granulocito neutrofílico, la primera célula identificable morfológicamente es el mieloblasto. A medida que avanza la maduración, el mieloblasto se convierte primero en un promielocito y luego en un mielocito. Estas etapas de desarrollo constituyen predominantemente un compartimento proliferativo, en el que el número de células aumenta geométricamente. La siguiente forma, el metamielocito, es incapaz de someterse a mitosis y se transforma en una banda. Una pequeña proporción de las células banda son liberadas a la circulación (3 a 5% de la cuenta blanca) donde completan su maduración. La mayoría de las células banda forman parte de un compartimento de almacenamiento en la médula ósea, donde se convierten en neutrófilos y se libera más tarde a la circulación. ¹³

Cerca del 50% de los polimorfonucleares (PMN) que salieron de la médula ósea se encuentran en la circulación, en equilibrio dinámico con la otra mitad, la cual se encuentra marginada contra el endotelio vascular. Solo los PMN circulantes son los contabilizados en la cuenta blanca. La vida media del neutrófilo circulante es aproximadamente de siete horas, cuando atraviesa el endotelio hacia los tejidos donde muere después de uno o dos días. ^{13, 14}

El recuento total de leucocitos circulantes en sangre periférica se conoce por sus siglas en inglés WBC (*White Blood Cell*); la distribución porcentual de los leucocitos circulantes, se conoce como fórmula leucocitaria e indica la proporción relativa de los distintos tipos celulares. Sin embargo, el valor absoluto tiene mayor importancia clínica y se obtiene multiplicando el porcentaje de la serie por el número total de leucocitos. La interpretación de la fórmula blanca es básica en un gran número de patologías pediátricas pero también deben ser tomadas en consideración las importantes variaciones asociadas a la edad del paciente. ¹⁷

El número total de leucocitos es alto al nacimiento, presenta un breve aumento a las 12 h de vida seguido de una rápida caída hacia el final de la primera semana. Los valores quedan estables durante el primer año y posteriormente hay un descenso paulatino hasta alcanzar las cifras de la edad adulta. Al nacimiento, los neutrófilos constituyen el 50% de los leucocitos, ocurre un aumento transitorio en las primeras horas de vida con la aparición de formas inmaduras circulantes,

seguido de un descenso al 20-30% del total que se mantiene durante el primer año de edad. ¹⁷

Se denomina leucopenia cuando se encuentran cifras inferiores a $4000/\text{mm}^3$. Puede ser indicativa de leucosis o infecciones especialmente virales, pero también puede observarse en infecciones por bacterias lo que es sugestivo de infección grave. ^{14, 16}

Se habla de leucocitosis con cifras superiores a $12.000/\text{mm}^3$, en niños menores de un año de edad, este límite es un conteo superior a $14.000/\text{mm}^3$, se observa en infecciones bacterianas, tosferina, mononucleosis infecciosa, leucosis, tratamientos con corticoides o luego de esplenectomía. ^{14, 16}

www.bdigital.ula.ve

La función de los leucocitos circulantes es la defensa del organismo frente a las agresiones del medio externo. Unos intervienen directamente en los mecanismos de fagocitosis (neutrófilos y monocitos) y otros en la respuesta inmune (linfocitos, células plasmáticas y monocitos). ² La función principal de los granulocitos neutrófilos es la fagocitosis de las bacterias, proceso complejo mediado por receptores, destinado a eliminar bacterias y desechos celulares, durante el cual, una partícula es internalizada por la membrana celular en una vacuola llamada fagosoma. ¹⁵

II.2.- ALTERACIONES CUANTITATIVAS DE LOS NEUTRÓFILOS

Aunque los valores de referencia normal del VAN circulantes varían respecto a la edad, el sexo y la raza, la literatura disponible reporta un VAN de 7,226 cel/mm³ como límite superior normal. ¹⁹

Los neutrófilos maduros se trasladan a los tejidos luego de permanecer en la circulación durante 3-12 horas. La vida media de los neutrófilos es de 7-10 horas. Para que los neutrófilos funcionen adecuadamente, deben ser producidos en cantidades adecuadas en la médula ósea, ser transferidos a la circulación periférica y migrar rápidamente al área de infección donde se encargaran de la fagocitosis del agente agresor. ^{2, 15, 20, 21}

www.bdigital.ula.ve

- NEUTROPENIA:

El valor absoluto de neutrófilos (VAN) por debajo del nivel normal por edad y raza se define como neutropenia. El VAN incluye los neutrófilos maduros y los neutrófilos en banda. El límite inferior de neutropenia en recién nacidos es de 6.000 / mm³. A medida que el bebé crece, este límite se reduce a 1.000 / mm³ en la segunda semana y este nivel se acepta como normal hasta la edad de un año. Después del año de edad, el límite inferior es de 1.500 / mm³. En la raza de color, este límite se acepta en 1.200 / mm³. De acuerdo al VAN, la neutropenia se clasifica como leve con 1.000-1.500 células por mm³, moderada de 500 - 1000 / mm³ y grave con menos

de 500 / mm³. Contajes inferiores a 100 / mm³ se habla de neutropenia muy grave.

20

La neutropenia puede ser asintomática o cursar con infecciones graves que pueden comprometer la vida del paciente. Las infecciones recurrentes de piel, mucosa oral, nasofaringe, encías y región perianal son las más frecuentes. La expresividad clínica dependerá en parte de la intensidad de la neutropenia y también de la reserva medular de neutrófilos.^{20, 21} El riesgo de infección incrementa cuando el VAN cae por debajo de 1.000 por microlitro. La sepsis por gérmenes gram negativos es frecuente en este contexto.¹³

www.bdigital.ula.ve

Las neutropenias congénitas son poco frecuentes, debutan normalmente durante el primer año de vida con infecciones graves y recurrentes. La neutropenia autoinmune de la infancia constituye la causa más frecuente de neutropenia crónica en niños, suele debutar durante los dos primeros años de vida, se asocia a infecciones leves y recurrentes generalmente cutáneas y respiratorias.^{20, 21}

La mayoría de neutropenias adquiridas agudas son secundarias a infección; los agentes antineoplásicos y la terapia con radiaciones también son causas frecuentes. Algunos fármacos pueden producir neutropenia como efecto idiosincrático.^{13, 20, 21}

Las neutropenias transitorias agudas ocurren con mayor frecuencia después de infecciones virales; comienza pocos días antes del inicio de la infección y continúa hasta que la viremia termina, suelen resolverse en una semana y no se asocian en general a infecciones bacterianas sobreagregadas importantes. Las infecciones virales como varicela, rubéola, hepatitis A y B, influenza, citomegalovirus, virus Ebstein-Barr, parvovirus B19, adenovirus y coxsackie causan la neutropenia por una reducción en la producción además del aumento en la destrucción de granulocitos. En la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, también están implicados anticuerpos antineutrófilos e hiperesplenismo. La neutropenia también puede observarse en infecciones bacterianas severas incluyendo *Staphylococcus aureus*, *brucella*, *rickettsia* y *tuberculosis*.²¹

La supresión de la médula ósea dependiente de la dosis se observa más comúnmente con fármacos empleados en quimioterapia, fenotiazinas, fenilbutazona, alopurinol, penicilinas semisintéticas, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, derivados de aminopirina, barbitúricos, compuestos de oro, sulfonamidas y fármacos antitiroideos. La neutropenia se desarrolla en 2-3 meses con el uso de medicamentos y suelen corregirse después de 1-2 semanas de suspendido el medicamento, pero este período en ocasiones puede prolongarse. Las neutropenias causadas por fármacos pueden cursar con complicaciones infecciosas graves.^{13, 20, 21}

- NEUTROFILIA:

Los granulocitos pueden estar aumentados en circulación por diferentes mecanismos: incremento en la producción, disminución de la salida desde la circulación, demarginación y liberación desde los compartimientos de depósito. En la mayoría de los casos, la neutrófilia es secundaria a un proceso patológico fuera de la médula ósea, como infecciones bacterianas agudas, neoplasias, inflamación, secundaria a necrosis tisular, enfermedades metabólicas y del colágeno, reacciones de hipersensibilidad, hemorragia, hemólisis y stress. ¹³

II.3.- EL NEUTRÓFILO Y LA INFECCIÓN:

La liberación de neutrófilos desde la médula ósea está estrictamente regulada en individuos sanos. Las quimiocinas controlan el paso de los PMN a la circulación y mantienen un pool de células listas para ser liberadas en caso de infección, lo que puede resultar en un aumento de dos a tres veces en el recuento de granulocitos en sangre, dentro de cuatro a cinco horas del comienzo de una infección. ^{2, 22}

Por otro lado, los neutrófilos que se encuentran adheridos al endotelio vascular (50% de los neutrófilos transferidos desde la médula ósea), son liberados a la circulación (demarginación) ante un gran número de estímulos o en situaciones de estrés, principalmente en relación a la adrenalina. Las situaciones de estrés (emocional o metabólico), dolor, cirugía o el ejercicio intenso pueden provocar una

neutrófilia reactiva, leve y pasajera, que en general, no se acompaña de desviación a la izquierda (presencia de formas inmaduras en sangre periférica).^{21, 22}

Las infecciones bacterianas cursan con neutrófilia y el número de leucocitos/neutrófilos se relaciona con la gravedad de la misma; suelen cursar con desviación a la izquierda y granulación tóxica. Un *desplazamiento a la izquierda*, indica la presencia en la sangre de *neutrófilos menos maduros* que los neutrófilos segmentados, como son los *neutrófilos en banda o cayados* y los que se encuentran en las etapas anteriores, como los metamielocitos.⁸

También pueden cursar con neutrófilia, las enfermedades inflamatorias crónicas reagudizadas como vasculitis, colágenosis (en general acompañadas de monocitosis), así como grandes quemados u otras lesiones que cursen con necrosis tisular. Algunos fármacos pueden provocar neutrófilia, principalmente los corticoides. Otras causas menos frecuentes de neutrófilia en niños son los síndromes mieloproliferativos y la leucemia mieloide crónica. Hay un grupo de neutrófilia congénitas como la neutrófilia crónica idiopática o la que acompaña al déficit de moléculas de adhesión leucocitaria.²¹

II.4.- DAÑO ENDOTELIAL PRODUCIDO POR LOS NEUTRÓFILOS

Los procesos de transferencia de polimorfonucleares desde la médula ósea y demarginación desde el endotelio vascular, se inician en el torrente sanguíneo, donde el neutrófilo actúa como monitor patrullando los vasos y buscando con atención para detectar y localizar indicios de una respuesta inflamatoria incipiente. Al llegar al sitio de la infección, el neutrófilo localiza los agentes patógenos insultantes y libera su extenso arsenal de antimicrobianos. ²

Los cambios hematológicos observados en la sepsis severa son casi universales, pueden ser beneficiosos, pero la disfunción del sistema hematológico, evidenciada por alteraciones en el número de células, en las propiedades de las células, en la fluidez de la sangre y/o la integridad de la vasculatura, puede contribuir en la morbi-mortalidad por esta causa. ²³

La disfunción endotelial juega un importante rol en muchas de las manifestaciones hematológicas de la sepsis. Con aproximadamente 10^{11} células y un área de superficie que excede los 1.000 m^2 el endotelio supera a la piel como el órgano más grande del cuerpo. ²⁴ La disfunción endotelial es un elemento clave en la patogénesis de la sepsis severa. Puede ser secundaria al efecto de endotoxinas, de citoquinas proinflamatoria, radicales libres y otras sustancias en las células endoteliales. ^{23, 25}

En los pacientes con sepsis severa, la apoptosis de las células endoteliales puede provocar anomalías en el tráfico de las células sanguíneas en el foco infeccioso, vasoregulación, el balance entre antitrombosis y trombosis, que contribuyen con el desarrollo de la disfunción orgánica múltiple, deterioro del flujo sanguíneo microvascular e inhabilidad corporal para restaurar la homeostasis. ²³

La leucocitosis neutrofílica es una respuesta adecuada a muchos tipo de infección, sin embargo cuando la neutrófilia es exagerada, se liberan enzimas lisosomales y radicales libres de oxígeno, que pueden dañar los tejidos del huésped adyacentes al proceso infeccioso.¹⁰ Adicionalmente cuentas de 50×10^9 células blancas, aumentan la viscosidad de la sangre, deteriorando el flujo sanguíneo a nivel de la microcirculación. ²³ www.bdigital.ula.ve

La neutropenia en sepsis severa es más frecuente en niños que en adultos y puede ser el resultado de: 1. Depleción de los precursores de granulocitos en la médula ósea, 2. Detención de la maduración del granulocito, o 3. Elevada migración de neutrófilos hacia el interior del foco infeccioso que supera la habilidad de la médula ósea para reemplazarla.

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

III.1 DISEÑO DEL ESTUDIO:

TIPO DE ESTUDIO: Observacional, analítico, concurrente sobre una base de datos recolectada prospectivamente en la UCI pediátrica.

PERIODO DE RECOLECCIÓN DE LA MUESTRA DEL ESTUDIO: Febrero de 2015 a mayo 2016.

LUGAR: Unidad de Cuidados Intensivos (UCIP) del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), Mérida-Venezuela.

www.bdigital.ula.ve

POBLACION: Todos los niños ingresados en la UCIP durante el período de estudio, con edades comprendidas desde 30 días de nacido y hasta los 15 años de edad.

MUESTRA POBLACIONAL: Muestreo secuencial de todos los niños que presentaban foco infeccioso al ingreso a UCI y aquellos niños que ingresaron por otra causa pero que desarrollaron sepsis por un foco infeccioso adquirido en la UCI.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes con patología hemato-oncológica.
- Pacientes con tratamiento inmunosupresor independientemente de la causa (Ejem: quimioterapicos, esteroides por tiempo prolongado)

- Pacientes portadores de enfermedades hereditarias o adquiridas que cursan con alteraciones de la cuenta blanca y del VAN (Ejm: Neutropenia cíclica benigna)
- Pacientes que egresan o mueren antes de las 72 horas de seguimiento

III.2 RECOLECCION DE LA MUESTRA

Todos los niños ingresados a UCIP durante el periodo de estudio fueron incluidos en un estudio previo sobre detección temprana de la sepsis (TEG, Departamento de Puericultura y Pediatría, ULA 2016), donde se registró la siguiente información: Identificación del paciente, datos sobre la enfermedad actual y presencia de enfermedades crónicas, riesgo de mortalidad estimado por el PRIMIS, diagnósticos y presencia de infección al ingreso, foco infeccioso y magnitud de la respuesta inflamatoria sistémica (SIRS).

Los pacientes se clasificaron como infectados al ingreso a UCIP cuando presentaban un foco infeccioso demostrado o sospechado, independientemente del grado de SIRS: Sepsis (S), Sepsis Severa (SS), Shock Séptico (SHS) y disfunción multiorgánica (SDMO). Los pacientes que ingresaron por causas diferentes a infección fueron seguidos durante la hospitalización en UCI mediante la aplicación diaria de un instrumento con los parámetros diagnósticos de SRIS, con la finalidad de realizar la detección temprana de sepsis adquirida en UCI.

La población de niños con foco infeccioso (de ingreso o adquirido en UCI) constituyó la muestra de este estudio. El día de detección de la sepsis (al ingreso hospitalario o durante la hospitalización en UCIP), se realizó hematología completa a cada paciente, de donde se obtuvo el valor de la cuenta blanca y el VAN iniciales, con esos datos, los pacientes fueron clasificados de la siguiente manera: De acuerdo al valor de la cuenta blanca inicial (WBC inicial), en: Normal, leucopenia y leucocitosis. Se realizó una segunda clasificación basada en el VAN inicial, en: Normal, neutropenia y neutrófilia.

En todos los pacientes con diagnóstico de sepsis, el protocolo de manejo de UCI incluyó revaloración de la cuenta blanca a las 48-72 horas del diagnóstico; con dicha información, se realizó una nueva clasificación de los pacientes de acuerdo a la progresión cuantitativa de la WBC y el VAN; 1) Persistencia o desarrollo de leucocitosis; 2) Corrección de la WBC a valores normales y 3) Persistencia o desarrollo de leucopenia.

El patrón de referencia para clasificar el valor de la cuenta blanca, se empleó por la *Surviving Sepsis Campaign* (SSC).³¹ Para niños mayores de un año de edad, es considerado normal es de 4.000 a 12.000 cel/mm³, en menores de un año es de 4.000 a 14.000 cel/mm³. Para clasificar el VAN se utilizó el consenso de la *Associazione italiana Emato – Oncología Pediatria*³², considerando normal un VAN

entre 1.500 y 8000, neutropenia cuando el VAN es menor de 1500 y neutrófilia cuando su valor es superior a 8000.

III.3: OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES:

VARIABLES INDEPENDIENTES:

Valor de la cuenta blanca (VCB) al diagnóstico de la sepsis (Normal, leucopenia o leucocitosis)

Valor absoluto de neutrófilos (VAN) al diagnóstico de la sepsis (Normal, neutropenia o neutrófilia)

Evolución de la cuenta blanca y de neutrófilos durante 48 horas.

VARIABLE DEPENDIENTE

(VARIABLE DE RESULTADO PRIMARIO)

Mortalidad en la UCIP y hasta los 28 días de seguimiento

(VARIABLES DE RESULTADO SECUNDARIO)

Uso de ventilación mecánica

Días de ventilación mecánica

Uso de drogas vasoactivas

Días de hospitalización en UCIP

Días de hospitalización total

VARIABLES INTERVINIENTES:

Relacionadas con el paciente

Edad

Sexo

Relacionadas con la enfermedad

Foco infeccioso al ingreso a UCIP

Foco infeccioso adquirido en UCI

Grado de SIRS al ingreso a UCI y con el foco infeccioso adquirido en UCI

Categoría diagnóstica (médica, quirúrgica, trauma, obstétrica)

Probabilidad de muerte cuantificada por el *Pediatric Risk of Mortality Score* (PRIMS)

Presencia de enfermedades crónicas

www.bdigital.ula.ve

III.4: ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Los datos que ya estaban recogidos en una base de datos fue analizada con el paquete estadístico SPSS 20.

Variables cuantitativas

Se expresaron en medidas de tendencia central (media, mediana o moda) y de dispersión (rangos, desviación estándar; según el caso)

Variables cualitativas

Expresadas en valores absolutos y porcentuales mediante tablas y gráficos.

Análisis bivariable

Se comparó la mortalidad y las variables de resultado secundario con las variables demográficas y clínicas, así como con los grupos surgidos de la categorización basada en la cuenta leucocitaria y de neutrófilos. Para hacer estas comparaciones se utilizó prueba de ANOVA y T de Student (cuantitativas) y X^2 (variables cualitativas). Se consideró estadísticamente significativo, un valor de $p < 0,05$ y se expresaron los intervalos de confianza del 95%

www.bdigital.ula.ve

CAPITULO IV: RESULTADOS

1.- SELECCIÓN DE LA MUESTRA:

Durante el período de estudio se registró la información de 104 pacientes, de los cuales fueron excluidos veinte pacientes por no haber presentado infección, dos pacientes por presentar neutropenia secundaria a quimioterapia, ocho por egreso en menos de 72 horas y dos muertes en ese período de tiempo. La muestra quedó constituida por 72 niños; 55 ingresaron a la UCI por un proceso infeccioso (76,4% de la muestra) y otros 17 fueron incluidos por haber desarrollado infección adquirida en la UCI.

www.bdigital.ula.ve

En aquellos pacientes que presentaron dos o más infecciones durante la permanencia en UCI, solo se consideró la primera infección para este análisis.

Tabla 1

Distribución de la población por presencia de infección en UCI

Infección en UCI	Frecuencia	Porcentaje
Al ingreso a UCI	18	25,0
Al ingreso y adquirida en UCI	37	51,4
Infección adquirida en UCI	17	23,6
Total	72	100,0

2.- DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO:

El 62,5% de los pacientes fueron varones (n=45), con una edad promedio de 3,59 años (DT: 4.2666; Min: 0,1 años- Máx.: 15 años, rango: 14,9). El 41,7% de los niños padecían una enfermedad crónica de base (n=30). Predominaron los ingresos por patologías médicas (62,5%, n=45), seguidas de las quirúrgicas (29,2%) y trauma (n=6). Los diagnósticos fisiopatológicos de ingreso a UCI fueron principalmente la disfunción respiratoria, la disfunción del SNC y los estados postoperatorios de alto riesgo. Tabla 2

Tabla 2
Diagnóstico fisiopatológico de ingreso a UCI

Diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje
Disfunción Respiratoria	23	31,9
Cirugía electiva	12	16,7
Disfunción del SNC	17	23,6
Shock	7	9,7
Sepsis	7	9,7
Postoperatorio de emergencia	4	5,6
Insuficiencia renal	1	1,4
OTRO	1	1,4
Total	72	100,0

Los focos infecciosos que motivaron el ingreso a UCI fueron especialmente neumonías (43%) y meningoencefalitis (12,5%). Tabla 3.

Tabla 3

Infección presente al ingreso a UCI

Foco infeccioso al ingreso a UCI	Frecuencia	Porcentaje
SIN INFECCIÓN AL INGRESO	17	23,6
NEUMONÍA	31	43,1
MENINGO/ENCEFALITIS	9	12,5
OSTEOARTICULAR	2	2,8
PARTES BLANDAS	2	2,8
PERITONITIS	2	2,8
DENGUE	2	2,8
OTRO	7	9,7
Total	72	100,0

Los niños incluidos en el estudio por infección adquirida en UCI (n=17), ingresaron a UCI en estados postoperatorios (n=8; 47%), trauma (n=5) y cuatro ingresos de tipo médico; el 53% padecían alguna enfermedad crónica (n=9). La neumonía fue también la primera causa de infección (n=10; 59%), seguida de infección urinaria (n=3).

El 79,2% de las infecciones al ingreso o adquiridas en UCI, fueron diagnosticadas en etapa inicial (Sepsis, n= 57), las restantes se encontraban en etapas más avanzadas del SRIS (n=15). La mortalidad en la muestra global fue del 12,5% (n=9), tres de estas muertes ocurrieron en el grupo con infección adquirida en UCI (mortalidad grupo nosocomial: 17,6%) y seis ocurrieron en el grupo de infección al ingreso (mortalidad grupo ingreso: 11%). La mortalidad esperada según el PRIMIS para toda la muestra, era de 20,23% (DT: 18,0197, Min: 0,8 - Máx.: 73,4)

OBJETIVO 1: Clasificar la población de estudio de acuerdo al valor de la cuenta blanca (WBC) y el valor absoluto de neutrófilos (VAN) al momento del diagnóstico de la sepsis.

www.bdigital.ula.ve

El conteo de leucocitos promedio al momento del diagnóstico de la infección (de ingreso o adquirida en UCI) fue de 13.033,81 (DT: 7.023,867; 3.400 a 37.200 x mm³). Predominaron los pacientes con leucocitosis (n=43, 60%), seguida de cuenta blanca normal (N=26); tres pacientes presentaban leucopenia (4%). Gráfico 1, izq.

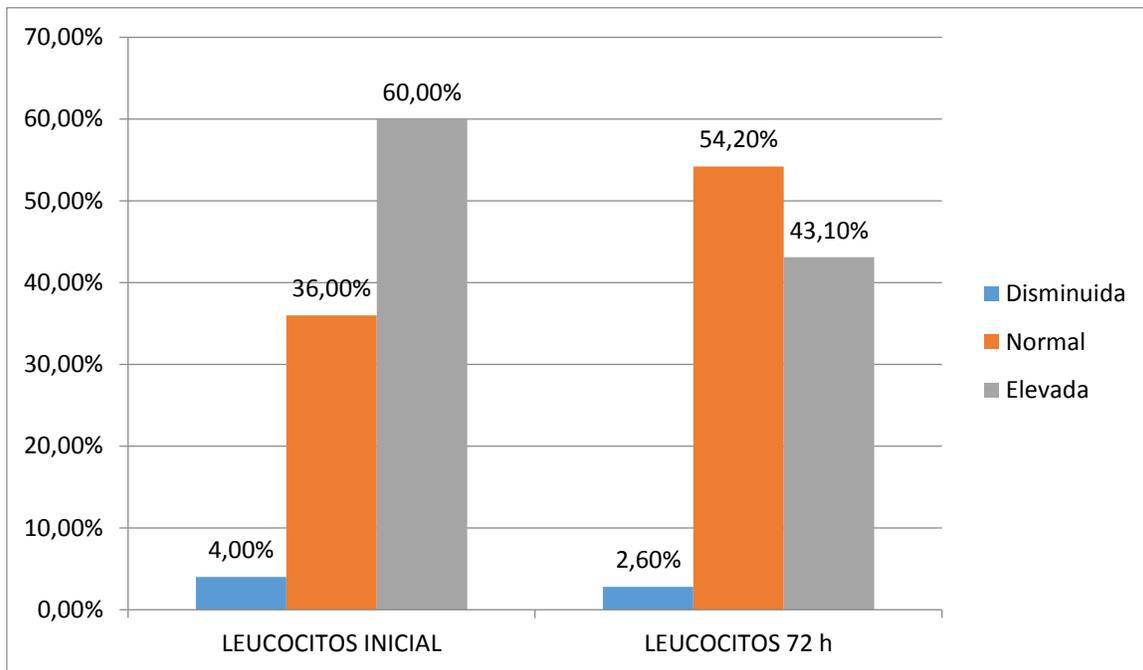


Gráfico 1: Distribución de la cuenta blanca al diagnóstico de la sepsis y a las 72 horas de seguimiento.

www.bdigital.ula.ve

El promedio del VAN en el momento inicial fue de 11.271,89 (DT: 7.030,402; 1.540 a 35.998). La distribución del VAN en la población estudiada fue 64% (N=46) con neutrófilia y 36% con VAN normal (n=26), no hubo pacientes con neutropenia.

Gráfico 2, izquierda.

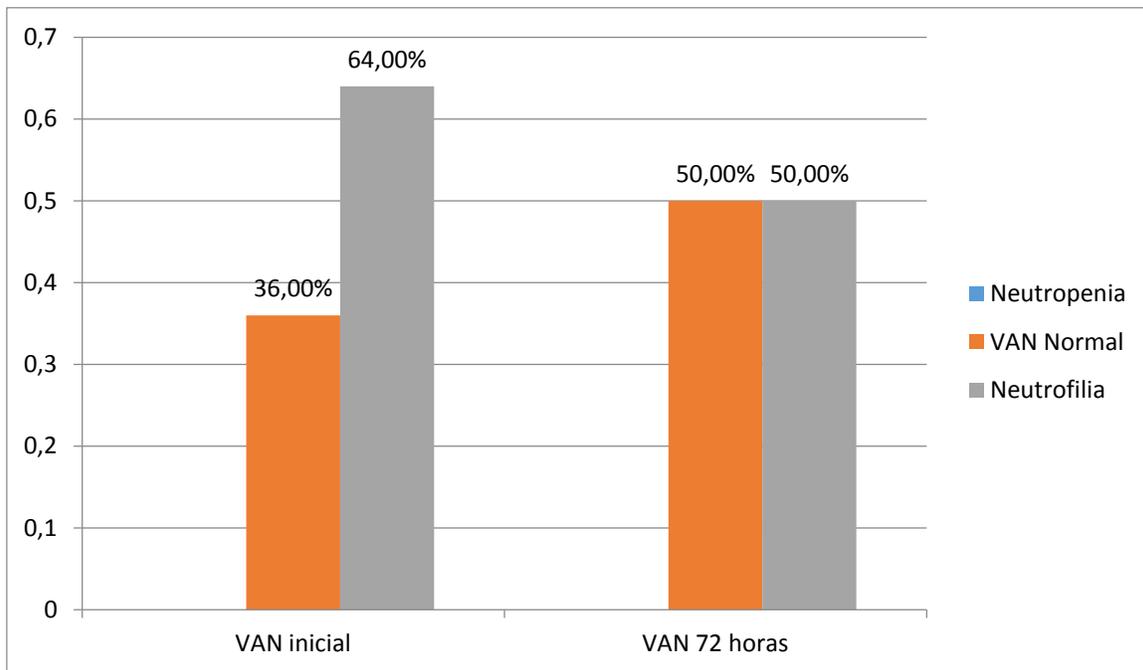


Gráfico 2: Distribución del valor absoluto de neutrófilos (VAN) al ingreso y a las 72 horas de seguimiento de la sepsis.

www.bdigital.ula.ve

La distribución de los pacientes de acuerdo a la severidad de la sepsis al momento del diagnóstico, para las diferentes categorías de WBC y del VAN, mostró mayor frecuencia de shock séptico y SDMO en los pacientes con leucocitosis (31%) y en el grupo con neutrofilia (30%), respecto a los que tenían cuentas normales, pero no fue estadísticamente significativo ($p= 0,670$ y $0,403$ respectivamente). Gráfico 3

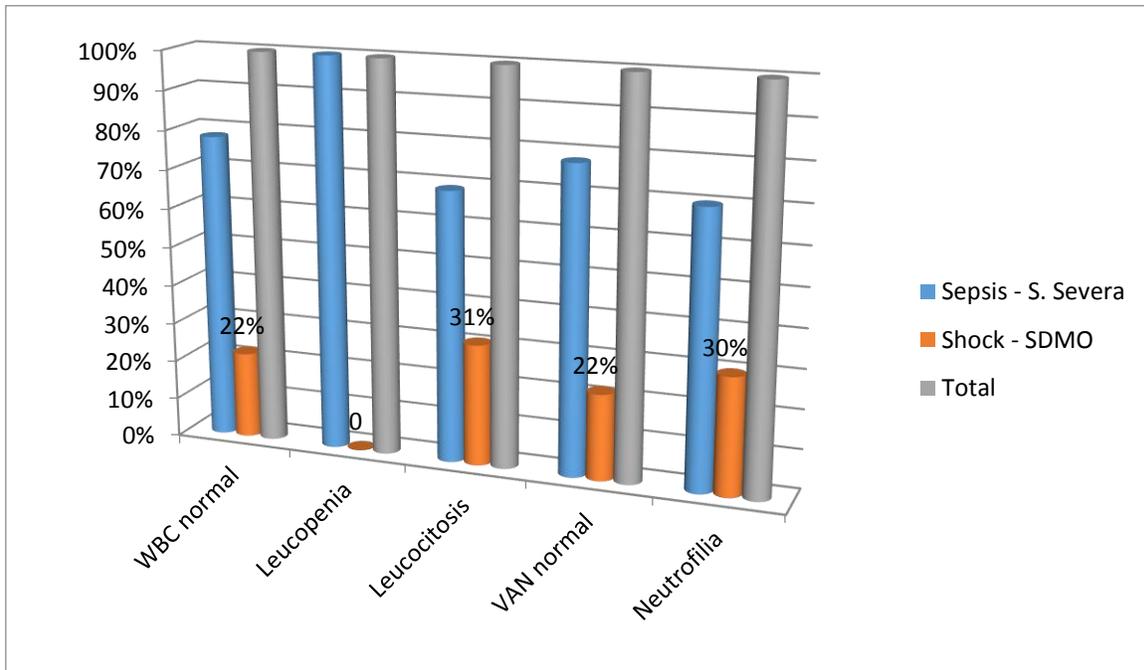


Gráfico 3: Severidad de la sepsis por categorías de WBC y VAN al inicio de la sepsis motivo de ingreso a UCI.

www.bdigital.ula.ve

OBJETIVO 2: Clasificar la población en tres grupos de acuerdo a la evolución cuantitativa a las 72 h de la cuenta blanca y del VAN

El control de laboratorio se realizó entre las 48 y 72 horas de evolución de la sepsis. Para ese momento el porcentaje de pacientes con leucocitosis disminuyó al 43% (n=31) y el 54,2% (n=39) de los niños tenían una WBC normal, dos pacientes permanecían con leucopenia. Gráfico 1, derecha. El VAN se mantenía elevado en el 50% de los casos (n=36). Gráfico 2, derecha.

En la evaluación de la WBC y el VAN para los diferentes focos infecciosos al ingreso a UCI; las neumonías presentaron al inicio, valores de cuenta blanca y de neutrófilos significativamente superiores a las otras infecciones. Estas diferencias dejaron de ser significativas a las 72 horas de seguimiento. Tabla 4

Tabla 4

Valores medios de cuenta blanca y VAN para neumonías y otras infecciones al ingreso a UCI

Variable	Foco infeccioso	N	Media	Desviación típica	Intervalo de confianza para la media al 95%		Valor de p (Anova)
					Límite inferior	Límite superior	
WBC inicio	Neumonía	31	18780,65	9254,419	15386,10	22175,19	0,008
	Otras infc.	24	12745,83	6160,603	10144,44	15347,23	
	Total	55	16147,27	8536,303	13839,59	18454,96	
WBC 72 h	Neumonía	31	14896,13	7684,230	12077,53	17714,73	0,293
	Otras infc.	24	12779,17	6848,737	9887,20	15671,13	
	Total	55	13972,36	7341,995	11987,54	15957,18	
VAN inicio	Neumonía	31	13691,90	7949,427	10776,03	16607,78	0,026
	Otras infc.	24	9403,63	5137,136	7234,40	11572,85	
	Total	55	11820,65	7138,229	9890,92	13750,39	
VAN 72 h	Neumonía	31	10048,68	5515,912	8025,42	12071,93	0,312
	Otras infc.	24	8541,83	5322,528	6294,33	10789,34	
	Total	55	9391,15	5434,879	7921,89	10860,40	

OBJETIVO 3: Comparar las características demográficas y clínicas de los niños en cada grupo de acuerdo a la evolución cuantitativa a las 72 horas de la cuenta blanca y el VAN.

No hubo diferencias significativas en los grupos del estudio en las diferentes características demográficas y clínicas analizadas, tanto para las categorías de WBC como del VAN. Tablas 5 - 10.

Tabla 5

Características demográficas y clínicas por evolución de la cuenta leucocitaria a las 72 horas del diagnóstico de la sepsis

Variable	Evolución de la cuenta blanca a las 72 horas			Total	Valor de p
	Normal N=39	Leucopenia N=2	Leucocitosis N=31		
Sexo	25	1	19	45	0,907
Masculino	55,6%	2,2%	42,2%	100,0%	
Enfermedad crónica	18	2	10	30	0,119
	60,0%	6,7%	33,3%	100,0%	
Categoría médica	24	1	20	45	0,931
	53,3%	2,2%	44,4%	100,0%	

Tabla 6

Características de la infección por evolución de la cuenta leucocitaria a las 72

Variable	Evolución de la cuenta blanca			Total	Valor de p
	Normal N=39	Leucopenia N=2	Leucocitosis N=31		
Infección al ingreso	29 52,7%	1 1,8%	25 45,5%	55 100,0%	0,556
Shock- SDMO al ingreso	6 40%	0 -	9 60%	15 100,0%	0,374
Neumonía al ingreso	14 45,2%	1 3,2%	16 51,6%	31 100,0%	-
Antibiótico Adecuado	16 48,5%	0 0,0%	17 51,5%	33 100,0%	0,143
Infección en UCI	10 58,8%	1 5,9%	6 35,3%	17 100,0%	-
Neumonía adquirida en UCI	4 40,0%	0 0,0%	6 60,0%	10 100,0%	-
Progresión de la sepsis a las 72 h	12 57,1%	0 0,0%	9 42,9%	21 100,0%	0,647

Tabla 7

VARIABLES CONTINUAS POR CATEGORIAS DE EVOLUCION DE LA CUENTA BLANCA A LAS 72 HORAS

Tres categorías de WBC a las 72 horas		Edad en años	Probabilidad de muerte por PRIMIS	Días de VM	Días de UCI	Días de hospital
Normal	Media	4,000	19,285	8,90	12,54	36,87
	N	39	39	39	39	39
	Desv. típ.	4,6923	14, 7125	12,424	11,628	23,899
Leucopenia	Media	2,650	19,800	8,50	12,50	69,50
	N	2	2	2	2	2
	Desv. típ.	1,9092	20,7889	,707	2,121	13,435
Leucocitosis	Media	3,154	19,423	8,16	12,74	35,29
	N	31	31	31	31	31
	Desv. típ.	3,8207	18,5385	9,484	11,153	20,868
Total	Media	3,598	19,358	8,57	12,63	37,10
	N	72	72	72	72	72
	Desv. típ.	4,2666	16,3452	10,989	11,180	22,875
Valor de p	Anova	0,682	0,998	0,963	0,997	0,121

Tabla 8

Características demográficas y clínicas por evolución del VAN a las 72 horas del diagnóstico de la sepsis

Variable	Evolución del VAN a las 72 horas		Total	Valor de p
	Normal N=36	Neutrófilia N=36		
Sexo	25	20	45	0,165
Masculino	55,6%	44,4%	100,0%	
Enfermedad crónica	17	13	30	0,237
	56,7%	43,3%	100,0%	
Categoría médica	22	23	45	0,966
	48,9%	51,1%	100,0%	

Tabla 9

Características de la infección por evolución del VAN a las 72 horas

Variable	Evolución del VAN a las 72 horas		Total	Valor de p
	Normal N=36	Neutrofilia N=36		
Infección al ingreso	27 49,1%	28 50,9%	55 100,0%	0,500
Shock- SDMO al ingreso	5 25%	10 75%	15 100%	0,129
Neumonía al ingreso	13 41,9%	18 58,1%	31 100,0%	0,179
Antib Adecuado	14 42,4%	19 57,6%	33 100,0%	0,191
Infección en UCI	9 52,9%	8 47,1%	17 100,0%	-
Neumonía adquirida en UCI	2 20,0%	8 80,0%	10 100,0%	0,060
Progresión de la sepsis a las 72 h	8 38,1%	13 61,9%	21 100,0%	0,150

Tabla 10
Variables continuas por categorías de evolución del VAN a las 72 horas

Variable numérica	Clasificación del VAN a las 72 h de la sepsis	N	Media	Desviación típ.	Valor de p Anova
Edad en años	VAN normal	36	3,982	4,4090	0,449
	Neutrofilia	36	3,214	4,1455	
Probabilidad de muerte por PRIMIS	VAN normal	36	19,250	15,304	0,956
	Neutrofilia	36	19,467	17,542	
Días de VM	VAN normal	36	6,58	5,400	0,129
	Neutrofilia	36	10,56	14,411	
Días de UCI	VAN normal	36	10,42	5,184	0,097
	Neutrofilia	36	14,83	14,719	
Días de hospitalización	VAN normal	36	39,11	24,842	0,459
	Neutrofilia	36	35,08	20,881	

OBJETIVO 4: Calcular la mortalidad en los niños de cada categoría de acuerdo a la evolución cuantitativa de la WBC y el VAN a las 48- 72 horas de evolución

La progresión del SRIS con la infección del ingreso o la adquirida en UCI, fue similar para los niños que tenían la WBC normal y para los que persistían con leucocitosis a las 72 horas de evolución de la sepsis. Tampoco hubo diferencias en la mortalidad en ambos grupos. En los dos niños que permanecieron con leucopenia a las 72 horas no hubo progresión de la sepsis y sobrevivieron. Tabla 11.

Tabla 11

Resultado de la hospitalización por categoría de evolución de la cuenta leucocitaria a las 48-72 horas

Resultado de la hospitalización		Evolución de la cuenta blanca a las 48 horas			Total	Valor de p
		Normal N=39	Leucopenia N=2	Leucocitosis N=31		
Progresión del SRIS	NO	27	2	22	51	0,647
	SI	12	0	9	21	
		69,2%	100,0%	71,0%	70,8%	
Mortalidad	NO	33	2	28	63	0,668
	SI	6	0	3	9	
			15,4%	0,0%	9,7%	

Los niños que permanecieron con neutrófilia a las 72 horas de evolución de la sepsis, presentaron mayor frecuencia de progresión de la sepsis y mayor mortalidad, pero sin significancia estadística. Tabla 12

Tabla 12

Resultado de la hospitalización por categoría de evolución del VAN a las 48 horas

Resultado de la hospitalización		Evolución del VAN a las 72 horas		Total	Valor de p
		VAN normal	Neutrófilia		
Progresión del SRIS	NO	28 78%	23 64%	51 71%	0,150
	SI	8 22,2%	13 36%	21 29,2%	
Mortalidad	NO	32 89%	31 86%	63 87,5	
	SI	4 11%	5 14%	9 12,5%	

www.bdigital.ula.ve

Objetivo 5: Determinar por análisis bivariante las variables demográficas, clínicas y terapéuticas relacionadas con la mortalidad observada en la población objeto de estudio

En el grupo de variables categóricas analizadas no se encontró relación con mortalidad; la más cercana fue la progresión del SRIS durante la hospitalización en UCI con $p= 0,075$. Dentro de las variables continuas, la probabilidad de muerte calculada por el PRIMS, los días de VM y de hospitalización en UCI fueron mayores en los pacientes que fallecieron. Tablas 13 y 14

Tabla 13

Mortalidad por variables categóricas demográficas y clínicas

Característica	Mortalidad		Total	Valor de p
	Vivo	Muerto		
Sexo Masculino	41	4	45	0,202
	65,1%	44,4%	62,5%	
Enfermedad Crónica	24	6	30	0,104
	38,1%	66,7%	41,7%	
Ingreso médico	37	8	45	0,207
	58,7%	88,9%	62,5%	
Infección al Ingreso	49	6	55	0,358
	77,8%	66,7%	76,4%	
Sepsis severa	11	4	15	0,831
	17,5%	44,4%	20,8%	
Progresión del SRIS	16	5	21	0,075
	25,4%	55,6%	29,2%	

Tabla 14

Mortalidad por variables continuas demográficas y clínicas

VARIABLE	VIVO O MUERTO	N	Media	Desviación típ.	Valor de p
Edad en años	VIVO	63	3,375	4,1105	0,327*
	MUERTO	9	5,161	5,2414	
Probabilidad de muerte por PRIMIS	VIVO	63	17,917	15,1224	0,062*
	MUERTO	9	29,444	21,6328	
Días de ventilación mecánica	VIVO	63	6,49	5,786	0,013*
	MUERTO	9	23,11	23,246	
Días de UCI	VIVO	63	10,68	6,393	0,019*
	MUERTO	9	26,22	23,557	
Días de hospitalización	VIVO	63	37,00	21,841	0,247*
	MUERTO	9	28,67	22,594	

* U de Mann-Whitney

Objetivo 6: Determinar por análisis de regresión logística los factores independientes relacionados con la mortalidad en la población del estudio.

Para determinar las variables independientemente relacionadas con la mortalidad se procedió a un análisis multivariable, se introdujeron además de las categorías de la WBC y el VAN al inicio de la sepsis y a las 72 horas, la probabilidad de muerte por PRIMIS, la VM y la progresión del SRIS; solo el PRIMIS fue significativo ($p=0,037$).

Tabla 15

Tabla 15

Análisis multivariable de las variables relacionadas con mortalidad por todas las causas

	B	E.T.	Wald	Gl	Sig.	Exp(B)
WBC al Dx sepsis			,000	2	1,000	
WBC Dx (1)	,016	1,765	,000	1	,993	1,016
WBC Dx (2)	-19,761	21765,809	,000	1	,999	,000
WBC 72 horas	-,807	,651	1,534	1	,216	,446
Clat VAN Dx(1)	1,457	1,759	,686	1	,408	4,292
Cat VAN 72 horas	,837	,672	1,551	1	,213	2,309
PRIMS	,046	,022	4,328	1	,037	1,048
Progresión del SRIR(1)	-1,187	,898	1,749	1	,186	,305
VM (1)	19,154	18940,502	,000	1	,999	2082783,6
Constante	-3,172	1,447	4,806	1	,028	,042

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: CateleucoDX, WBC72, ClasVANDx, CatVAN72horas, PRIMS, AUMENTOcategórica, VMSINO.

www.bdigital.ula.ve

REVISIÓN INDIVIDUAL DE LOS CASOS DE MORTALIDAD:

Dentro de las nueve muertes observadas en esta cohorte, se encontró que solo cinco estaban relacionadas con la sepsis que motivó el ingreso a UCI o que surgió como complicación de la estancia en UCI. Dos muertes ocurrieron en el área de hospitalización varios días después de haber egresado de UCI, una (caso 8) fue secundaria a secuelas severas de hemorragia subaracnoidea (HSA) y otra (caso 4) debida a una crisis de hipertensión arterial pulmonar (HTAP) en una lactante cardiópata, los dos casos fueron excluidos. Otras dos muertes fueron excluidas a pesar de haber ocurrido en UCI pues fueron tardías y no relacionadas al proceso infeccioso (casos 1 y 9). Tabla 16

Tabla 16. Descripción de los casos de mortalidad del estudio y razón de exclusión

Nº	Probabilidad muerte PRIMS	Día de la muerte	Lugar de la muerte	Diagnóstico	Causa	Incluido/ Excluido	
1	13,2	75	UCI	Nefropatía lúpica/ subaracnoidea (HSA)	Hemorragia	Muerte encefálica	E
2	15,7	7	UCI	Endocarditis/ Sepsis		Shock cardiogénico	I
3	54,6	40	UCI	Meningitis bacteriana/ Sepsis		Muerte encefálica	I
4	11,0	25	Cuidados intermed.	CIA/ HTAP		Crisis de HTAP	E
5	25,5	23	UCI	Neumonía necrotizante/ Sepsis		SDMO	I
6	22,0	21	UCI	Postoperatorio tórax/ Mediastinitis		SDMO	I
7	69,6	1	UCI	Dengue/ intracraneana	SDMO/ Hemorragia	Muerte encefálica	I
8	9,1	21	Cuidados intermed.	Malformación arteriovenosa/ Hidrocefalia/ Derivación V-P	HSA/	Insuficiencia resp/ Obstr. Traqueostomo	E
9	44,3	27	UCI	TBC meníngea/ Derivación V-P	Hidrocefalia/	Muerte encefálica	E

Se realizó un segundo análisis multivariable incluyendo todas las variables del análisis anterior, observando que no mejoró la utilidad de la WBC y el VAN para predecir mortalidad, solo se mantuvo el PRIMS como predictor independiente ($p=0,039$). Tabla 17

Tabla 17

Análisis multivariable de las variables relacionadas con mortalidad secundaria a sepsis

	B	E.T.	Wald	Gl	Sig.	Exp(B)
WBC al Dx sepsis			,067	2	,967	
WBC Dx (1)	1,114	4,310	,067	1	,796	3,048
WBC Dx (2)	-19,738	19479,878	,000	1	,999	,000
WBC 72 horas	,163	,953	,029	1	,864	1,177
Paso 1 ^a Clat VAN Dx(1)	2,175	4,263	,260	1	,610	8,800
Cat VAN 72 horas	1,059	,971	1,189	1	,275	2,885
PRIMS	,071	,035	4,253	1	,039	1,074
Progresión del SRIR(1)	-2,465	1,594	2,392	1	,122	,085
VM (1)	19,373	16504,985	,000	1	,999	259226950,37
Constante	-26,818	16504,985	,000	1	,999	,000

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: CateleucoDX, WBC72, ClasVANDx, CatVAN72horas, PRIMs, AUMENTOcategórica, VMSINO.

www.bdigital.ula.ve

CAPITULO V: DISCUSION

La sepsis severa es una de las principales causas de muerte en pacientes críticamente enfermos; el diagnóstico de sepsis se hace por el juicio clínico subjetivo basado en los criterios de respuesta inflamatoria sistémica, los cuales son muy sensibles pero no específicos,³³ por esta razón surge la necesidad de utilizar herramientas objetivas (marcadores) con suficiente sensibilidad y especificidad, que puedan ser rutinariamente utilizados en la práctica clínica que faciliten el diagnóstico de sepsis y la predicción de su severidad, con el fin de promover el uso de medidas terapéuticas efectivas y disminuir la morbi–mortalidad por esta causa.³⁴

El diagnóstico clínico de la sepsis, suele estar apoyado en el aislamiento microbiológico en un escaso 30% de los pacientes, debido al amplio uso de tratamiento previo con antibióticos^{34,35} Otros recursos frecuentemente utilizados, como cuenta leucocitaria y VAN, así como los biomarcadores PCT (Procalcitonina) y PCR (Proteína C Reactiva), tienen limitaciones en su capacidad de predicción, son fluctuantes a lo largo del proceso infeccioso y su aumento o descenso obedecen a mecanismos fisiológicos que todavía se desconocen.³⁶

El presente trabajo busca conocer el comportamiento de la WBC y el VAN en la evolución clínica de niños con sepsis diagnosticada por criterios de SRIS en presencia de foco infeccioso, con el fin de favorecer la adecuada utilización de un recurso con mayor disponibilidad en nuestro medio hospitalario, respecto a biomarcadores como PCR y PCT.

En pediatría, la mayoría de los reportes en la literatura, informan escasa utilidad de la WBC y el VAN para predecir infección bacteriana severa especialmente en neonatos y lactantes (5, 18, 26, 27, 28, 29, 30) ; algunos autores han demostrado las ventajas de PCT y PCR sobre la cuenta leucocitaria para predecir bacteriemia (5, 28, 29, 30), sin embargo, no se encontraron estudios que relacionaran los valores de la cuenta blanca y el VAN encontrados al momento del diagnóstico de la sepsis con la mortalidad.

Basado en el ciclo vital y la corta vida media del neutrófilo, este estudio partió de la hipótesis de que la alteración persistente de la WBC y el VAN traduce ausencia de control de la fuente de infección y por lo tanto peor pronóstico. El análisis fue realizado sobre una base de datos registrada de manera prospectiva de los ingresos a la UCI del IAHULA (infectados y no infectados) en un período de 15 meses, donde a diario se realizó la evaluación de los criterios de SRIS, sepsis severa y shock séptico para determinar la evolución de la sepsis existente y la aparición de infección adquirida en UCI.

La campaña para sobrevivir a la sepsis propone una cuenta leucocitaria mayor a 12.000 o 14.000 blancos por mm^3 (dependiente de la edad > de una año) o la presencia de más de 10% de células inmaduras, como uno de los criterios diagnósticos de sepsis. Usando esos puntos de corte, en el presente estudio, el 60% de los niños tenía leucocitosis y un 36% tenía una cuenta leucocitaria normal,

para el momento del diagnóstico de la infección (de ingreso o adquirida en UCI); Seigel T, *et al*;⁵ en pacientes adultos, encontraron que el 52% de los pacientes tenía WBC normal, aun cuando la bacteriemia fue demostrada por hemocultivo, ambos (hematología y cultivos) obtenidos en las tres primeras horas del ingreso a la sala de emergencia.

El valor absoluto de neutrófilos (VAN) es considerado un marcador superior a la WBC para predecir infección bacteriana; la especificidad del $VAN \geq 10.000 \text{ cel/mm}^3$ es de 92,5 % (IC 95 %: 86-98), con escasa sensibilidad (9 %; IC 95%: 1-21) ⁶. Bhandari V, *et al*;³⁸ proponen un perfil hematológico en 128 neonatos con sepsis, caracterizado por: recuentos de leucocitos, absoluto de neutrófilos, absolutos de bandas y cocientes I/T (neutrófilos inmaduros/totales) significativamente mayores, así como recuentos plaquetarios más bajos, respecto a los neonatos no sépticos (n = 165), ($p < 0,001$).

Todos los pacientes incluidos en el presente estudio tenían infección bacteriana por clínica, para los cuales, el promedio del VAN en el momento inicial de la sepsis, fue de 11.271,89 (DT: 7.030,402; 1.540 a 35.998); el 64% de los niños con sepsis tenían neutrófilia, 36% con VAN normal (1.500 a 8.000 cel/mm^3) y no hubo pacientes con neutropenia.

Las neumonías fueron el foco infeccioso más frecuentemente observado tanto para la infección causa del ingreso a UCI como para la infección adquirida en UCI; en los

niños ingresados a UCI por neumonía (n=31), la cuenta blanca y el VAN al momento del diagnóstico de la sepsis fue más elevada que para los focos infecciosos restantes ($p=0,008$ y $0,026$ respectivamente). Brauner *et al*; ¹⁸ en un estudio retrospectivo en menores de 36 meses de edad, admitidos en la emergencia pediátrica por fiebre, encontraron que en el grupo de niños con leucocitosis extrema (> 25.000 blancos), la infección más frecuente fue la neumonía lobar (28% Vs 9,2% en otras infecciones; OR 3,83, IC del 95% 2,25 a 6,52).

Para evaluar la evolución de la WBC y el VAN durante la sepsis, se protocolizó un control hematológico a las 48 a 72 horas del tratamiento antibiótico (considerar feriados y fines de semana), momento para el cual el 54,2% de los niños tenía una WBC normal, dos pacientes permanecían con leucopenia y el VAN se mantenía elevado en el 50% de los casos. En la literatura revisada, no se encontraron estudios que relacionaran la evolución cuantitativa de la WBC y el VAN con la evolución clínica de la sepsis y la mortalidad por esta causa.

Bressan S, *et al*; ²⁶ consideraron la evolución temporal de la WBC y el VAN, en neonatos con fiebre de menos de 12 horas de evolución, ingresados en la emergencia del Hospital Universitario de Padova; los marcadores fueron medidos al momento de la admisión y repetidos a las seis y doce horas en aquellos neonatos con valores iniciales normales, encontrando que el AUCROC para detectar infección bacteriana mejoró de 0.77 a 0.85 para el VAN y de 0.59 a 0.79 para la WBC.

Fox E, *et al*; ³⁹ partiendo de la teoría de que los neutrófilos de los pacientes sépticos inducen una disfunción de la barrera endotelial, que contribuye con el desarrollo de disfunción orgánica; realizaron un estudio experimental con neutrófilos purificados de pacientes sépticos y de controles sanos. Encontraron que los neutrófilos de los pacientes sépticos redujeron la integridad del endotelio en mayor extensión que los neutrófilos normales. Sin embargo, en el estudio realizado en la UCI del IAHULA, la severidad de la sepsis al diagnóstico, la progresión de la sepsis y la mortalidad fueron independientes del VAN cuantificado al inicio de la sepsis y a las 48-72 horas de evolución.

El punto de corte para definir neutropenia en este estudio fue de 1.500 cel/mm³; Bermejo J, *et al*; ⁴⁰ reconocen una limitación al utilizar este valor de referencia; en su estudio con 195 pacientes postquirúrgicos con criterios diagnósticos de shock séptico, realizaron una categorización por deciles del valor absoluto de neutrófilos en un modelo de regresión de Cox univariante; sus resultados mostraron que el riesgo de fallecer se duplica cuando el VAN circulantes en sangre en el momento del diagnóstico del shock séptico es inferior a 7226,5 células/mm³ (percentil 20), que cuando se supera esta cifra.

Leliefeld P, *et al*; ⁴¹ proponen que además del recuento de la población de neutrófilos, la capacidad del neutrófilo para cumplir sus funciones homeostáticas, influyen en la susceptibilidad a las infecciones o puede resultar en la incapacidad de eliminar las infecciones existentes. Estas células efectoras del sistema inmune

innato circulan en estado inactivo y sirven como la primera línea de defensa contra la invasión de patógenos; en la inflamación severa, sin embargo, los neutrófilos se activan rápidamente, lo que afecta sus capacidades funcionales, como la quimiotaxis, fagocitosis y la muerte intracelular.

La mortalidad en la presente muestra de estudio, fue del 12,5% (n=9), tres de estas muertes ocurrieron en el grupo con infección adquirida en UCI (mortalidad grupo nosocomial: 17,6%) y seis ocurrieron en el grupo de infección al ingreso (mortalidad grupo ingreso: 11%). La única variable relacionada de manera independiente con la mortalidad fue la probabilidad de muerte estimada por el PRIMS ($p=0,037$). Este score estimó una mortalidad del 20,23% (DT: 18,0197, Min: 0,8 - Máx.: 73,4), resultado favorable para la UCIP del IAHULA y que fue interpretado por los autores del trabajo inicial como un resultado de la detección temprana del SRIS de nueva aparición y de la progresión de la sepsis, mediante la aplicación diaria de una lista de chequeo ⁴²

CAPITULO VI: CONCLUSIONES

1. El valor de la cuenta blanca y el VAN no se relacionaron con la severidad de la sepsis al diagnóstico de la infección. Aunque se observó una tendencia a aumentar la frecuencia de shock y SDMO en los niños con leucocitosis y neutrófilia; un volumen considerable de pacientes con clínica de infección bacteriana y sepsis, presenta cuentas leucocitarias y VAN dentro de límites normales.
2. Las infecciones respiratoria bajas son los procesos infecciosos que causan la mayor parte de los ingresos a la UCI del IAHULA y también ocupan el primer lugar en las infecciones adquiridas en la UCI; además los niños afectados por esta patología, presentan cuentas leucocitarias y VAN significativamente elevados respecto al resto de las infecciones.
3. La mortalidad en esta cohorte fue de 12,5%, inferior a lo estimado por el PRIMS (20%), lo que traduce la utilidad de la aplicación diaria de una lista de chequeo para detectar progresión de la sepsis existente y diagnóstico temprano de infecciones adquiridas en UCI, puesto que esta detección se acompañó de ampliación del espectro de terapia antibiótica y obtención de cultivos y otras análisis de laboratorio para investigar disfunción orgánica.

RECOMENDACIONES

Continuar en la línea de investigación de la cuenta leucocitaria y el VAN como predictores de severidad de la sepsis, realizando algunas modificaciones que se convirtieron en limitantes en el presente estudio:

1. Realizar un estudio similar de carácter prospectivo, que permita controlar las variables intervinientes como el cumplimiento de las medidas terapéuticas indicadas en el tiempo precoz establecido.
2. Ampliar el tiempo de recolección de la muestra poblacional, para mejorar el número de pacientes incluido, idealmente realizado en todas las áreas del hospital que reciba niños con infección (salas de emergencia y hospitalización) y mejor aún con un diseño multicéntrico.
3. Incluir pacientes con leucopenia y neutropenia independientemente de la causa. En este estudio se excluyeron los pacientes oncológicos que estaban recibiendo quimioterapia, pero también aquellos con neutropenia secundaria a la enfermedad propiamente dicha, por lo tanto no hubo pacientes con neutropenia menor de 1.500 cel/mm^3 en este análisis; grupo bien conocido presenta evolución tórpida ante la infección de cualquier etiología.
4. Movilizar los puntos de corte para definir leucocitosis y neutropenia, con la finalidad de mejorar la sensibilidad y especificidad de estas variables para

predecir shock séptico y mortalidad. La utilización de un VAN de 1.500 células o menos, es tradicionalmente aplicado para el seguimiento de niños bajo tratamiento con quimioterapia. Sin embargo, no se observan valores tan bajos en niños sin enfermedades oncológicas.

www.bdigital.ula.ve

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodriguez F, Henao A, Osorno S, Jaimes F, Clinical guidelines for diagnosis and treatment of sepsis in adults' emergency room. ACTA MED COLOMB 2008; 33 (3): 139 – 149.
2. Amulic B, Cazalet C, Hayes G, Metzler K, Zychlinsky A. Neutrophil Function: From Mechanisms to Disease. Annu. Rev. Immunol. 2012. 30:459–89
3. Bone R, Balk R, Cerra F, Dellinger R, Fein A, Knaus W, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest 1992; 101(6):1644-55.
4. Becker A. Interpretación del hemograma. Rev. chil. pediatr. 2001; 72(5):460-465.
5. Seigel T, Cocchi M, Saliccioli J, Shapiro N, Howell M, Tang A, et al. Inadequacy of temperature and white blood cell count in predicting bacteremia in patients with suspected infection. The Journal of Emergency Medicine 2012; 42, (3) 254 – 259.

6. Cuello C, Tamez L, Valdez J. Leucocitos en sangre, eritrosedimentación y proteína C reactiva en pacientes de 0 a 90 días de edad con fiebre sin focalización. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68(2):103-9
7. Stephens M, Smith R, Hitchcock K. Can you differentiate bacterial from viral pediatric infections based on the CBC?. *The Journal of family Practice* 2007; 56 (5): 390-392.
8. Al-Gwaiz L, Babay H. The Diagnostic Value of Absolute Neutrophil Count, Band Count and Morphologic Changes of Neutrophils in Predicting Bacterial Infections. *Med Princ Pract* 2007; 16:344–347.
9. Feverish illness in children. Assessment and initial management in children younger than five years. NICE clinical guideline. National Institute for Health and Care Excellence, 2013
10. Phillipson M, Kubes P. The neutrophil in vascular inflammation. *Nature medicine* 2011; 17(11): 1381- 1390. doi:10.1038/nm.2514
11. Brown K, Brain S, Pearson J, Edgeworth J, Lewis S, Treacher D. Neutrophils in development of multiple organ failure in sepsis. *Lancet* 2006, 368:157–169.
12. Bermejo J, Tamayo E, Ruiz G, Andaluz D, Herrán R, Muriel A. EXPRESS (Expresión Génica en Sepsis) and GRECIA (Grupo de Estudios y Análisis en

Cuidados Intensivos) groups. Circulating neutrophil counts and mortality in septic shock. *Critical Care* 2014, 18:407

13. Blumenreich M. Chapter 153: The White Blood Cell and Differential Count. En: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3rd edición, Boston: Butterworths; 1990.

14. Melo M. Interpretación del hemograma y pruebas de coagulación. *Pediatr Integral* 2012; XVI (5): 413.e1-413.e6.

15. Brown K, Treacher D. Neutrophils as potential therapeutic targets in sepsis. *Discovery Medicine* 2009, 27. Disponible en: www.discoverymedicine.com/k...brown/2009/. Visitado el 28 de abril del 2017

16. Iannicelli J. LABORATORIO (1): Interpretación de las pruebas de laboratorio más usadas. Publicada: 07/01/14. Disponible en: www.pediatrpractica.com.ar/note.php?id=1. Visitado el 27/1/17

17. Van den Bruel A, Thompson MJ, Haj-Hassan T, Stevens R, Moll H, Lakhanpaul M, Mant D. Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review. 2011.

18. Brauner M, Goldman M, Kozler E. Extreme leucocytosis and the risk of serious bacterial infections in febrile children. *Arch Dis Child* 2010; 95:209–

212. doi:10.1136/adc.2009.170969 Downloaded from <http://adc.bmj.com/> on April 23, 2017 - Published by group.bmj.com

19. Lim E-M, Cembrowski G, Cembrowski M, Clarke G. Race-specific WBC and neutrophil count reference intervals. *Int J Lab Hematol* 2010, 32:590–597.
20. Tiraje C, Begüm Ş K. Approach to the patient with neutropenia in Childhood .*Turk Pediatri Ars.* 2015; 50: 136-44.
21. Díaz de Heredia C. Bastida P. Interpretación del hemograma pediátrico. *Anales de Pediatría; An Pediatr Contin* 2004; 2(5):291-68.
22. Kyoto W, Coates T. A practical approach to neutrophil disorders. *Pediatr Clin North Am* 2002; 49: 929-71.
23. Goyette R, Key N, Wesley E. Hematologic Changes in sepsis and their therapeutic implications. *Resp Crit Care Med* 2004, 25(6): 645-659
24. Hack C, Zeerleder S. The endothelium in sepsis source of and target for inflammation. *Crit Care Med* 2001; 29 (/ Suppl):S21-S27

25. Fox E, Heffernan D, Cioffi W, Reichner J. Neutrophils from critically ill septic patients mediate profound loss of endothelial barrier integrity. *Crit Care* 2013; 17(5):R226. doi: 10.1186/cc13049.
26. Bressan S, Andreola B, Cattelan F, Zangardi T, Perilongo G, Da Dalt L. Predicting severe bacterial infections in well-appearing febrile neonates: laboratory markers accuracy and duration of fever. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Mar;29(3):227-32. doi: 10.1097/INF.0b013e3181b9a086.
27. De S, Williams G, Hayen A, Macaskill P, McCaskill M, Isaacs D, et al. Value of white cell count in predicting serious bacterial infection in febrile children under 5 years of age. *Arch Dis Child* 2014;99:493–499. doi:10.1136/archdischild-2013-304754
28. Lautz A, Dziorny A, Denson A, O'Connor K, Chilutti M, Ross R, et al. Value of Procalcitonin Measurement for Early Evidence of Severe Bacterial Infections in the Pediatric Intensive Care Unit. *J Pediatr* 2016; 179:74-81.
29. González D, Camacho G, Quintero O. Procalcitonina como marcador de sepsis en niños. *Rev Fac Med* 2016;64(2):215-21. DOI: <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v64n2.50585>

30. Zarkesh M, Sedaghat F, Heidarzadeh A, Tabrizi M, Moghadam K, Ghesmati S. Diagnostic Value of IL-6, CRP, WBC, and Absolute Neutrophil Count to Predict Serious Bacterial Infection in Febrile Infants. *Acta Med Iran* 2015; 53(7):408-411.
31. Dellinger P, Levy M, Carlet J, Bion J, Parker M, Jaeschke R, et al. for the International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee Society of Critical Care Medicine. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008*. *Crit Care Med* 2008 Reprint. DOI: 10.1097/01.CCM.0000298158.12101.41
32. Fioredda F, Calvillo M, Bonanomi S, et al. Congenital and acquired neutropenia consensus guidelines on diagnosis from the Neutropenia Committee of the Marrow Failure Syndrome Group of the AIEOP (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica). *Pediatr Blood Cancer* 2011;57:10–17
33. Reifel Saltzberg JM. Fever and signs of shock: the essential dangerous fever. *Emerg Med Clin North Am.* 2013;31(4):907-26.
34. Pierrakos C, Vincent J-L. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care Lond Engl.* 2010;14(1):R15.

35. Martin JB, Badeaux JE. Interpreting Laboratory Tests in Infection: Making Sense of Biomarkers in Sepsis and Systemic Inflammatory Response Syndrome for Intensive Care Unit Patients. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2017 Mar;29(1):119-130
36. Gucyetmez B, Atalan HK. C-Reactive Protein and Hemogram Parameters for the Non-Sepsis Systemic Inflammatory Response Syndrome and Sepsis: What Do They Mean? Stover CM, ed. *PLoS ONE.* 2016;11(2):e0148699.
37. Xiao W, Mindrinos MN, Seok J, Cuschieri J, Cuenca AG, Gao H, et al. A genomic storm in critically injured humans. *J Exp Med.* 2011; 208(13):2581-90.
38. Bhandari V, Wang C, Rinder C, Rinder H. Perfil hematológico de la sepsis en recién nacidos: antígeno CD64 expresado en neutrófilos como marcador diagnóstico. *Pediatrics (Ed esp).* 2008;65(1):19-25
39. Fox E, Heffernan D, Cioffi W, Reichner J. Neutrophils from critically ill septic patients mediate profound loss of endothelial barrier integrity. *Crit Care.* 2013; 17(5):R226. doi: 10.1186/cc13049.
40. Bermejo J, Tamayo E, Ruiz G, Andaluz D, Herrán R, Muriel A. Circulating neutrophil counts and mortality in septic shock. *Critical Care* 2014; 18(1):407

www.bdigital.ula.ve

41. Leliefeld P, Wessels C, Leenen L, Koenderman L, Pillay J. The role of neutrophils in immune dysfunction during severe inflammation. *Crit Care*. 2016; 23; 20:73 doi: 10.1186/s13054-016-1250-4.
42. Sanchez M, TEG 2016. Facultad de Medicina. Universidad De Los Andes. Merida. Venezuela.

www.bdigital.ula.ve