

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



UNS
UNIVERSIDAD
NACIONAL DEL SANTA

“Capacidad del Índice neutrófilo/linfocito combinado con la proteína C reactiva en predecir mortalidad a 28 días en pacientes con sepsis”

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

Autores:

Bach. García Guevara, Mariela Mercedes
ORCID: 0000-0002-8898-6761

Bach. Magallanes Borja, Lucero Angélica
ORCID: 0009-0004-9969-3093

Asesor:

Mc Mg. Alpaca Salvador, Hugo Aurelio
ORCID: 0000-0002-6805-6786

NUEVO CHIMBOTE-PERÚ

2026

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



UNS
UNIVERSIDAD
NACIONAL DEL SANTA

REVISADO Y V° B° DE:

ASESOR

Mc Mg. Alpaca Salvador, Hugo Aurelio

DNI: 18212554

ORCID: 0000-0002-6805-6786

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



UNS
UNIVERSIDAD
NACIONAL DEL SANTA

REVISADO Y V°B° DE:

Mc Esp. Beltrán Osorio, Rafael Roberto
PRESIDENTE
DNI: 32811980
ORCID: 0000-0001-6464-0697

Mc Esp. Salazar Ramírez, Ricardo Segundo
SECRETARIO
DNI: 16703360
ORCID: 0000-0002-8941-7368

Mc Mg. Alpaca Salvador, Hugo Aurelio
INTEGRANTE
DNI: 18212554
ORCID: 0000-0002-6805-6786



Recibo digital

Este recibo confirma que su trabajo ha sido recibido por Turnitin. A continuación podrá ver la información del recibo con respecto a su entrega.

La primera página de tus entregas se muestra abajo.

Autor de la entrega: Mariela Mercedes García Guevara,
Título del ejercicio: Tesis de Pregrado EPMH
Título de la entrega: "Capacidad del Índice neutrófilo/linfocito combinado con la pr...
Nombre del archivo: INFORME_FINAL_TESIS_CON_LUCERO_FINAL.docx
Tamaño del archivo: 1M
Total páginas: 67
Total de palabras: 18,599
Total de caracteres: 106,753
Fecha de entrega: 02-abr-2026 07:54p. m. (UTC-0500)
Identificador de la entrega: 2921169689



“Capacidad del Índice neutrófilo/linfocito combinado con la proteína C reactiva en predecir mortalidad a 28 días en pacientes con sepsis”

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.uns.edu.pe Fuente de Internet	2%
2	hdl.handle.net Fuente de Internet	1%
3	uvadoc.uva.es Fuente de Internet	1%
4	repositorio.puce.edu.ec Fuente de Internet	1%
5	repositorio.ug.edu.ec Fuente de Internet	<1%
6	www.elsevier.es Fuente de Internet	<1%
7	Submitted to Nightingale College - School of Nursing Trabajo del estudiante	<1%
8	ruidera.uclm.es Fuente de Internet	<1%
9	www.dspace.uce.edu.ec Fuente de Internet	<1%
10	core.ac.uk Fuente de Internet	<1%
11	www.sap.org.ar Fuente de Internet	

DEDICATORIA

A Dios, guía constante en cada etapa de mi camino, por fortalecer mi espíritu e iluminar mi mente, haciendo posible que hoy pueda culminar esta etapa de mi formación.

A mi querida madre, Andrea Guevara Paredes, quien ha sido el pilar fundamental de mi vida, por demostrarme su amor infinito, su sacrificio, su disciplina y su motivación para continuar adelante, incluso en los momentos más difíciles. A ella, que nunca dejó de creer en mí y que me impulsó alcanzar mis metas le dedico esta tesis con profundo amor.

A mi padre, Wilfredo García Sandoval por su apoyo firme y por enseñarme que la constancia y la dedicación son las herramientas más valiosas para hacer realidad los sueños. A mi familia, por su comprensión y cariño incondicional, y por recordarme siempre que por más obstáculos que surjan en la vida, jamás debemos darnos por vencidos.

A mis amistades, cuyo apoyo y compañía hicieron más llevadero este camino y me enseñaron que la verdadera amistad puede convertirse en hogar. A mi fiel mascota, “Cory”, compañera silenciosa en los momentos más difíciles, a quien guardo con inmenso cariño en lo más profundo de mi corazón.

Con sincero agradecimiento y respeto, dedico esta tesis a quienes han sido mi mayor motivo para seguir superándome cada día; pues este logro es fruto del esfuerzo y apoyo compartido de todos ellos.

Mariela Mercedes García Guevara

DEDICATORIA

A Dios, principio y sostén de todo mi camino, por la fortaleza en los momentos de cansancio, por la claridad ante la incertidumbre y por permitirme llegar hasta aquí cuando el esfuerzo parecía no ser suficiente.

A mi familia: A mi madre, Juliana Borja León, mi fuerza diaria y mi refugio eterno, por enseñarme que incluso cuando el cansancio pesa, los sueños no se abandonan. Y porque gracias a ella y por ella sigo avanzando. A mi hermano Juan Magallanes Borja, mi guía y figura paterna; por su sonrisa constante y por ser mi apoyo incondicional en cada etapa de mi camino.

A mis tíos Juana Borja y Benjamín Vásquez, por cuidarme desde la cuna y permitirme ser testigo de su unión y confiar en mí desde muy pequeña, acompañándome con amor y ejemplo a lo largo de mi vida. A mi sobrina, Julianita, mi pequeña imitadora, quien llegó para transformar nuestras vidas con su luz y su inmensa bendición.

A mis mejores amigas, Patricia y Candy, por darme hogar, compañía y contención desde el colegio; y demostrarme que la amistad también puede ser familia. A mis docentes, que contribuyeron en mi conocimiento, fortalecieron mi vocación y creyeron en mis capacidades incluso antes de que yo lo hiciera.

A todos los que hoy impulsan mi crecimiento: este título no es solo un logro individual, sino el eco de cada mano que sostuvo mi camino, acompañándome en la búsqueda constante de superación.

Lucero Angélica Magallanes Borja

AGRADECIMIENTO

En primer lugar, agradecemos a Dios, fuente suprema de sabiduría, fortaleza y esperanza, por guiarnos con su luz a lo largo de este camino académico y concedernos la perseverancia necesaria para culminar esta etapa trascendental de nuestras vidas.

Expresamos, con especial orgullo y gratitud nuestro reconocimiento a nuestra Alma Mater, la Universidad Nacional del Santa, casa superior de estudios que nos acogió y formó con rigor científico y sólidos principios éticos, inculcándonos que la medicina no es solo una profesión, sino un acto permanente de servicio, humanidad y compromiso con la vida.

Extendemos nuestro sincero agradecimiento al Hospital Eleazar Guzmán Barrón, institución que nos abrió sus puertas durante el último año académico, etapa decisiva para nuestra formación profesional. En sus pasillos consolidamos nuestros conocimientos y reafirmamos nuestra vocación.

Manifestamos un agradecimiento especial al Doctor Hugo Aurelio Alpaca Salvador, por su orientación constante y su disposición incondicional que hicieron posible la culminación de este proyecto. Su guía académica, rigurosidad y compromiso fueron esenciales para el desarrollo de la presente investigación.

Finalmente, expresamos nuestra profunda gratitud con todos nuestros docentes, quienes a lo largo de esta carrera compartieron sus conocimiento, experiencia y ejemplo profesional. Cada enseñanza recibida ha contribuido a forjar los médicos íntegros y comprometidos que hoy aspiramos a ser.

A todos ellos, nuestro más sincero agradecimiento.

García Guevara, Mariela Mercedes
Magallanes Borja, Lucero Angélica

ÍNDICE

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	15
1.1. DESCRIPCIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	15
1.2. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	16
1.3. FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS	17
1.4. JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA	17
1.5. LIMITACIONES	18
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	20
2.1. ANTECEDENTES	20
2.2. MARCO CONCEPTUAL	24
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	30
3.1. MATERIALES	30
2.2.5. TIPO DE INVESTIGACIÓN	30
2.2.6. UNIVERSO	30
2.2.7. POBLACIÓN	30
2.2.8. UNIDAD DE ANÁLISIS	30
2.2.9. MUESTRA	30
2.2.10. CRITERIOS DE SELECCIÓN	31
2.3. MÉTODOS	32
2.3.1. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	32
2.3.2. VARIABLES	32
2.3.3. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	33
2.3.4. MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	36
2.3.5. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	37
2.3.6. ANÁLISIS Y PROCESAMIENTO DE LOS DATOS	38
2.4. ASPECTOS ÉTICOS	39
CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN	40
3.1. RESULTADOS	40
3.2. DISCUSIÓN	46
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	50
5.1. CONCLUSIONES	50
5.2. RECOMENDACIONES	51
CAPÍTULO VI: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52
CAPÍTULO VII: ANEXOS	61

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Características sociodemográficas y clínicas basales de la población de estudio al ingreso hospitalario.....	41
Tabla 2: Características demográficas, clínicas y de laboratorio de los pacientes con sepsis según mortalidad hospitalaria.....	42
Tabla 3: Análisis de regresión logística multivariable para la predicción de mortalidad hospitalaria.....	44
Tabla 4: Rendimiento discriminativo de los modelos predictivos de mortalidad hospitalaria en pacientes con sepsis	45

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de pacientes con sepsis incluidos en el estudio.	40
---	-----------

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Prueba de normalidad de Kolmogorov–Smirnov para variables cuantitativas en pacientes con sepsis	61
Anexo 2. Análisis multivariable mediante regresión logística binomial para predictores de mortalidad en pacientes con sepsis	62
Anexo 3. Análisis multivariable mediante regresión logística binaria paso a paso para predictores de mortalidad en pacientes con sepsis.....	63
Anexo 4. Verificación del supuesto de linealidad en el logit para variables cuantitativas incluidas en el modelo de regresión logística	64
Anexo 5. Evaluación de multicolinealidad entre variables predictoras del modelo final	64
Anexo 6. Evaluación del ajuste y desempeño predictivo del modelo de regresión logística ...	65
Anexo 7. Análisis de factores de confusión en pacientes con sepsis	66
Anexo 8. Curva ROC del Ln(INL) como predictor de mortalidad hospitalaria.....	67
Anexo 9. Curva ROC del modelo combinado [Ln(INL) + Ln(Lactato)] para la predicción de mortalidad hospitalaria.....	68
Anexo 10. Curva ROC del modelo integral [Ln(INL) + Ln(Lactato) + Ln(EG)] para la predicción de mortalidad hospitalaria	69
Anexo 11. Ficha de recolección de datos	70

RESUMEN

Introducción: La sepsis constituye una de las principales causas de mortalidad hospitalaria a nivel mundial y representa un desafío clínico debido a la dificultad para identificar tempranamente a los pacientes con mayor riesgo de desenlace fatal. La búsqueda de biomarcadores accesibles, económicos y de rápida obtención ha cobrado gran relevancia en los últimos años. Entre ellos, el índice neutrófilo/linfocito (INL), el lactato sérico y la proteína C reactiva (PCR) han sido propuestos como herramientas útiles para la estratificación pronóstica; sin embargo, la evidencia sobre su utilidad conjunta en nuestro medio aún es limitada.

Objetivo: Evaluar el valor predictivo del índice neutrófilo/linfocito y la proteína C reactiva para mortalidad hospitalaria en adultos con sepsis y desarrollar un modelo pronóstico basado en biomarcadores accesibles. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva que incluyó 304 pacientes adultos con diagnóstico de sepsis atendidos en el Hospital III EsSalud Chimbote durante el periodo 2020–2024. Se analizaron variables clínicas, demográficas y biomarcadores al ingreso hospitalario mediante regresión logística multivariable y curvas ROC para evaluar la capacidad discriminativa de los modelos pronósticos. **Resultados:** La mortalidad hospitalaria fue de 43,1 %. Los pacientes fallecidos presentaron mayor frecuencia de ventilación mecánica, menor presión arterial media, menor puntuación en la escala de Glasgow y mayores niveles de lactato sérico e INL. En el análisis multivariable, el lactato (ORa = 350,01; p <0,001) y el INL (ORa = 2,99; p = 0,001) se identificaron como predictores independientes de mortalidad, mientras que la escala de Glasgow mostró un efecto protector (ORa = 0,009; p <0,001). El modelo combinado alcanzó una excelente capacidad discriminativa con AUC de 0,98, sensibilidad del 97 y especificidad del 98 %. La PCR no evidenció utilidad como predictor independiente. **Conclusiones:** El índice neutrófilo/linfocito y el lactato sérico son predictores independientes de mortalidad en pacientes con sepsis. Su integración con la escala de Glasgow permite una estratificación temprana y precisa del riesgo, constituyendo una herramienta clínica útil en entornos con recursos limitados.

Palabras clave: “Sepsis”, “mortalidad”, “índice neutrófilo/linfocito”, “biomarcadores”, “pronóstico”.

ABSTRACT

Introduction: Sepsis is one of the leading causes of in hospital mortality worldwide and remains a major clinical challenge due to the difficulty of early identification of high risk patients. The search for accessible, low cost, and rapidly available biomarkers has become increasingly important. Among them, the neutrophil to lymphocyte ratio (INL), serum lactate, and C reactive protein (CRP) have been proposed as prognostic tools; however, evidence regarding their combined usefulness in our setting remains limited. **Objective:** To evaluate the predictive value of the neutrophil to lymphocyte ratio and C reactive protein for in hospital mortality in septic adults and to develop a prognostic model based on accessible biomarkers. **Materials and Methods:** A retrospective cohort study including 304 adult patients with sepsis admitted to Hospital III EsSalud Chimbote between 2020 and 2024 was conducted. Clinical, demographic, and laboratory variables at admission were analyzed using multivariable logistic regression and ROC curves to assess the discriminative performance of prognostic models. **Results:** In hospital mortality was 43,1%. Non survivors required more mechanical ventilation, had lower mean arterial pressure, lower Glasgow coma scale scores, and higher serum lactate and INL levels. Multivariable analysis identified lactate (aOR = 350,01; $p < 0,001$) and INL (aOR = 2,99; $p = 0,001$) as independent predictors of mortality, while the Glasgow scale showed a protective effect (aOR = 0,009; $p < 0,001$). The combined model demonstrated excellent discriminative ability with an AUC of 0,98, sensitivity of 97 %, and specificity of 98 %. CRP did not show independent predictive value. **Conclusions:** INL and serum lactate are independent predictors of mortality in sepsis. Their integration with the Glasgow scale enables early and accurate risk stratification and represents a useful clinical tool, particularly in resource limited settings.

Keywords: “Sepsis”, “mortality”, “neutrophil to lymphocyte ratio”, “biomarkers”, “prognosis”.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1.1. DESCRIPCIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

La sepsis es un síndrome influenciado por factores patógenos y factores del huésped, como sexo, raza, edad, comorbilidades y ambiente (Singer et al., 2016). Se define como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por la respuesta desregulada del huésped a la infección (Perner et al., 2018; Ko et al., 2023). En la realidad actual, representa un desafío epidemiológico debido a que se ha convertido en uno de los principales problemas de salud pública alcanzando cifras anuales según la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 49 millones de casos a nivel mundial, además presenta una prevalencia de 19 % en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (Dong et al, 2023).

En América Latina, la sepsis también tiene un impacto significativo afectando a 50,000 personas anualmente, esa situación no es ajena en el contexto peruano, teniendo cifras de aproximadamente 25 casos por cada 1,000 habitantes y con una prevalencia local de más de 2,200 casos por cada 100,000 habitantes (Dávila et al., 2020). Dada la alta prevalencia de esta enfermedad, los biomarcadores séricos definidos como moléculas cuantificables presentes en una muestra biológica pueden servir para establecer un diagnóstico precoz, cuantificar la gravedad o monitorizar la evolución de la enfermedad, hasta la actualidad se han identificado aproximadamente 250 biomarcadores predictores de mortalidad. (Morrow, D. & de Lemos, J., 2007; Julián-Jiménez, A. & Candel-González, J., 2014).

Por otro lado, la OMS ha reconocido esta enfermedad como prioritaria de componente crítico debido a su alta mortalidad y como principal causa de muerte por infección. A nivel mundial, alrededor de 11 millones de personas fallecen cada año debido a la sepsis, constituyendo hasta el 20 % de todas las muertes. En Latinoamérica se han registrado aproximadamente 17,000 fallecimientos anuales, una cifra 13 veces mayor que los fallecidos en accidentes de tráfico, y en nuestro país la tasa de mortalidad oscila entre 25,3 % a 40 % incrementándose de acuerdo a la presencia de ciertos factores de riesgo según una investigación llevada a cabo en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en pacientes ingresados a la UCI con diagnóstico de choque séptico (Dávila et al., 2020).

De tal manera, su detección temprana es vital, ya que cada hora de retraso en el tratamiento de sepsis se asocia con un aumento del 7 al 10 % en la mortalidad (Agnello, L. & Ciaccio, M., 2023). Debido a esto se ha propuesto el sistema de puntuación de Evaluaciones de Insuficiencia Orgánica y Secuencial (SOFA) como predictor de mortalidad en pacientes con

sepsis; sin embargo, ha sido criticado por su capacidad limitada para predecir los resultados de los pacientes (Song et al., 2020). Ante la problemática de que el diagnóstico precoz y cuantificación de la gravedad de la sepsis continúa siendo un desafío por la falta de signos y/o síntomas específicos, se plantea este estudio con la siguiente pregunta: “¿La relación índice neutrófilo/linfocito (INL) combinada con la proteína C reactiva (PCR) predice la mortalidad a 28 días en pacientes con sepsis?”. La urgencia de este enfoque se refleja en las cifras epidemiológicas alarmantes, tanto a nivel mundial como local, subrayando la necesidad de avanzar en la comprensión de la sepsis para identificar pacientes de alto riesgo, mejorar los resultados clínicos, y reducir a futuro la carga de esta enfermedad en la salud pública. (Wen et al., 2024; Zang, Y. & Khalid S., Jiang L., 2019; Ruiz, B. & Pantoja-Sánchez LR., 2022)

1.2. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.2.1. OBJETIVO GENERAL

- Determinar si la relación índice neutrófilo-linfocito (INL) combinada con la proteína C reactiva (PCR) predice la mortalidad a 28 días en pacientes con sepsis

1.2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar si el lactato sérico es una variable interviniente de mortalidad a 28 días en pacientes con sepsis.
- Determinar si la escala de Glasgow es una variable interviniente de mortalidad a 28 días en pacientes con sepsis.
- Determinar si la edad, sexo y comorbilidades son variables intervinientes de mortalidad a 28 días en pacientes con sepsis.
- Desarrollar un modelo predictivo para mortalidad a 28 días en pacientes con sepsis.
- Describir el perfil clínico y demográfico de los pacientes con sepsis en relación a los sobrevivientes y no sobrevivientes.
- Cuantificar la prevalencia de mortalidad a 28 días en pacientes con sepsis en función de los niveles de índice neutrófilo/linfocito (INL) y proteína C reactiva (PCR) al ingreso hospitalario.
- Comparar la capacidad predictiva de INL y PCR con otros biomarcadores utilizados en sepsis, evaluando su efectividad en la predicción de mortalidad a 28 días.

1.3. FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS

1.3.1. Hipótesis nula (H₀): La relación índice neutrófilo-linfocito (INL) combinada con la proteína C reactiva (PCR) no predice la mortalidad a 28 días en pacientes con sepsis.

1.3.2. Hipótesis alterna (H_a): La relación índice neutrófilo-linfocito (INL) combinada con la proteína C reactiva (PCR) predice la mortalidad a 28 días en pacientes con sepsis.

1.4. JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA

La presente investigación se justifica principalmente por su relevancia y originalidad debido a que existen un número limitado de estudios a nivel regional que evalúen el uso combinado del índice neutrófilo-linfocito (INL) y la proteína C reactiva (PCR) como predictores de mortalidad en pacientes adultos con sepsis. Si bien se han desarrollado investigaciones prospectivas con muestras significativas, estas provienen de países desarrollados, por lo que sus resultados no necesariamente son extrapolables al contexto peruano, donde las condiciones epidemiológicas, recursos disponibles y características de la población difieren considerablemente.

Asimismo, muchos de los estudios existentes presentan limitaciones metodológicas o no alcanzan un alto nivel de evidencia, lo que resalta la necesidad de generar investigaciones que aporten mayor conocimiento sobre este tema, especialmente en entornos locales.

En este sentido, lo que busca el presente estudio es contribuir a la estratificación temprana del riesgo de mortalidad en pacientes sépticos, mediante el uso de biomarcadores accesibles, económicos y fácilmente aplicables en la práctica clínica. Esto permitiría una identificación oportuna de pacientes con mayor riesgo, favoreciendo la toma de decisiones clínicas más rápidas y precisas, lo cual es fundamental en escenarios críticos como la unidad de cuidados intensivos y hospitalización, donde la sepsis representa una de las principales causas de morbimortalidad.

De esta manera, se espera aportar a la mejora de la calidad de atención médica y, potencialmente, a la reducción en las cifras de mortalidad asociada a sepsis en nuestro medio. Finalmente, los resultados de esta investigación podrán servir como base para futuros estudios y como sustento para el manejo clínico de pacientes sépticos por parte de médicos generales e intensivistas.

1.5. LIMITACIONES

El presente estudio presenta limitaciones que deben ser consideradas al interpretar los resultados:

Primero, existe riesgo de sesgo de selección debido a la exclusión del 29,1 % de los pacientes (n=125), principalmente por ausencia de PCR (n=73) y gasometría arterial (n=52). Esta restricción condicionó la inclusión a la disponibilidad de laboratorio completo al ingreso, lo cual depende del proceso asistencial y podría estar relacionado con el nivel de gravedad basal. En consecuencia, podría haberse modificando la distribución del riesgo en la cohorte analizada y las estimaciones del modelo. La dirección y magnitud del sesgo no pudieron determinarse al no disponerse de información comparativa de los pacientes excluidos.

Segundo, la medición única de biomarcadores introduce imprecisión debido a la variabilidad biológica intraindividual, lo que podría atenuar las asociaciones estimadas en comparación con mediciones seriadas. Tercero, la ausencia de información sobre el uso previo de corticosteroides puede generar sesgo de información, dado que estos fármacos pueden modificar el INL en un subgrupo de pacientes. Cuarto, la no inclusión de biomarcadores adicionales planeados originalmente (como la procalcitonina y la relación MHR) por limitación institucional restringe la comparación con modelos multimarcador y podría afectar la capacidad de ajuste pronóstico.

Quinto, aunque la aplicación de transformación logarítmica permitió cumplir el supuesto de linealidad en el logit, el amplio intervalo de confianza del OR del lactato (51,40–2383,32) evidencia imprecisión estadística, probablemente asociada a alta variabilidad y tamaño muestral efectivo limitado en el análisis multivariable. Sexto, el periodo 2020–2024 que incluye la pandemia por COVID-19 y la ausencia de un análisis estratificado por etiología viral introducen heterogeneidad etiológica no controlado. Dado que las infecciones como el SARS-CoV-2 o dengue inducen riesgo de linfopenias severas que elevan el INL de forma independiente a la severidad de la sepsis bacteriana. Esta variabilidad biológica debe considerarse al interpretar la magnitud de la asociación (ORa 2,99) del INL con la mortalidad hospitalaria.

Séptimo, la ausencia de variables clínicas relevantes como comorbilidad acumulada, fragilidad basal, estado nutricional y tratamiento antibiótico previo implica riesgo de confusión residual no cuantificada, que puede sesgar las estimaciones en dirección indeterminada. Octavo, la falta de validación interna mediante remuestreo y validación externa limita la evaluación del desempeño del modelo en otras poblaciones y no permite estimar el grado de optimismo del mismo.

Noveno, la prueba de Hosmer-Lemeshow mostró falta de calibración ($p < 0,001$). Si bien el modelo sin transformación presentó mejor calibración según esta prueba, no cumplió el supuesto de linealidad en el logit y presentó mayor AIC, por lo que no constituye alternativa estadísticamente preferible. En contextos de alta discriminación, la prueba puede detectar desviaciones pequeñas con significación estadística.

En cuanto a la validez externa, los hallazgos son aplicables en servicios de emergencia, hospitalización y unidades de cuidado intensivo en entornos con recursos limitados, dado que las variables incluidas en el modelo son de bajo costo, de obtención rápida y ampliamente disponibles, conforme a las recomendaciones de Mandal y Valenzuela (2018) y al enfoque de Han et al. (2025), quienes destacaron la viabilidad clínica de nomogramas basados en biomarcadores de rutina en población geriátrica. No obstante, la generalización debe realizarse con cautela considerando los siguientes aspectos: la alta prevalencia de shock séptico en la cohorte limita la extrapolación a poblaciones con sepsis sin compromiso hemodinámico; la exclusión de pacientes inmunocomprometidos, en quienes la dinámica leucocitaria difiere por la supresión de la respuesta neutrofilica, restringe la aplicabilidad a poblaciones con respuesta inmune preservada; la mediana de edad de 78 años circunscribe los resultados a población geriátrica con alta carga de comorbilidad; el predominio del foco respiratorio (46,1 %), comparable al de Ren et al. (2022), podría reflejar un contexto epidemiológico específico no extrapolable a otras poblaciones; y la necesidad de gasometría arterial para la obtención del lactato limita la implementación del modelo en centros de menor complejidad donde este recurso no está disponible de forma continua.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES

A nivel internacional se han registrado la mayor cantidad de investigaciones vinculadas a las variables del presente estudio en China:

Un metaanálisis realizado en 2024 con el objetivo de investigar el valor de la relación neutrófilos-linfocitos en la predicción del pronóstico de pacientes adultos con sepsis, incluyó a 12 estudios con un total de 10,811 pacientes, de los cuales 8.389 fueron sobrevivientes y 2,422 fallecidos. En la investigación se identificó una correlación significativa entre niveles elevados de INL y un mayor riesgo de mortalidad en pacientes adultos con sepsis. Este hallazgo fue respaldado por un modelo de efectos aleatorios que obtuvo un HR de 1,6884, con un intervalo de confianza del 95 % que oscila entre 1,4338 y 1, 9882. Concluyendo que el INL es un biomarcador confiable para predecir el riesgo de mortalidad en pacientes adultos con sepsis (Wu et al., 2024).

En 2021 se realizó una cohorte retrospectiva con la finalidad de analizar la eficacia del cociente monocitos/colesterol de lipoproteínas de alta densidad (MHR), en combinación con el cociente neutrófilos/linfocitos (INL), medidos el día del ingreso, para predecir el riesgo de mortalidad a 28 días en pacientes críticos con sepsis. La investigación incluyó una muestra de 274 pacientes adultos sépticos, conformados por 79 fallecidos y 195 sobrevivientes. El análisis de regresión de Cox multivariante reveló que tanto el INL como el MHR presentaron una fuerte asociación con la mortalidad, incluso tras ajustar por otros factores de confusión. Los resultados mostraron que el INL (HR = 1,404; IC del 95 %: 1,170-1,684; P < 0,001) y el MHR (HR = 1,217; IC del 95 %: 1,112-1,331; P < 0,001) se mantienen como predictores significativos de mortalidad en pacientes con sepsis, sin embargo, la PCR (HR = 1,004; IC del 95 %: 0,947-1,064; P = 0,900) y PCT (HR = 1,024; IC del 95 %: 0,954-1,098; P = 0,517) no obtuvieron resultados significativos para predictores de mortalidad (Li et al., 2021).

Otra cohorte retrospectiva en 2020 con el fin de examinar si la relación neutrófilos-linfocitos (NLCR) es un predictor de mortalidad en pacientes adultos con sepsis, incluyeron a 3043 pacientes, quienes fueron clasificados en cuartiles de NLCR. En el primer cuartil ($\leq 5,89$) se encontraban 760 pacientes, en el segundo cuartil ($>5,89, \leq 10,69$) 759 pacientes, en el tercer cuartil ($>10,69, \leq 20,25$) 766 pacientes, y en el cuarto cuartil ($>20,25$) 758 pacientes. La mortalidad a los 7 días fue del 13,4 %, 9,9 %, 13,6 % y 14,2 % respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas entre los cuartiles (P = 0,064). Sin embargo, en el análisis

multivariado, tras ajustar por factores de confusión, se observó que el cuartil más alto de NLCR ($>20,25$) se asoció con un mayor riesgo de mortalidad a los 28 días [HR : 1,22, IC del 95 %: 1,01-1,49; P = 0,046]. Evidenciando que a un nivel más alto de NLCR aumenta la mortalidad a 28 días en los pacientes adultos con sepsis (Ye et al., 2020).

En 2019 realizaron una cohorte prospectiva con el objetivo de determinar la capacidad predictiva del índice neutrófilos-linfocitos (INL) y del lactato plasmático sobre la mortalidad a 28 días en pacientes con sepsis. La investigación incluyó a 63 pacientes adultos con sepsis ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos entre septiembre de 2016 y octubre de 2018. Se midieron los valores de INL, lactato plasmático, procalcitonina (PCT) y proteína C reactiva (PCR), siendo la mortalidad a los 28 días el desenlace principal. Los resultados evidenciaron que los pacientes no sobrevivientes presentaron niveles significativamente mayores de INL y lactato plasmático en comparación con los sobrevivientes. Se estableció un punto de corte de 14,08 para el INL, con una sensibilidad del 78,3 % y especificidad del 50 % para predecir mortalidad; mientras que para el lactato plasmático el punto de corte fue 2,99 mmol/L, con una sensibilidad del 82,6 % y especificidad del 55 %. Asimismo, la combinación de ambos biomarcadores mejoró la capacidad predictiva (AUC = 0,736), superando a su uso individual. En conclusión, el estudio determinó que el incremento del INL y del lactato plasmático se asocia significativamente con mayor mortalidad en pacientes con sepsis, por lo que ambos biomarcadores pueden considerarse herramientas pronósticas útiles para la estratificación del riesgo y optimización del manejo clínico (Liu et al., 2019).

Por otra parte, en España, una cohorte prospectiva en 2022 con la finalidad de evaluar la existencia de una relación entre el INL durante la primera semana y la mortalidad, ajustando por la gravedad de la sepsis. Para el estudio se incluyó a 203 pacientes, conformados por 135 sobrevivientes y 68 fallecidos. El análisis de regresión logística múltiple identificó una correlación significativa entre los valores del INL en los días uno ($p < 0,001$), cuatro ($p = 0,004$) y ocho ($p = 0,01$) para predecir la mortalidad, controlando los niveles de SOFA y ácido láctico en esos días. Además, el análisis Kaplan–Meier indicó que los pacientes con un INL mayor a 12,1 presentaban un riesgo significativamente más alto de mortalidad (HR = 2,9; IC del 95% = 1,80–4,73; $p < 0,001$). Estos hallazgos sugieren que el INL, un marcador sencillo derivado de un hemograma convencional podría utilizarse como un predictor estándar de mortalidad en pacientes con sepsis (Lorente et al., 2022).

En el Líbano, una cohorte prospectiva con el objetivo de analizar la capacidad predictiva del INL para mortalidad hospitalaria en pacientes con sepsis y determinar el valor de corte con mayor precisión predictiva. El estudio incluyó a 865 pacientes y 199 de ellos fallecieron. Se determinó que el valor óptimo del INL para predecir la mortalidad fue de 14,20, con una sensibilidad del 44,8 % y una especificidad del 65,3 %. El área bajo la curva fue de 0,552, con un intervalo de confianza del 95 % entre [0,504–0,599] y un valor de $P = 0,03$. Los pacientes cuyo INL superaba el punto de corte tenían una menor probabilidad de supervivencia; sin embargo, al ajustar por posibles factores de confusión, no se encontró una asociación significativa entre el INL y la mortalidad hospitalaria ($OR = 1,451$, IC del 95 % = [0,927–2,270], $P = 0,103$) por lo que se recomienda la realización de estudios adicionales, idealmente prospectivos y con un mayor tamaño muestral (Chebl et al., 2022).

En Filipinas se realizó una cohorte retrospectiva en 2018 con el objetivo principal de investigar la relación de recuento de neutrófilos-linfocitos (NLCR) al ingreso como un biomarcador pronóstico de la bacteriemia y la mortalidad en hospitalizados con diagnóstico de sepsis y shock séptico. Este estudio incluyó 120 pacientes adultos en UCI y UCIN, de los cuales 76 pacientes fallecieron. Se encontró una asociación significativa entre valores altos de NLCR y la mortalidad hospitalaria ($P = 0,0001$); además un OR de 1,6372 para valores de NLCR superiores a 10 sensibilidad (97,37 %), especificidad (93,18 %) y tasa de aciertos (93,33 %). A partir de estos resultados se concluye que los niveles elevados de NLCR (>10) predicen la mortalidad hospitalaria con alta exactitud y precisión (Mandal & Valenzuela, 2018).

En 2019 llevaron a cabo una cohorte retrospectiva en Turquía para evaluar la eficacia del (INL) como predictor de mortalidad y la respuesta al tratamiento en pacientes sépticos de UCI. Se incluyeron 591 pacientes (144 fallecidos). Al primer día de estancia en la UCI, se observaron niveles de INL y PCR similares entre pacientes. No obstante, al tercer día de tratamiento, el INL mostró un incremento en pacientes que no respondieron (11,8), frente a los que sí respondieron (8,5). Cuando el INL alcanzó valores de 15 o más en el tercer día, la razón de probabilidades de mortalidad se elevó a 6,96 (IC: 1,4–34,1, $P < 0,017$). Además, el INL y la PCR revelaron una tendencia similar en el aumento de la mortalidad a lo largo de la estancia en la UCI, con valores en los días uno, tres y final de 0,52, 0,58, 0,78 y 0,56, 0,70, 0,78, respectivamente. Evidenciando que el INL puede predecir la mortalidad y evaluar la efectividad de los antibióticos en pacientes con sepsis y shock séptico en la UCI (Sari et al., 2019).

En 2019, una cohorte retrospectiva en China con la finalidad de evaluar la relación entre el INL al ingreso y la mortalidad hospitalaria a 28 días en pacientes sépticos en el servicio de urgencias; incluyeron a 174 pacientes, de los cuales 80 fallecieron en el hospital. Se observó que un mayor valor de INL en pacientes con sepsis o shock (OR = 0,32; IC del 95 %: 0,15 a 0,67) presentaban mayores posibilidades de mortalidad. El área bajo la curva (AUC) del INL como predictor de la supervivencia hospitalaria fue de 0,622 (IC 95 %: 0,54–0,71; P = 0,006) y el valor de corte fue 9,11 con una sensibilidad de 0,551 y una especificidad de 0,707. De esta manera, el estudio concluyó que el INL al ingreso se estableció como un predictor independiente de mortalidad hospitalaria en pacientes con sepsis (Ni et al., 2019).

En 2023, se llevó a cabo una revisión sistemática en Australia para investigar si la combinación de la proteína C reactiva (PCR) con el qSOFA podría aumentar la precisión en la predicción de mortalidad y sepsis en adultos hospitalizados. Esta revisión incluyó cuatro estudios retrospectivos con 2070 pacientes. Los resultados mostraron que, al añadir la PCR, la sensibilidad de qSOFA para mortalidad se elevó un 71,4 % y 42,9 %. Sin embargo, la especificidad de qSOFA para mortalidad disminuyó un 7,0 % y 12,0 % con la inclusión de PCR. El valor predictivo positivo (VPP) al combinar qSOFA y PCR mostró una caída del 19,3 % y 20,1 %, respectivamente. En contraste, el valor predictivo negativo (VPN) aumentó en un 6,8 y un 2,6 % al incorporar la PCR. Concluyendo que la adición de PCR a la evaluación qSOFA optimiza la capacidad para detectar pacientes con sepsis y para estimar su riesgo de mortalidad, en comparación con el uso del qSOFA por sí solo. (Zacharakis et al., 2023)

En 2020, Koozi y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo en Suecia para evaluar la PCR al ingreso a la UCI como un marcador de riesgo independiente para la mortalidad a 30 días y la duración de la estancia hospitalaria (LOS). Se incluyeron un total de 851 ingresos conformados por 95 sobrevivientes y 141 fallecidos. A la regresión exponencial mostraron que niveles de PCR mayores a 100 mg/L se correlacionaba con supervivencia en UCI (P < 0,001) y para los de hospitalización (P = 0,002) concluyendo que la PCR puede ser un marcador temprano y simple para el pronóstico en los ingresos a la UCI por sepsis (Koozi, Lengquist, & Frigyesi, 2020).

Con respecto a los antecedentes a nivel nacional, no se han encontrado investigaciones previas que aborden de manera específica la combinación de las variables empleadas en este estudio. A pesar de que existen diversas investigaciones relacionadas a la temática general, los estudios locales no han abordado estas variables de manera directa.

2.2. MARCO CONCEPTUAL

2.2.1. SEPSIS Y SU EVOLUCIÓN

En 1991, el American College of Chest Physicians (ACCP) junto con la Society of Critical Care Medicine (SCCM) organizaron un encuentro de especialistas con el propósito de formular diversos conceptos que fueran aplicables a individuos diagnosticados con sepsis y establecer criterios uniformes y estandarizados para su detección temprana. Durante esta conferencia, se establecieron conceptos iniciales de sepsis “Sepsis-1”, como la consecuencia del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) del organismo sumado a una infección conocida o sospechada (Zahar JR et. al, 2011; Dellinger RP et. al, 2008).

Por consiguiente, se presentaron cuatro criterios para SIRS: 1) valores térmicos corporales por encima de 38°C o debajo de 36°C; 2) ritmo cardíaco excediendo los 90 latidos por minuto; 3) ritmo respiratorio superior a 20 por minuto o niveles de presión de dióxido de carbono (PaCO₂) menores a 32 mmHg; 4) concentración leucocitaria mayor a 12,000/mm³ o menor a 4,000/mm³, o presencia de formas inmaduras de neutrófilos superior al 10 %. Estos criterios tienen un alto nivel de sensibilidad, considerando que aproximadamente el 90 % de los ingresantes a UCI satisfacen estas condiciones clínicas. (Sprung, CL. et.al, 2006)

En casos donde la sepsis viene acompañada de disfunción orgánica, incluyendo hipoperfusión o hipotensión, se considera “sepsis grave”. Si persiste la hipotensión o la hipoperfusión tisular tras administrar líquidos adecuadamente, se habla de “shock séptico”. Asimismo, se introdujo el concepto de Síndrome de Disfunción Multiorgánica (SDMO) para describir el deterioro funcional de dos o más sistemas orgánicos en patologías agudas, lo que exige soporte médico para recuperar el equilibrio interno, siendo la sepsis considerada como la causa más común de SDMO en pacientes graves, y el factor determinante de mortalidad más relevante dentro de este grupo de pacientes (Bone et al., 1992).

No obstante, pese a las definiciones expuestas, aún no se contaba con una terminología única para describir los procesos de la sepsis ni criterios de diagnóstico uniformes. Es por ello que, en 2001 se realizó una conferencia internacional organizada por la Sociedad de Medicina Crítica y Cuidados Críticos junto con otras instituciones. En este encuentro, se decidió ratificar las definiciones propuestas en 1992, al mismo tiempo que se identificaron y abordaron sus limitaciones para mejorar su aplicación; por lo que decidieron añadir criterios de laboratorio y clínicos denominándose “sepsis-2” (Levy et. al, 2010). Adicionalmente, se integró el sistema SOFA para calificar el daño orgánico y se reformuló el enfoque de choque séptico,

definiéndolo como una caída de presión arterial persistente donde la presión sistólica cae por debajo de 90 mmHg o una presión arterial media inferior a 70 mmHg, aun cuando se ha ejecutado una terapia de reposición de volumen sanguíneo que resulte apropiada (Vincent, J-L, et al. 2013).

A pesar de esto, los parámetros clínicos establecidos para el diagnóstico de sepsis tuvieron una especificidad limitada, por lo que se intentó introducir un nuevo sistema de clasificación conocido por su acrónimo PIRO constituido por cuatro componentes: elementos de predisposición, origen infeccioso, reacción inmunológica y falla de órganos, buscando optimizar la categorización del riesgo en los enfermos. Sin embargo, este enfoque no fue aceptado por parte de los profesionales de salud por lo que tiene escasa utilidad en la práctica clínica. (Sagy, 2013; Angus 2003).

Con el fin de mitigar la letalidad de la sepsis severa y el choque séptico, organizaciones como la European Society of Intensive Care Medicine y la Society of Critical Care Medicine impulsaron la creación de protocolos internacionales bajo el nombre de "Surviving Sepsis Campaign" (SSC), los cuales se difundieron inicialmente en 2004 mediante publicaciones científicas. Dichas pautas compendian el manejo terapéutico óptimo, siendo su revisión de 2012 una de las más relevantes para guiar el tratamiento clínico. La implementación de estos lineamientos estratégicos ha demostrado ser efectiva, logrando una reducción significativa en los índices de fallecimiento asociados a esta patología infecciosa sistémica compleja (Bermejo-Martin, 2017; Kaukonen, 2015).

Sin embargo, un análisis retrospectivo difundido en 2015 por la New England Journal of Medicine, enfocado en una población australiana y neozelandesa de más de un millón de individuos, evidenció que el 12,5 % de los sujetos con sepsis severa o choque séptico no presentaban los dos marcadores de SIRS requeridos para el diagnóstico clásico. Al aplicar los criterios de "sepsis-2" se podría sobrestimar la cantidad de casos de sepsis, lo que conlleva a que el concepto SIRS pierda relevancia debido a su falta de especificidad. (Kaukonen, 2015; Bermejo-Martin, 2017)

Como resultado a las observaciones, se estableció un tercer consenso internacional, convocado por la Sociedad Europea y Americana de Medicina Intensiva que incluyó a 19 especialistas en enfermedades infecciosas, cuidados críticos, patología quirúrgicas y neumologías, estableciendo una nueva definición sobre sepsis "sepsis-3" que fue respaldada por 31 sociedades

profesionales y publicadas en 2016 en la Revista de la Asociación Médica Estadounidense (JAMA). (Singer et al., 2016)

Dicho consenso acordó definir la sepsis como una insuficiencia de sistemas orgánicos que pone en riesgo la supervivencia debido a un foco infeccioso. Este concepto ofrece una visión global, superando la idea de una mera reacción inflamatoria sistémica al subrayar la importancia del deterioro de las funciones corporales. La magnitud de esta respuesta incontrolada del organismo se mide a través del incremento mínimo de 2 unidades en el puntaje SOFA para el sistema afectado. El sistema SOFA analiza el estado de seis dimensiones: respiratorio, cardiovascular, renal, hepático, hematológico y sistema nervioso central. Se otorgan puntuaciones de 0 a 4 para cada órgano, según el grado de alteración: 0 indica función normal, 1-2 disfunción, y 3-4 fracaso. La puntuación total puede variar entre 0 y 24 puntos, permitiendo la evaluación de la gravedad en cada paciente. Por su parte, el choque séptico se define por una presión arterial media sostenida de al menos 65 mmHg y concentraciones de lactato en sangre arriba de 2 mmol/L, a pesar de haber realizado un aporte de volumen intravascular suficiente, siempre que no exista hipovolemia evidente. (Singer et.al, 2016)

Adicionalmente, en esta tercera conferencia, el término SIRS pierde significancia debido a que sus criterios son demasiado inespecíficos, y la denominación de sepsis grave es eliminada por ser redundante dado que el diagnóstico de sepsis ya implica la presencia de disfunción orgánica. Posteriormente se diseñó un nuevo modelo predictivo de mortalidad y detección temprana para pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos (UCI) con sospecha de infección, conocido como qSOFA (quick SOFA). Esta herramienta posee un valor pronóstico similar al SOFA extendido y se basa en tres indicadores: 1) una puntuación de Glasgow no mayor a 13; 2) una tensión arterial sistólica de 100 mmHg o inferior; 3) una velocidad respiratoria de al menos 22 ciclos por minuto. Se considera que existe un mayor riesgo de mortalidad cuando se cumplen al menos dos de estos tres criterios clínicos de forma simultánea (Singer et.al, 2016; Seymour et.al, 2016).

Si bien el consenso de Sepsis 3, introdujo el qSOFA como una herramienta de detección, la guía internacional Surviving Sepsis Campaign 2026 han reevaluado esta recomendación, emitiendo una indicación fuerte a favor del uso de NEWS, NEWS 2, MEWS o SIRS por encima del qSOFA para el triaje, dada la limitada capacidad de este último para captar casos por su baja sensibilidad. No obstante, el presente estudio utiliza la escala SOFA completa como

criterio de inclusión, en concordancia con el estándar taxonómico para identificar la disfunción orgánica aguda (Prescott et al., 2026).

Ante la incertidumbre diagnóstica propia de la práctica clínica, la guía SSC 2026 propone un lenguaje estandarizado para clasificar la sepsis se divide en 4 categorías: Definida (confirmada por pruebas y clínica), probable (alta sospecha), posible (sospecha moderada con otras alternativas probables) e improbable. Esta clasificación resalta la importancia de una valoración clínica integral para orientar la prioridad y rapidez del tratamiento (Prescott et al., 2026).

2.2.2. BIOMARCADORES EN SEPSIS

Un biomarcador es una molécula medible en muestras biológicas que indica si un proceso es normal o patológico, siendo útil para monitorear la respuesta a tratamientos específicos. Su objetivo es facilitar un diagnóstico temprano, evaluar la gravedad de la enfermedad, estratificar el riesgo y monitorear la evolución del paciente. Para que un biomarcador sea considerado ideal, debe ser específico, sensible, de fácil cuantificación, rápido, simple y económico, además de tener capacidad predictiva de mortalidad y correlación con la evolución clínica del paciente. Sin embargo, no se ha identificado un biomarcador ideal para infecciones hasta la fecha (Cho y Choi, 2014; Silvestre-Roig et al., 2013).

La relevancia de los biomarcadores en el contexto de la sepsis se debe a la necesidad de diagnósticos que guíen decisiones clínicas, especialmente porque cada hora de retraso en el tratamiento antibiótico adecuado incrementa el riesgo de mortalidad en un 8 %. Dada la naturaleza crítica de la sepsis, se requieren herramientas rápidas y precisas para garantizar una intervención efectiva (Julián-Jiménez et al., 2014; Baldirá et al., 2023).

Ahora bien, en 2015 Pierrakos y Vincent llevaron a cabo una revisión donde revisaron 3,370 estudios identificando 178 biomarcadores de sepsis abarcando citoquinas, proteínas de fase aguda, componentes del sistema del complemento, lesión endotelial, falla orgánica, entre otros. Sin embargo, solo algunos de estos biomarcadores han sido validados y están actualmente disponibles para su aplicación clínica, destacando la necesidad de una selección cuidadosa y validación rigurosa en el desarrollo de biomarcadores para la sepsis (Pierrakos y Vincent, 2010). Sin embargo, como principio de buena práctica, las guías SSC 2026 señalan que la sepsis constituye un diagnóstico clínico, por lo que no debe confirmarse ni excluirse a partir de un único biomarcador (Prescott et al., 2026).

2.2.3. BIOMARCADORES MÁS USADOS

2.2.3.1.RELACIÓN NEUTRÓFILO-LINFOCITO

La relación neutrófilo-linfocito (INL) o también llamado índice neutrófilo-linfocito (INL) se calcula dividiendo el número absoluto de neutrófilos por el de linfocitos y se ha establecido como un biomarcador pronóstico de inflamación en diversas enfermedades, como las infecciosas, renales, cardiovasculares y oncológicas (Akilli et al., 2014; Martínez-López, 2023). Su facilidad de obtención y bajo costo en entornos hospitalarios han llevado a un aumento en su investigación. Sin embargo, no existe un valor estándar para definir lo normal, ya que diferentes estudios utilizan puntos de corte variables. Por ejemplo, Forget et al. (2017) reportaron que los valores normales en adultos sanos no geriátricos oscilan entre 0,78 y 3,53.

En 1995 se registró una de las aplicaciones pioneras del INL para detectar apendicitis aguda, encontrando que cifras iguales o superiores a 3.5 ofrecían mayor capacidad diagnóstica que los leucocitos totales. o (Goodman et al., 1995). También valores que superan el 3,5 se han vinculado con mayor mortalidad en intervenciones coronarias y riesgo cardiaco (Papa et al., 2008; Reyes y Jhon, 2015).

2.2.3.2.PROTEÍNA C REACTIVA

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína de fase aguda que se encuentra en el plasma sanguíneo y es producida por los hepatocitos del hígado en respuesta a infecciones, inflamaciones o daño en los tejidos. Ha sido utilizada como un biomarcador fundamental para identificar inflamaciones, sepsis y otras patologías, sus valores aumentan entre las 6 y 8 horas; en algunos casos puede incrementarse entre las 4 y 10 horas tras el estímulo, alcanzando su punto máximo alrededor de las 48 horas y presenta una vida media corta de aproximadamente 19 horas (Jaye, 1997; Stringer et al., 2021).

Así también, se eleva en condiciones no infecciosas como enfermedades autoinmunes, reumáticas, traumatismos, quemaduras, intervenciones quirúrgicas y tumores malignos, lo que la convierte en un marcador inespecífico de inflamación. Su alta sensibilidad (68 %-92 %) permite detectar rápidamente procesos inflamatorios, pero su baja especificidad (40 %-67 %) es una desventaja, ya que dificulta la distinción entre infecciones bacterianas

y otras causas no infecciosas. A pesar de estas limitaciones, sigue siendo un recurso valioso para evaluar la gravedad y pronóstico en casos de sepsis, dado su bajo costo y amplia disponibilidad. (Ledue y Rifai, 2003; Cha et al., 2022).

2.2.3.3.LACTATO SÉRICO

El lactato sérico es un biomarcador clave para evaluar la hipoxia tisular y la disfunción celular. Aunque no representa una medición directa de la perfusión tisular, el incremento del lactato refleja un estado de estrés metabólico y disfunción orgánica aguda. En el contexto del consenso Sepsis-3, un nivel de lactato superior a 2 mmol/L, asociado al requerimiento de vasopresores para mantener una presión arterial media ≥ 65 mmHg, constituye un criterio fundamental para el diagnóstico de choque séptico. Las guías SSC 2026 señalan que elevaciones intermedias (valores entre 2 y 4 mmol/L) son frecuentes en pacientes sépticos y se asocian con un aumento significativo de la mortalidad hospitalaria y requieren inicio precoz de medidas de reanimación (Prescott et al., 2026).

2.2.4. MORTALIDAD POR SEPSIS

La tasa de mortalidad por sepsis en la población general oscila entre el 15 % y el 20 % de defunciones anuales. En Perú, diversos hospitales han reportado tasas de mortalidad vinculadas a la sepsis que varían entre el 25.3 % y el 40 %, incrementándose en función de los factores de riesgo específicos asociados a cada población estudiada (Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, 2020; Marin-Marín, 2016). En investigación clínica, la mortalidad a 28 días se utiliza de forma estándar como indicador principal para valorar efectividad del manejo inicial frente al evento agudo, ya que permite captar el impacto directo de la respuesta sistémica en su fase más crítica.

Según las guías SSC 2026, la mortalidad se relaciona estrechamente con la presencia de disfunción celular activa, destacando que niveles entre 2 y 4 mmol/L se asocian con un aumento significativo de riesgo de muerte. De esta manera, la supervivencia a los 28 días no marca la resolución del proceso, sino el inicio del síndrome post/sepsis, que se caracteriza por nuevas deficiencias físicas, cognitivas y de salud mental. EN consecuencia, la SSC 2026 establece como buena práctica clínica la evaluación sistémica y el seguimiento de estas secuelas tras el alta hospitalaria (Prescott et al., 2026).

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1. MATERIALES

2.2.5. TIPO DE INVESTIGACIÓN

El diseño de la presente investigación es de tipo observacional, analítico, de tipo cohorte retrospectivo y pronóstica. Debido a que no habrá intervención directa en el entorno ni modificaciones de las variables de interés; además, se llevará a cabo la recolección de información necesaria de las historias clínicas como los valores de los biomarcadores.

2.2.6. UNIVERSO

Pacientes con diagnóstico de sepsis ingresados en hospitales de Chimbote.

2.2.7. POBLACIÓN

Todo paciente con diagnóstico de sepsis ingresados al Hospital III- Essalud Chimbote durante el periodo de enero del 2020 hasta agosto del 2024.

2.2.8. UNIDAD DE ANÁLISIS

Cada paciente con historia clínica con el diagnóstico de sepsis ingresados a hospitalización del servicio de medicina y unidad de cuidados intensivos del Hospital III- Essalud durante el periodo de enero del 2020 hasta agosto del 2024.

2.2.9. MUESTRA

2.2.9.1.DISEÑO MUESTRAL

Muestreo censal.

2.2.9.2.TAMAÑO MUESTRAL

Se calculó el tamaño muestral mínimo de 70 fallecidos y 70 sobrevivientes, teniendo en consideración los criterios de Peduzzi et al. (1996) para investigaciones multivariantes, que considera que el tamaño de la muestra debe guardar relación con el número de variables predictoras o independientes. Se recomienda contar con al menos 10 eventos por cada variable predictora para garantizar una representación estadísticamente sólida.

$$EPV = \frac{\text{Numero de eventos } (n1)}{\text{Numeros de variables independientes } (k')} \geq 10$$

EPV: Eventos por variable

k: 7 variables independientes

n: 70 fallecimientos (eventos)

2.2.10. CRITERIOS DE SELECCIÓN

2.2.10.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Paciente con criterios para “Sepsis” o “Septicemia” que tenga ≥ 2 puntos en la escala SOFA ingresados a hospitalización del servicio de medicina o unidad de cuidados intensivos (UCI).
- Pacientes mayores de 18 años de edad.
- Pacientes con toma de hemograma realizada dentro de las 24 horas del ingreso hospitalario.
- Pacientes con toma de muestra para proteína C reactiva realizada dentro de las 24 horas del ingreso hospitalario.
- Pacientes con toma de muestra para gasometría arterial realizada dentro de las 24 horas del ingreso hospitalario
- Pacientes adultos con diagnóstico de sepsis cuya estancia hospitalaria sea igual o mayor a 24 horas en el Hospital EsSalud III-Chimbote.

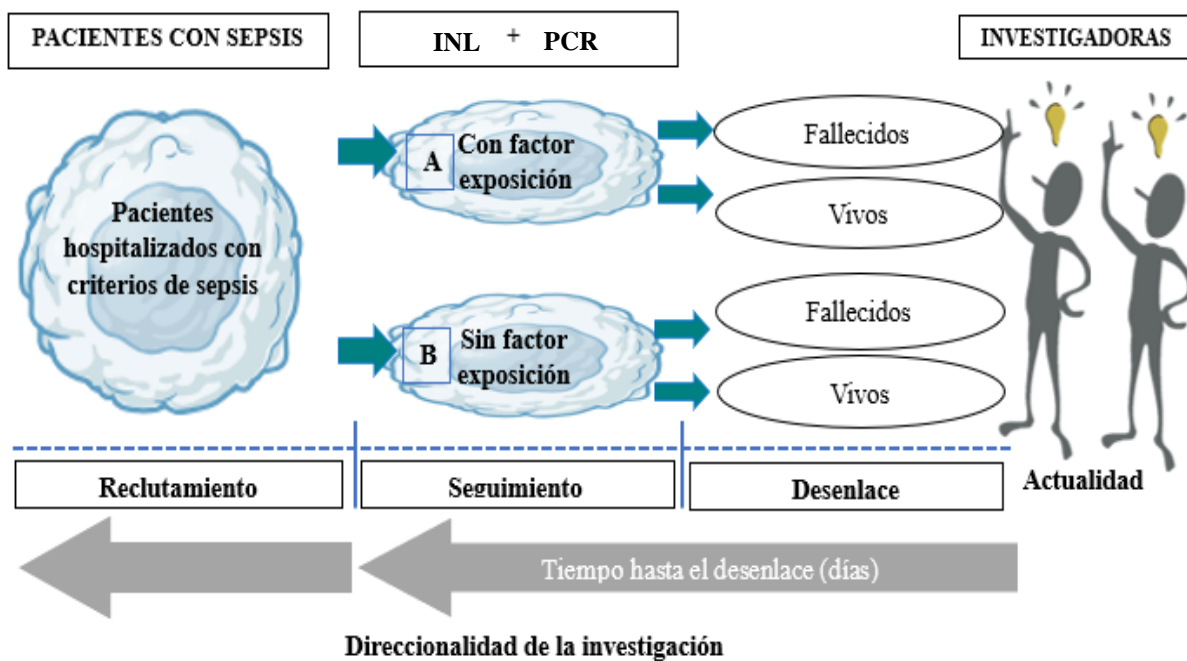
2.2.10.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Paciente con datos laboratoriales faltantes en la historia clínica.
- Pacientes transferidos a otros hospitales o retiros voluntarios.
- Pacientes inmunosuprimidos: infección por VIH, uso prolongado de inmunosupresores (>30 días), aplicación a largo plazo de hormonoterapia (> 30 días) o neutropenia (< 1000 células/mL).
- Pacientes que hayan recibido cualquier dosis de esteroides sistémicos en las 48 horas previas a la toma del hemograma al ingreso, independientemente de la dosis o el motivo terapéutico.
- Pacientes oncológicos: con presencia de tumores sólidos, neoplasias hematológicas, neoplasia maligna terminal o metastásicos (fase activa)
- Pacientes con terapia inmunomoduladora, quimioterapia o radioterapia relacionado con el cáncer.
- Pacientes con alotrasplante de células madre o trasplante de cualquier tipo de órgano.

- Pacientes con enfermedades reumáticas o enfermedad del tejido conectivo.
- Pacientes con gestación en curso y lactancia materna.
- Pacientes con terapia antihiperlipidémica.
- Pacientes con traumatismos.

2.3.MÉTODOS

2.3.1. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN



M: Pacientes ingresados a hospitalización o UCI del hospital III EsSalud con criterios de sepsis, durante el periodo enero 2020 – agosto 2024

A: Pacientes que tienen el factor de exposición

B: Pacientes que no tienen el factor de exposición

2.3.2. VARIABLES

- Variable independiente: Relación índice neutrófilo-linfocito (INL) y PCR
- Variable dependiente: Mortalidad
- Variables intervinientes: Lactato sérico, edad, sexo, escala de Glasgow, comorbilidades (HTA, enfermedad coronaria, diabetes mellitus, EPOC, EVC, IRC, neoplasia maligna)

2.3.3. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

	Variables	Definición Conceptual	Definición operacional	Tipo de Variable	Escala de medición
Variable Independiente	Índice neutrófilo - linfocitos (INL)	Marcador pronóstico de inflamación que deriva del cociente entre el recuento absoluto de neutrófilos y linfocitos (Liu et al., 2021).	Resultado de neutrófilos absolutos entre linfocitos absolutos con valor de: Aumentada (1) (Valor $\geq 5,51$) Normal (0) (Valor $< 5,51$)	Cuantitativa	Numérica continua Razón
	Proteína C reactiva (PCR)	Definido como marcador de inflamación y proteína de fase aguda que se encuentra en el plasma sanguíneo, sintetizada y liberada por los hepatocitos (Zacharakis et al., 2023).	Resultado obtenido a partir de la historia clínica Aumentada (1) (Valor $\geq 88,4$ mg/L) Normal (0) (Valor $< 88,4$ mg/L)	Cuantitativa	Numérica continua Razón
Variable Dependiente	Mortalidad	Número de muertes producidas en una población durante un tiempo dado, en general o por una causa determinada. (OPS, 2017). Cese de las funciones vitales, sin capacidad de resucitación (Naciones unidas, 2014)	Desenlace del paciente según el informe de alta en UCI u hospitalización tras 28 días registrado en la historia clínica. SI (1) Paciente fallece NO (0) Paciente sobrevive	Cualitativa	Nominal Dicotómica
Variables Intervinientes	Lactato sérico	Biomarcador que evalúa hipoxia tisular y disfunción celular. El incremento de este refleja un estado de estrés metabólico y disfunción orgánica aguda (Liu et al., 2019).	Resultado de lactato sérico con valor de: Aumentada (1) (Valor ≥ 2 mmol/L) Normal (0) (Valor < 2 mmol/L)	Cuantitativa	Numéricacontinua Razón

	Escala de Glasgow	Escala de aplicación neurológica que permite medir el nivel de conciencia de una persona (Elsevier, 2017).	Puntaje total (3-15) obtenido mediante la evaluación clínica de apertura ocular, respuesta verbal y respuesta motora del paciente.	Cuantitativa	Numérica Discreta Ordinal
	Edad	Tiempo que ha vivido el paciente desde el nacimiento hasta el momento que se considera. (OMS, 2015)	Edad en años del paciente registrado al momento de la recolección de los datos.	Cuantitativa	Numérica discreta Razón
	Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina registrado en la historia clínica (OPS/OMS,2000)	Característica definida en femenino y masculino registrado en la historia clínica. Femenino (1) Masculino (0)	Cualitativa	Nominal Dicotómica
Comorbilidades	Hipertensión arterial (HTA)	Presión arterial $\geq 140/90$ mmHg registrado en la historia clínica (Guía ESC/ESH, 2024).	Diagnóstico registrado en la historia clínica. SI (1) NO (0)	Cualitativa	Nominal Dicotómica
	Enfermedad coronaria	Enfermedad cardíaca causada por lesiones ateroscleróticas de las arterias coronarias que causan estrechamiento o bloqueo de la luz del vaso. (Guía ESC, 2021).	Diagnóstico registrado en la historia clínica. SI (1) NO (0)	Cualitativa	Nominal Dicotómica
	Diabetes Mellitus (DM)	Grupo de trastornos metabólicos en el que la glucosa no se utiliza adecuadamente como fuente de energía. Esto provoca un exceso de producción de glucosa, resultando en una hiperglucemia. (Guía ADA, 2024).	Diagnóstico registrado en la historia clínica. SI (1) NO (0)	Cualitativa	Nominal Dicotómica

		Enfermedad pulmonar crónica (EPOC)	Proceso patológico con limitación progresiva del flujo aéreo, que no se puede revertir completamente, y respuesta inflamatoria anormal a partículas o gases nocivos (Guía GOLD, 2024).	Diagnóstico registrado en la historia clínica. SI (1) NO (0)	Cualitativa	Nominal Dicotómica
		Enfermedad cerebrovascular (EVC)	Enfermedad que se caracteriza por obstrucción del suministro de sangre al cerebro, la médula espinal o la retina que causa la muerte de las células. (AHA/ASA, 2021).	Diagnóstico registrado en la historia clínica. SI (1) NO (0)	Cualitativa	Nominal Dicotómica
		Insuficiencia renal crónica (IRC)	Presencia de daño renal o una disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) con pérdida de capacidad para filtrar desechos y mantener el equilibrio de líquidos y electrolitos en el cuerpo durante un período de tres meses o más. (Guía KDIGO, 2024).	Diagnóstico registrado en la historia clínica. SI (1) NO (0)	Cualitativa	Nominal Dicotómica
		Neoplasia	Crecimiento anormal del tejido celular, producido por la proliferación excesiva de células con capacidad de invasión y destrucción de otros tejidos. (SEOM, 2023).	Diagnóstico registrado en la historia clínica. SI (1) NO (0)	Cualitativa	Nominal Dicotómica

Fuente: Elaboración propia de las autoras

*Los valores de punto de corte en cada biomarcador se obtuvo con base en la referencia (Li et al., 2021).

2.3.4. MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La obtención de información se llevará a cabo utilizando los expedientes médicos de la muestra elegida, y se aplicará una ficha de recolección desarrollada por las investigadoras. En cumplimiento con uno de los principios fundamentales de nuestra investigación, que es la confidencialidad, se registrarán únicamente los datos personales esenciales del participante.

En primer lugar, se presentará ante la Dirección de la Escuela Profesional de Medicina Humana el proyecto de tesis titulado "Capacidad del Índice neutrófilo/linfocito combinado con la proteína C reactiva en predecir mortalidad a 28 días en pacientes con sepsis" para su aprobación. Después, la Comisión Permanente de Tesis EPMH sugerirá los nombres de los evaluadores al Consejo de la Facultad de Ciencias para su aprobación.

Posteriormente, el Consejo de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional del Santa dará su aprobación a la elección del asesor propuesto por los estudiantes investigadores, así como a la nominación de los miembros del jurado evaluador para el proyecto de tesis mencionado. Después de un análisis detenido, los evaluadores emitirán observaciones de acuerdo con lo establecido en el reglamento, las cuales los tesisistas resolverán presentando una nueva versión del proyecto de tesis. Finalmente, el jurado evaluador aprobará el proyecto de tesis, decisión que será confirmada en el Consejo de Facultad.

Asimismo, se enviará para la aprobación del presente proyecto al comité de ética de la Red Asistencial Áncash. Una vez aprobado, se enviará una solicitud al director del Hospital III - Essalud para obtener la autorización necesaria y el acceso a las historias clínicas de los pacientes con sepsis ingresados a los nosocomios durante el periodo del 1 de enero del 2020 al 31 de agosto de 2024. Este acceso se llevará a cabo a través del programa Exportación de datos, el cual extrae información de la historia clínica electrónica ESSI (EsSalud Servicio de Salud Inteligente). Posteriormente, se procederá a la selección de pacientes que cumplan con todos los requisitos, excluyendo a aquellos que satisfagan al menos un criterio de exclusión. Se pretende obtener una muestra mínima de 70 fallecidos y 70 sobrevivientes con el diagnóstico de "sepsis" o "septicemia", calculada mediante la fórmula descrita en la sección de "Metodología".

Para preservar la identidad de cada paciente, se utilizará un código aleatorio para cada paciente como identificación. Se recopilarán los niveles de cada biomarcador considerado en la investigación de todos los sujetos de la muestra, los cuales serán almacenados y digitalizados en una matriz de datos creada en Microsoft Excel v.2022 para su análisis posterior.

2.3.5. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Para la recolección de datos se empleó una ficha de recolección de datos, elaborada por las propias investigadoras y adaptada a los objetivos del estudio (ver Anexo 1). Este instrumento está estructurado de forma lógica incluyendo 5 secciones, las cuales permitió organizar la información de manera estructurada:

- **Datos generales e identificación:** Incluye un código aleatorio para garantizar el anonimato de cada paciente, número de historia clínica, además de recopilar datos sobre el sexo, edad y fecha de ingreso hospitalario.
 - **Evaluación de gravedad clínica (Score SOFA):** Contiene campo para registrar los parámetros necesarios para el cálculo de la escala SOFA al ingreso, incluyendo PaO₂/Fio₂, recuento de plaquetas, niveles de bilirrubina, presión arterial media, dosis de drogas vasoactivas, escala de Glasgow, creatinina y flujo urinario.
 - **Antecedentes patológicos** Se registró la presencia de comorbilidades tales como hipertensión arterial, enfermedad coronaria, diabetes mellitus, EPOC, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia renal crónica y neoplasias.
 - **Parámetros de laboratorio y biomarcadores:** Sección que es destinada para los valores absolutos de neutrófilos, linfocitos, monocitos, leucocitos, colesterol HDL, glucosa, proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina. También se permitió el cálculo de índices como el índice neutrófilo-linfocitos (INL) y la relación monocitos/HDL (MHR). Todos estos datos correspondieron a tomas de muestra realizadas dentro de las primeras 24 horas del ingreso.
 - **Desenlace clínico:** Registro del estado final o desenlace del paciente (fallecido o vivo) tras un seguimiento de 28 días, especificando la fecha de alta o defunción.
- El instrumento garantiza la confidencialidad de los participantes, ya que solo se registraron los datos clínicos esenciales para los fines de esta investigación, por lo que se hizo uso de códigos de identificación en lugar de nombres personales, cumpliendo con los principios éticos de la Declaración de Helsinki al no divulgar datos de filiación personal

2.3.6. ANÁLISIS Y PROCESAMIENTO DE LOS DATOS

Respecto al análisis estadístico de los datos recolectados, serán ingresados en la matriz de datos de Microsoft Excel versión 2022 y posteriormente importados a un software estadístico para su procesamiento y análisis. El análisis estadístico se realizará utilizando el programa R versión 4.2.1 con el paquete Rcmdr (R commander, versión 2.8-0)

Se procede a codificar la información recopilada de las variables cualitativas previamente señaladas que serán presentadas para su análisis descriptivo, utilizando tablas y representaciones gráficas expresadas en mediciones de frecuencia tanto relativas como absolutas. Para el análisis bivariado de las variables cualitativas se empleará la prueba de Chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher, según corresponda.

Mientras que el análisis descriptivo para variables cuantitativas se realizará mediante medidas de tendencia central y de dispersión. La normalidad de los datos será evaluada mediante la prueba de Kolmogórov-Smirnov que analizará si los valores presentan o no distribución normal. En caso sigan una distribución normal (paramétricas) se analizarán con T student para muestras independientes o ANOVA, si no presentan una distribución normal (no paramétricas) se analizarán con la prueba de U de Mann-Whitney o la prueba de Wilcoxon.

Posteriormente, se realizará el análisis multivariado mediante regresión logística binaria para identificar los factores asociados a mortalidad a 28 días en pacientes con sepsis. Por ende, se incluirán en el modelo aquellas variables que presenten un valor de $p < 0,20$ en el análisis bivariado, así como aquellas consideradas clínicamente relevantes. Los resultados se expresarán mediante Odds Ratio (OR) crudos y ajustados, con sus respectivos intervalos de confianza al 95 %.

Finalmente, se aplicará un procedimiento de selección de variables paso a paso utilizando el criterio de información bayesiano (BIC), con el objetivo de identificar el modelo predictivo final con el menor número de variables, manteniendo una adecuada capacidad explicativa. Adicionalmente, se evaluará la capacidad de INL, PCR y su combinación para predecir mortalidad a 28 días mediante curvas ROC. Se calculará el AUC con sus respectivos intervalos de confianza al 95 %, así como los puntos de corte óptimos utilizando el índice de Youden. La comparación del desempeño

predictivo se realizará considerando un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

2.4.ASPECTOS ÉTICOS

Este proyecto de investigación seguirá los principios éticos de la Declaración de Helsinki, el cual dentro del principio general N° 6 hace mención el propósito de la investigación, el cual consiste en ampliar conocimientos para mejorar medidas preventivas, diagnósticas y terapéuticas (World Medical Association, 2013).

Adicionalmente, es importante señalar que el estudio cuenta con la aprobación del comité de ética de investigación del Departamento de Medicina de la Universidad Nacional del Santa. Asimismo, se adhirió a las directrices éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud en seres humanos del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).

A partir de dichas pautas, nuestra investigación se basa en los aspectos éticos relacionados con el principio de la confidencialidad que fueron tomados en cuenta en el presente estudio, ya que la información recolectada no se divulgará, garantizando el anonimato de los pacientes en este estudio, además de asegurar que terceras personas no puedan tener acceso a dicha información y tras la publicación de los resultados del presente estudio se emplearán únicamente con fines de investigación. Teniendo en consideración al artículo 69° ya que este trabajo de investigación se realizará manera honesta, transparente, justa y responsable, sin alterar datos, o falsificarlos por conveniencia.

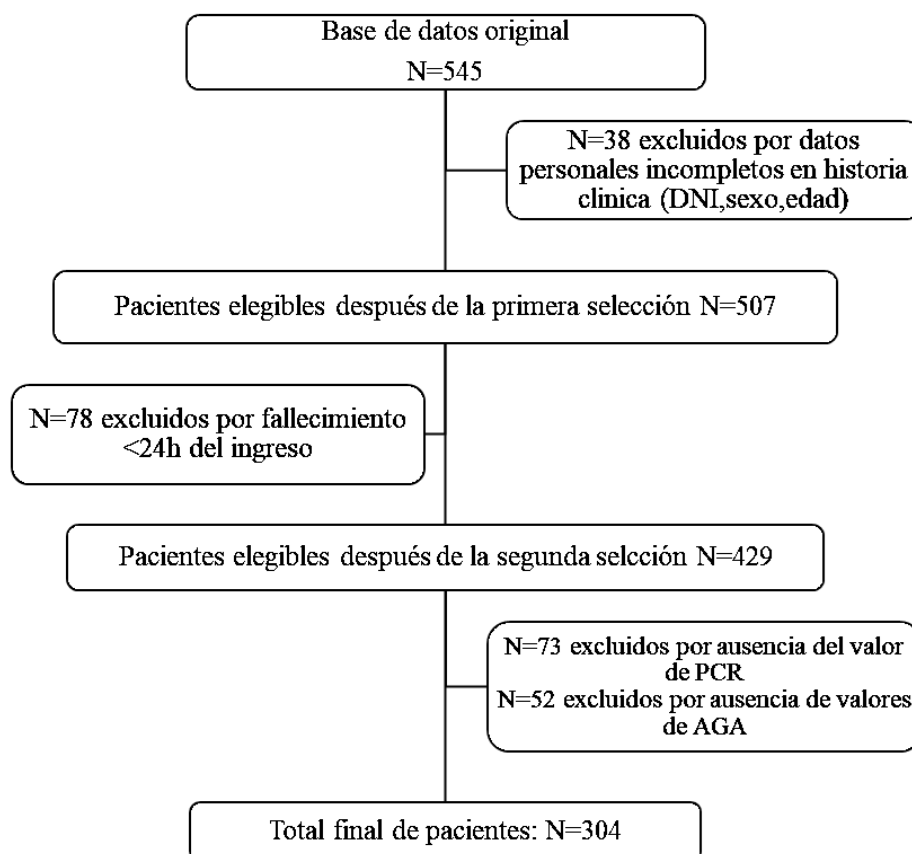
CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1.RESULTADOS

De los 545 pacientes evaluados inicialmente, 38 (7,0 %) fueron excluidos por presentar datos demográficos incompletos. De los 507 restantes, se excluyeron 78 (15,4 %) por fallecimiento dentro de las primeras 24 horas del ingreso hospitalario. Posteriormente, de los 429 pacientes restantes, se excluyeron 125 debido a la ausencia de resultados de biomarcadores: 73 (17,0 %) por falta de proteína C reactiva y 52 (12,1 %) por falta de gasometría arterial. Entre las variables del puntaje SOFA registradas en la ficha de recolección de datos, se analizaron presión arterial media, Escala de Glasgow y creatinina sérica según disponibilidad al ingreso hospitalario. Finalmente, se incluyeron 304 pacientes (55,8 %; 304/545) en el análisis (Figura 1).

Figura 1

Diagrama de flujo de la selección de pacientes con sepsis incluidos en el estudio.



Nota. DNI = Documento Nacional de Identidad; PCR = Proteína C reactiva; AGA = Análisis de gases arteriales.

Tabla 1

Características sociodemográficas y clínicas basales de la población de estudio al ingreso hospitalario.

Características	N=304	
Datos demográficos		
Edad (años), mediana (RIQ)	78	(68–85)
Sexo masculino, n (%)	174	(57,2)
Comorbilidades, n (%)		
Hipertensión arterial	168	(55,3)
Diabetes mellitus tipo 2	89	(29,3)
Insuficiencia renal crónica	45	(14,8)
Enfermedad cerebrovascular	45	(14,8)
Enfermedad coronaria	38	(12,5)
Neoplasia	30	(9,9)
EPOC	5	(1,6)
Estado clínico al ingreso		
Foco primario de infección, n (%)		
– Respiratorio	140	(46,1)
– Urinario	99	(32,6)
– Abdominal	55	(18,1)
– Dérmico	8	(2,6)
– Neurológico	2	(0,7)
Ventilación mecánica, n (%)	127	(41,8)
Presión arterial media (mmHg), mediana (RIQ)	80	(70–88)
Escala de Glasgow, mediana (RIQ)	12	(10–15)
Saturación de oxígeno (%), mediana (RIQ)	96	(93–98)
Parámetros de laboratorio		
Hemoglobina (g/dL), media (DE)	11,0	(2,6)
Leucocitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$), mediana (RIQ)	11,89	(8,55–17,69)
Índice neutrófilo/linfocito, mediana (RIQ)	4,15	(1,80–10,49)
Proteína C reactiva (mg/dL), mediana (RIQ)	11,29	(4,82–21,47)
Lactato (mmol/L), mediana (RIQ)	2,85	(1,50–6,90)
Creatinina (mg/dL), mediana (RIQ)	1,13	(0,77–2,36)
Glucosa (mg/dL), mediana (RIQ)	127,5	(101,0–168,2)
Etiología viral, n (%)		
SARS-CoV-2 (antígeno positivo)	7	(2,3)
Dengue (NS1 positivo)	1	(0,3)

Nota. Fuente: Elaboración propia.

DE = Desviación estándar; EPOC = Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; NS1= Proteína no estructural 1; RIQ = Rango intercuartílico. Los porcentajes se calcularon sobre el total de pacientes válidos.

Las características demográficas, clínicas y de laboratorio de los 304 pacientes se presentan en la Tabla 1. La mediana de edad fue de 78 años (RIQ: 68-85), con un 57,2 % de pacientes de sexo masculino. Las comorbilidades más prevalentes fueron la hipertensión arterial (55,3

%) y la diabetes mellitus tipo 2 (29,3 %), seguidas por la insuficiencia renal crónica y la enfermedad cerebrovascular (14,8 % cada una).

En relación al estado clínico al ingreso, el foco infeccioso más frecuente fue el respiratorio (46,1 %), seguido del urinario (32,6 %) y el abdominal (18,1 %). El 41,8 % de los pacientes recibió ventilación mecánica invasiva. La mediana de la Escala de Glasgow fue de 12 puntos (RIQ: 10-15) y la presión arterial media de 80 mmHg (RIQ: 70-88).

Respecto a los exámenes de laboratorio, la mediana del lactato sérico fue de 2,85 mmol/L (RIQ: 1,50-6,90), la proteína C reactiva de 11,29 mg/dL (RIQ: 4,82-21,47) y el índice neutrófilo/linfocito de 4,15 (RIQ: 1,80-10,49). Se identificó etiología por SARS-CoV-2 en 7 pacientes (2,3 %) y por dengue en 1 caso (0,3 %). No se registraron datos ausentes en las variables analizadas, ya que la información incompleta constituyó un criterio de exclusión.

Tabla 2

Características demográficas, clínicas y de laboratorio de los pacientes con sepsis según mortalidad hospitalaria.

Características	Fallecidos (n = 131)		Vivos (n = 173)		Valor p^a
Datos demográficos					
Edad (años), mediana (RIQ)	79	(69–86)	78	(67–85)	0,396
Sexo masculino, n (%)	74	(56,5)	100	(57,8)	0,819
Comorbilidades, n (%)					
Hipertensión arterial	66	(50,4)	102	(59,0)	0,136
Diabetes mellitus tipo 2	32	(24,4)	57	(32,9)	0,106
Insuficiencia renal crónica	17	(13,0)	28	(16,2)	0,435
Enfermedad cerebrovascular	20	(15,3)	25	(14,5)	0,843
Enfermedad coronaria	19	(14,5)	19	(11,0)	0,358
Neoplasia	11	(8,4)	19	(11,0)	0,454
EPOC	5	(3,8)	0	(0,0)	0,014*
Estado clínico al ingreso					
Foco primario de infección, n (%)	131	(100)	173	(100)	
— Respiratorio	80	(61,1)	60	(34,7)	
— Urinario	31	(23,7)	68	(39,3)	<0,001
— Abdominal	16	(12,2)	39	(22,5)	
— Dérmico	2	(1,5)	6	(3,5)	
— Neurológico	2	(1,5)	0	(0,0)	
Ventilación mecánica, n (%)	67	(51,1)	60	(34,7)	0,004
Presión arterial media (mmHg), mediana (RIQ)	75	(68–82)	84	(73–92)	0,043
Escala de Glasgow, mediana (RIQ)	11	(8–13)	15	(12–15)	<0,001
Saturación de oxígeno (%), mediana (RIQ)	95	(92–97)	96	(94–98)	0,020

Parámetros de laboratorio					
Hemoglobina (g/dL), media (DE)	10,7	(2,7)	11,3	(2,5)	0,079
Leucocitos ($10^3/\mu\text{L}$), mediana (RIQ)	11,5	(8,2–17,1)	12,1	(8,8–18,0)	0,353
Índice neutrófilo/linfocito, mediana (RIQ)	10,3	(5,8–18,7)	2,4	(1,4–5,2)	<0,001
Proteína C reactiva (mg/dL), mediana (RIQ)	12,0	(5,4–22,8)	10,7	(4,5–20,6)	0,174
Lactato (mmol/L), mediana (RIQ)	7,2	(3,8–10,5)	1,6	(1,2–2,8)	<0,001
Creatinina (mg/dL), mediana (RIQ)	1,10	(0,74–2,28)	1,16	(0,79–2,40)	0,581
Glucosa (mg/dL), mediana (RIQ)	125	(98–165)	128	(103–170)	0,694
Etiología viral, n (%)					
SARS-CoV-2 (antígeno positivo)	4	(3,1)	3	(1,7)	0,469*
Dengue (NS1 positivo)	1	(0,8)	0	(0,0)	0,431*

Nota. N = 304. DE = Desviación estándar; EPOC = Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; NS1 = Proteína no estructural 1; RIQ = Rango intercuartílico. ^a Valores p calculados mediante prueba U de Mann-Whitney (variables cuantitativas), Chi-cuadrado de Pearson (categóricas) o prueba exacta de Fisher (*).

De los 304 pacientes incluidos en el análisis, se registraron 131 eventos de fallecimiento hospitalario, lo que corresponde a una mortalidad global del 43,1 %. El análisis comparativo de las características basales entre sobrevivientes y fallecidos se presenta en la Tabla 2.

En términos demográficos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución por edad ($p = 0,396$) ni sexo ($p = 0,819$). Respecto a las comorbilidades, la prevalencia general fue similar entre grupos, con la excepción de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), presente únicamente en el grupo de fallecidos ($n = 5$; $p = 0,014$).

En relación con el estado clínico al ingreso, la distribución del foco primario de infección mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p < 0,001$). El foco respiratorio fue el más frecuente en los pacientes fallecidos (61,1 %), mientras que los focos urinario (39,3 %) y abdominal (22,5 %) predominaron proporcionalmente en los sobrevivientes. Los focos dérmico y neurológico fueron poco frecuentes en ambos grupos.

Asimismo, los pacientes que fallecieron presentaron una mayor frecuencia de ventilación mecánica (51,1 % vs. 34,7 %; $p = 0,004$) y una presión arterial media inferior (mediana: 75 vs. 84 mmHg; $p = 0,043$) en comparación con los sobrevivientes. La puntuación en la Escala de Glasgow fue menor en el grupo de fallecidos (mediana: 11 vs. 15 puntos; $p < 0,001$), al igual que la saturación periférica de oxígeno (mediana: 95 % vs. 96 %; $p = 0,020$).

En cuanto a los parámetros de laboratorio, el lactato sérico fue superior en los pacientes que no sobrevivieron (mediana: 7,2 vs. 1,6 mmol/L; $p < 0,001$), al igual que el índice neutrófilo/linfocito (mediana: 10,3 vs. 2,4; $p < 0,001$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de hemoglobina, recuento leucocitario, creatinina o glucosa.

Tabla 3

Análisis de regresión logística multivariable para la predicción de mortalidad hospitalaria.

Variable predictora	β	EE	Z	ORa ^a	IC 95 %	Valor p
Lactato sérico (Ln)	5,8580	0,9787	5,985	350,01	51,40 – 2383,32	< 0,001
Índice neutrófilo/linfocito (Ln)	1,0958	0,3228	3,395	2,99	1,59 – 5,63	0,001
Escala de Glasgow (Ln)	-7,0000	1,7933	-3,903	0,01	0,00 – 0,03	< 0,001
Constante	7,6294	3,8648	1,974	2057,88	—	0,048

Nota. β = coeficiente de regresión logística; EE = error estándar; Z = estadístico de Wald; ORa = odds ratio ajustado; IC = intervalo de confianza del 95 %; Ln = transformación logarítmica natural. Bondad de ajuste (AIC) = 73,56. ^a El ORa refleja el cambio en el odds de mortalidad por incremento de una unidad en la escala logarítmica.

Para el análisis multivariable, se incluyeron las variables con $p < 0,20$ en el análisis bivariado. Tras verificar la no linealidad en el logit mediante la prueba de Box-Tidwell (p de interacción $< 0,05$), se aplicó una transformación logarítmica natural (Ln) al lactato sérico, la Escala de Glasgow y el índice neutrófilo/linfocito (INL).

El modelo final (Tabla 3) presentó un criterio de información de Akaike (AIC) de 73,56. El lactato sérico (Ln) mostró una asociación positiva con la mortalidad (OR ajustado = 350,01; IC 95 %: 51,40–2383,32; $p < 0,001$). Asimismo, el INL (Ln) se asoció de forma independiente con el desenlace (OR ajustado = 2,99; IC 95 %: 1,59–5,63; $p = 0,001$). Por el contrario, la Escala de Glasgow (Ln) presentó una asociación inversa con la mortalidad hospitalaria (OR ajustado = 0,009; IC 95 %: 0,000–0,031; $p < 0,001$)

Tabla 4

Rendimiento discriminativo de los modelos predictivos de mortalidad hospitalaria en pacientes con sepsis.

Modelo	AUC	IC 95 %	Punto de corte^a	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Ln(INL)	0,82	0,77– 0,87	0,40	76,00	73,00
Ln(INL) + Ln(Lactato)	0,97	0,96– 1,00	0,55	94,00	97,00
Ln(INL) + Ln(Lactato) + Ln(EG)	0,98	0,97–1,00	0,49	97,00	98,00

Nota. AUC = Área bajo la curva; EG = Escala de Glasgow; IC 95 % = Intervalo de confianza del 95 %; INL = Índice neutrófilo/linfocito; Ln = Logaritmo natural.

^a Determinado mediante índice de Youden.

El rendimiento discriminativo de los modelos se presenta en la Tabla 4. El modelo univariado [Ln(INL)] mostró un AUC de 0,82 (IC 95 %: 0,77–0,87), con punto de corte óptimo de 0,40 (índice de Youden), sensibilidad del 76 % y especificidad del 73 %. El modelo bivariado [Ln(INL) + Ln(Lactato)] alcanzó un AUC de 0,97 (IC 95 %: 0,96–1,00), con punto de corte de 0,55, sensibilidad del 94 % y especificidad del 97 %. El modelo final seleccionado es el multivariado que incluye Ln(INL), Ln(Lactato) y Ln(EG), por registrar el mayor AUC (0,98; IC 95 %: 0,97–1,00), sensibilidad del 97 % y especificidad del 98 % en el punto de corte óptimo de 0,49 (índice de Youden), y menor AIC (73,56) respecto al modelo que incluye todas las variables (AIC 84,36).

La ecuación obtenida en la regresión es: $\text{Logit}(p) = 7,63 - 7,00 \times \text{Ln}(\text{EG}) + 5,86 \times \text{Ln}(\text{Lactato}) + 1,10 \times \text{Ln}(\text{INL})$, donde p representa la probabilidad de mortalidad hospitalaria. Un incremento de una unidad en Ln(Lactato) multiplica el odds ajustado por 350,01 (IC 95 %: 51,40–2383,32; $p < 0,001$); en Ln(INL) por 2,99 (IC 95 %: 1,59–5,63; $p = 0,001$); y en Ln(EG) lo reduce por 0,009 (IC 95 %: 0,000–0,031; $p < 0,001$).

Finalmente, el algoritmo predictivo de mortalidad hospitalaria sería el siguiente:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(7,63 - 7,00 \times \text{Ln}(\text{EG}) + 5,86 \times \text{Ln}(\text{Lactato}) + 1,10 \times \text{Ln}(\text{INL}))}}$$

Lo que nos indica que valores de probabilidad superiores a 0,49 predicen alto riesgo de mortalidad, con una exactitud global del 97,37 % (sensibilidad 97 %; especificidad 98 %).

3.2.DISCUSIÓN

Este estudio de cohorte retrospectivo evaluó la capacidad pronóstica de biomarcadores inflamatorios y de perfusión tisular en 304 pacientes adultos con sepsis atendidos en el Hospital III EsSalud-Chimbote durante 2020–2024, con mortalidad hospitalaria de 43,1 % (131/304). El modelo multivariado, integrado por el índice neutrófilo/linfocito (INL), lactato sérico y Escala de Glasgow, expresados en escala logarítmica natural, alcanzó AUC = 0,98 (IC 95 %: 0,97–1,00), sensibilidad de 97 %, especificidad de 98 % y exactitud global de 97,37 % en el punto de corte óptimo de 0,49 (índice de Youden), superando al modelo bivariado [Ln(INL) + Ln(Lactato)] (AUC = 0,97; IC 95 %: 0,96–1,00; sensibilidad 94,00 %; especificidad 97,00 %) y al univariado [Ln(INL)] (AUC = 0,82; IC 95 %: 0,77–0,87; sensibilidad 76,00 %; especificidad 73,00 %). La proteína C reactiva (PCR) no mostró valor predictivo independiente al controlar por marcadores de hipoperfusión tisular ($p = 0,111$), refutando la hipótesis inicial del estudio.

El INL elevado al ingreso se confirmó como predictor independiente de mortalidad (OR ajustado = 2,99; IC 95 %: 1,59–5,63; $p = 0,001$), con medianas de 10,3 (RIQ: 5,8–18,7) en fallecidos frente a 2,4 (RIQ: 1,4–5,2) en sobrevivientes ($p < 0,001$). Esto concuerda con el metaanálisis de Wu et al. (2024), que en 10.811 pacientes documentó asociación robusta entre INL elevado y mortalidad (HR = 1,6884; IC 95 %: 1,4338–1,9882). Estos hallazgos guardan una estrecha relación con lo reportado recientemente por Zhang et al. (2026), quienes en una cohorte retrospectiva también identificaron al NLR como un predictor independiente de mortalidad, demostrando una capacidad discriminativa adecuada (AUC = 0,73) y niveles significativamente mayores en pacientes con desenlace fatal ($p < 0,001$). Al igual que en nuestra investigación, este estudio de actualización resalta que el INL constituye un biomarcador accesible y económico, fundamental para la estratificación temprana del riesgo en entornos hospitalarios.

Por su parte, la mortalidad de nuestra cohorte (43,1 %) es comparable a la de Han, Wang y Lu (2025) (44,6 % a 28 días en 2.032 pacientes ancianos de MIMIC-IV) y Ni et al. (2019) (46,0 % intrahospitalaria en 174 pacientes chinos), series con perfil de severidad similar. En contraste, Lorente et al. (2022) reportaron una mortalidad menor (33,5 %) a 30 días en UCI multicéntrica, Chebl et al. (2022) 28,8 % en urgencias de un centro terciario libanés y Sari et al. (2019) 24,4 % en UCI turca; la diferencia se explica por la inclusión de pacientes sin shock séptico, quienes representaron el 55,8 % de la muestra, diluyendo la tasa global. Así,

la mortalidad de nuestra cohorte se ubica en el rango alto de series internacionales con elevada disfunción orgánica y shock séptico.

La heterogeneidad del valor pronóstico del INL entre estudios puede atribuirse a diferencias en diseño, tamaño muestral, severidad basal y ajuste por variables de confusión. Mientras que Mandal y Valenzuela (2018) reportaron discriminación moderada (AUC = 0,80), otros como Ye et al. (2020) observaron una capacidad discriminativa limitada en MIMIC III (AUC = 0,553). Ni et al. (2019), por su parte, describieron una asociación inversa posiblemente vinculada a fenómeno de anergia inmunológica, mientras que Chebl et al. (2022) evidenciaron una pérdida de significancia tras ajuste por APACHE II y SOFA, sugiriendo superposición con scores de gravedad. En nuestra cohorte, el INL mantuvo independencia estadística tras ajuste por lactato y escala de Glasgow, posiblemente favorecida por la transformación logarítmica y la elevada carga de shock séptico, reflejada en mayores niveles de lactato en fallecidos (7,2 vs. 1,6 mmol/L; $p < 0,001$).

Estos hallazgos respaldan el carácter contextual del INL, cuyo valor pronóstico aumenta al integrarse con marcadores fisiológicos de severidad. Kumar et al. (2023) observaron que el INL aislado no predijo mortalidad, mientras que la combinación qSOFA y lactato alcanzó AUC = 0,97, destacando la relevancia de la perfusión tisular en la evaluación temprana. En nuestra cohorte, el INL conservó independencia tras ajuste multivariado en un contexto clínico con mayor ventilación mecánica, menor presión arterial media y mayor hiperlactatemia en fallecidos, lo que sugiere aporte informativo adicional más allá del compromiso hemodinámico.

La dimensión temporal del INL refuerza su relevancia pronóstica. Lorente et al. (2022) mostraron persistencia de valores elevados durante la primera semana en no sobrevivientes, asociada independientemente con mortalidad a 30 días. Han, Wang y Lu (2025) confirmaron su valor en población geriátrica mediante modelos derivados de MIMIC IV (AUC = 0,764). Estudios longitudinales como el de Sari et al. (2019) indican que la capacidad discriminativa del INL aumenta con mediciones seriadas, sugiriendo que una única determinación al ingreso puede subestimar su valor dinámico.

La PCR no mostró asociación independiente con mortalidad en ningún modelo (bivariado: $p = 0,174$; multivariado: $p = 0,111$), pese a medianas al ingreso de 112,9 mg/L, superiores al umbral de 100 mg/L descrito por Koozi et al., (2020). Esta discrepancia probablemente refleja diferencias metodológicas: dicho estudio evaluó PCR en cohortes multicéntricas de

UCI con seguimiento prolongado, mientras que en nuestro estudio la medición se realizó en las primeras 24 horas y se ajustó por biomarcadores de perfusión tisular con mayor magnitud de asociación. Una revisión sistemática reciente (Zacharakis et al., 2023) mostró que la PCR aporta valor pronóstico principalmente en combinación con scores clínicos y es más útil para descartar mortalidad que para predecirla. Wu et al. (2024) confirmaron que INL y lactato son los predictores dominantes, con contribución marginal de PCR. Estos resultados indican que la combinación INL–PCR no aporta capacidad predictiva independiente en presencia de marcadores de hipoperfusión, refutando la hipótesis inicial.

La robustez del INL y el lactato sérico como predictores conjuntos de mortalidad se ve respaldada por una cohorte prospectiva (Liu et al., 2019) donde determinaron que la combinación de ambos biomarcadores mejora de manera significativa la capacidad de predecir mortalidad a 28 días, alcanzando un AUC de 0,736. En nuestra cohorte, no solo se corrobora esta tendencia, sino que se potencia ya que el modelo bivariado [Ln(INL) + Ln(Lactato)] alcanzó un AUC de 0,97, rendimiento que se eleva al 0,98 al integrar la Escala de Glasgow. Esta concordancia muestra una realidad en la que la mortalidad en sepsis es el resultado de la interacción entre una respuesta inflamatoria desregulada y un estado de distrés metabólico y disfunción celular activa.

La ausencia de valor predictivo independiente de la PCR puede explicarse por la cinética diferencial de los biomarcadores: mientras la PCR refleja respuesta inflamatoria tardía, el lactato y Glasgow capturan disfunción metabólica y neurológica activa en las primeras horas del shock séptico. En este contexto, el lactato mostró la mayor magnitud de asociación con mortalidad (OR ajustado = 350,01; $p < 0,001$), seguido por la disfunción neurológica evaluada mediante Glasgow (OR ajustado = 0,009; $p < 0,001$).

La principal fortaleza del estudio es el desarrollo de un modelo parsimonioso que integra inflamación sistémica (INL), hipoperfusión tisular (lactato) y disfunción neurológica (Glasgow), con correlaciones moderadas entre predictores ($|r| \leq 0,493$), compatibles con contribución independiente y baja colinealidad. El modelo es comparable al de Ren et al. (2022) (AUROC 0,743–0,746), mientras que Ln(INL) + Ln(Lactato) + Ln(Glasgow) alcanzó AUC = 0,98 (IC 95 %: 0,97–1,00), diferencia atribuible a la transformación logarítmica y a la homogeneidad clínica de la cohorte unicéntrica. La consistencia con modelos que combinan perfusión y disfunción orgánica (Han, Wang y Lu, 2025; Kumar et al., 2023) y la

superioridad de biomarcadores combinados sobre INL aislado (Li et al., 2021) respalda la plausibilidad del enfoque. Sin embargo, el alto rendimiento discriminativo debe interpretarse considerando la elevada severidad basal, requiriéndose validación externa prospectiva.

El modelo multivariado que combina INL, lactato y Escala de Glasgow (Tabla 4) alcanzó el mayor rendimiento discriminativo, superando ampliamente al INL aislado (AUC 0,52–0,80; Mandal y Valenzuela, 2018; Ni et al., 2019; Chebl et al., 2022; Sari et al., 2019) y modelos multivariados similares (Ren et al., 2022: 0,743–0,746; Han, Wang y Lu, 2025: 0,764). Modelos más complejos con múltiples biomarcadores alcanzaron AUC 0,950–0,984 (Wu et al., 2024) pero requirieron variables no disponibles rutinariamente al ingreso. Estos hallazgos muestran que la combinación logarítmica de INL, lactato y Glasgow constituye un modelo parsimonioso y de alta discriminación, aplicable tempranamente en pacientes sépticos.

Un punto de corte de $p > 0,49$ permite clasificar la mortalidad hospitalaria con exactitud global de 97,37 %, facilitando la estratificación temprana del riesgo y soporte cuantitativo para decisiones de ingreso a UCI. La transformación logarítmica optimiza estabilidad estadística, reduce complejidad operativa y permite implementación en sistemas digitales de triaje, aumentando aplicabilidad frente a escalas más complejas como APACHE II, SOFA o SAPS II.

La prueba de Hosmer-Lemeshow evidenció falta de calibración ($\chi^2(8) = 216,74$; $p < 0,001$), esperable en modelos con discriminación casi perfecta, donde la concentración de probabilidades extremas distorsiona los deciles y sobreestima el estadístico. En contraste, Wu et al. (2024) reportaron calibración excelente ($\chi^2 = 0,1901$; $p = 0,9091$), ilustrando que la estabilidad de calibración es mayor cuando el AUC es moderado y el poder predictivo se distribuye entre múltiples variables. En nuestro modelo, AIC (73,56) y exactitud global (97,37 %) son las métricas más adecuadas para evaluar desempeño. La prueba de Box-Tidwell confirmó violación de linealidad en el logit para los tres predictores en escala original ($p \leq 0,001$); la transformación logarítmica corrigió esta violación y el modelo cumplió todos los supuestos de regresión logística. La principal limitación es la ausencia de validación prospectiva externa, necesaria para confirmar la portabilidad del AUC = 0,98 a cohortes con distinto perfil de severidad, constituyendo la agenda prioritaria de investigación futura.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1.CONCLUSIONES

1. La combinación del índice neutrófilo/linfocito y la proteína C reactiva no predijo de forma independiente la mortalidad a 28 días en pacientes con sepsis, por lo que la hipótesis principal del estudio no se confirma.
2. El lactato sérico presentó mayor capacidad predictiva de mortalidad a 28 días que el índice neutrófilo/linfocito y la proteína C reactiva dentro del modelo multivariable.
3. La escala de Glasgow mostró capacidad predictiva significativa de mortalidad a 28 días dentro del modelo multivariable, sin embargo, su incorporación al modelo no incrementó la capacidad discriminativa en la misma magnitud que los otros biomarcadores.
4. La edad, el sexo y las comorbilidades evaluadas no mostraron asociación estadísticamente significativa con la mortalidad a 28 días.
5. Se desarrolló un modelo predictivo basado en lactato sérico, índice neutrófilo/linfocito y Escala de Glasgow, que mostró muy alta capacidad discriminativa en la muestra analizada, requiriendo validación interna y externa antes de su aplicación clínica.
6. Los pacientes fallecidos presentaron mayor compromiso hemodinámico, neurológico y metabólico al ingreso hospitalario en comparación con los sobrevivientes.
7. La mortalidad hospitalaria fue de 43,1 %, observándose valores más elevados de índice neutrófilo/linfocito en pacientes fallecidos, mientras que la proteína C reactiva no mostró asociación independiente tras el ajuste multivariable.
8. El índice neutrófilo/linfocito demostró utilidad para predecir la mortalidad a 28 días en pacientes con sepsis; evidenciando que su capacidad predictiva se potencia al integrarse con el lactato sérico en el modelo. En contraste a estos biomarcadores, la proteína C reactiva no mostró utilidad predictiva independiente.

5.2.RECOMENDACIONES

Para la práctica clínica

1. Considerar el lactato sérico como marcador prioritario para la estratificación inicial de riesgo en pacientes con sepsis, dada su mayor asociación con mortalidad observada en el presente estudio.
2. Interpretar el índice neutrófilo/linfocito como biomarcador complementario dentro de una evaluación clínica integral, evitando su uso aislado para la toma de decisiones.
3. Emplear el modelo predictivo únicamente como herramienta de apoyo clínico exploratoria, hasta contar con validación externa en poblaciones independientes.

Para la investigación

1. Evaluar el desempeño del modelo predictivo en poblaciones externas y contextos asistenciales distintos para determinar su reproducibilidad y transportabilidad clínica.
2. Analizar el valor pronóstico de mediciones seriadas de lactato e índice neutrófilo/linfocito para explorar modelos dinámicos de predicción de mortalidad.
3. Examinar el comportamiento del modelo en subgrupos clínicos específicos no representados suficientemente en la cohorte estudiada, incluyendo pacientes inmunocomprometidos, oncológicos y diferentes grupos etarios.

Para la institución

1. Evaluar el desempeño del modelo predictivo en poblaciones externas y contextos asistenciales distintos para determinar su reproducibilidad y transportabilidad clínica.
2. Fortalecer los sistemas de registro clínico electrónico mediante la estandarización de variables pronósticas relevantes y mecanismos de control de calidad de datos.
3. Implementar programas de capacitación dirigidos al personal médico orientados a la interpretación clínica integrada de biomarcadores pronósticos en sepsis.

CAPÍTULO VI: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agnello, L., & Ciaccio, M. (2023). Biomarkers of sepsis. *Diagnostics*, 13(3), 435. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13030435>
- Akilli, N. B., Yortanlı, M., Mutlu, H., Günaydın, Y. K., Koylu, R., Akca, H. S., Akinci, E., Dundar, Z. D., & Cander, B. (2014). Prognostic importance of neutrophil-lymphocyte ratio in critically ill patients: short- and long-term outcomes. *The American Journal of Emergency Medicine*, 32(12), 1476–1480. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2014.09.001>
- American Diabetes Association Professional Practice Committee; 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care* 1 January 2024; 47. Disponible en <https://doi.org/10.2337/dc24-S002>
- American Heart Association/American Stroke Association. (2021). Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 52(7), e364-e467. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000037>
- Arora, S., Singh, P., Singh, PM y Trikha, A. (2015). Niveles de procalcitonina en supervivientes y no supervivientes de sepsis: revisión sistemática y metanálisis. *Shock*, 43 (3), 212–221. <https://doi.org/10.1097/shk.0000000000000305>
- Baldirá, J., Ruiz-Rodríguez, JC, Ruiz-Sanmartin, A., Chiscano, L., Cortes, A., Sistac, D. Á., Ferrer-Costa, R., Comas, I., Villena, Y., Larrosa, MN, González-López, JJ, & Ferrer, R. (2023). Uso de biomarcadores para mejorar la estratificación de la mortalidad a 28 días en pacientes con sepsis y SOFA \leq 6. *Biomedicines*, 11 (8), 2149. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11082149>
- Bermejo-Martin, J. F., Tamayo, E., Andaluz-Ojeda, D., Martín-Fernández, M., & Almansa, R. (2017). Characterizing Systemic Immune Dysfunction Syndrome to Fill in the Gaps of SEPSIS-2 and SEPSIS-3 Definitions. *Chest*, 151(2), 518–519. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.11.047>
- Bone, R. C., Balk, R. A., Cerra, F. B., Dellinger, R. P., Fein, A. M., Knaus, W. A., Schein, R. M., & Sibbald, W. J. (1992). Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Critical Care Medicine*. *Chest*, 101(6), 1644–1655. <https://doi.org/10.1378/chest.101.6.1644>
- Cha, K., Choi, S. P., Kim, S. H., & Oh, S. H. (2022). Prognostic value of ambulation ability with albumin and C-reactive protein to predict 28-day mortality in elderly sepsis patients: a retrospective multicentre registry-based study. *BMC geriatrics*, 22(1), 661.

<https://doi.org/10.1186/s12877-022-03339-2>

- Chebl, R. B., Assaf, M., Kattouf, N., Haidar, S., Khamis, M., Abdeldaem, K., Makki, M., Tamim, H., & Dagher, G. A. (2022). The association between the neutrophil to lymphocyte ratio and in-hospital mortality among sepsis patients: A prospective study. *Medicine*, *101*(30), e29343. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029343>
- Cho, S. Y., & Choi, J. H. (2014). Biomarkers of sepsis. *Infection & Chemotherapy*, *46*(1), 1–12. <https://doi.org/10.3947/ic.2014.46.1.1>
- Collet, J.-P., Thiele, H., Barbato, E., Barthélémy, O., Bauersachs, J., Bhatt, D. L., & Siontis, G. C. M. (2021). Guía ESC 2020 sobre el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Revista Española de Cardiología*, *74*(6), 544.e1–544.e73. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.12.024>
- Dávila Aliaga, Carmen, Hinojosa Pérez, Rosemary, Mendoza Ibáñez, Elina, Gómez Galiano, Walter, Espinoza Vivas, Ylia, Torres Marcos, Elsa, Velásquez Vásquez, Carlos, Ayque-Rosas, Fernando, Alvarado-Zelada, Jackelyne, Corcuera Segura, Gloria, Beltrán Gallardo, Nora, Gonzáles Castillo, Josefa, Guevara Ríos, Enrique, Huamán Sánchez, Karen, Castillo Villacrez, Celia, Reyes Puma, Nora, & Caballero Ñopo, Patricia. (2020). Prevención, diagnóstico y tratamiento de la sepsis neonatal: Guía de práctica clínica basada en evidencias del Instituto Nacional Materno Perinatal del Perú. *Anales de la Facultad de Medicina*, *81*(3), 354-364. <https://dx.doi.org/10.15381/anales.v81i3.19634>
- Dellinger, R.P., Levy, M.M., Carlet, J.M. et al. (2008). Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* *34*, 17–60. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0934-2>
- Dong R, Liu W, Weng L, Yin P, Peng J, Chen Y, et al. Temporal trends of sepsis-related mortality in China, 2006–2020: a population-based study. *Ann Intensive Care*. 2023;13(1):71. <https://doi.org/10.1186/s13613-023-01166-1>
- Elsevier. (2017). *Escala de coma de Glasgow: tipos de respuesta motora y su puntuación*. <https://www.elsevier.com/es-es/connect/escala-de-coma-de-glasgow-tipos-de-respuesta-motora-y-su-puntuacion>
- Forget, P., Khalifa, C., Defour, J.-P., Latinne, D., Van Pel, M.-C., & De Kock, M. (2017). What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Research Notes*, *10*(1). <https://doi.org/10.1186/s13104-016-2335-5>
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. (2024). *Global strategy for the prevention, diagnosis, and management of COPD: 2024 report*. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2024/02/GOLD-2024_v1.2-11Jan24_WMV.pdf

- Goodman, D. A., Goodman, C. B., & Monk, J. S. (1995). Use of the neutrophil:lymphocyte ratio in the diagnosis of appendicitis. *The American surgeon*, 61(3). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7887542/>
- Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. (2020). Resolución Jefatural N.º 098-2020-J. <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2020/03/RJ-098-2020.pdf>
- Instituto Nacional de la Salud (NIH), National Cancer Institute. (s.f.). *Coronary heart disease*. U.S. Department of Health and Human Services. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/coronary-heart-disease>
- Jaye, D. L., & Waites, K. B. (1997). Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *The Pediatric infectious disease journal*, 16(8), 735–747. <https://doi.org/10.1097/00006454-199708000-00003>
- Julián-Jiménez, A., Candel-González, FJ, & González del Castillo, J. (2014). Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 32 (3), 177–190. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2013.01.005>
- Kaukonen, K. M., Bailey, M., Pilcher, D., Cooper, D. J., & Bellomo, R. (2015). Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *The New England journal of medicine*, 372(17), 1629–1638. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415236>
- Ko, R.-E., Kang, D., Cho, J., Na, SJ, Chung, CR, Lim, SY, Lee, YJ, Park, S., Oh, DK, Lee, SY, Park, MH, Lee, H., Lim, C.-M., Suh, GY, Jeon, K., Lee, YJ, Hong, S.-B., Cho, Y.-J., Heo, J. Investigadores de la Alianza Coreana de Sepsis (KSA). (2023). Influencia del género en la mortalidad hospitalaria asociada a la edad en pacientes con sepsis y shock séptico: un estudio de cohorte multicéntrico prospectivo a nivel nacional. *Cuidados críticos (Londres, Inglaterra)*, 27 (1). <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04515-5>
- Koozi, H., Lengquist, M., & Frigyesi, A. (2020). C-reactive protein as a prognostic factor in intensive care admissions for sepsis: A Swedish multicenter study. *Journal of critical care*, 56, 73–79. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2019.12.009>
- Ledue, T. B., & Rifai, N. (2003). Preanalytic and analytic sources of variations in C-reactive protein measurement: implications for cardiovascular disease risk assessment. *Clinical chemistry*, 49(8), 1258–1271. <https://doi.org/10.1373/49.8.1258>
- Levy, M. M., Dellinger, R. P., Townsend, S. R., Linde-Zwirble, W. T., Marshall, J. C., Bion, J., Schorr, C., Artigas, A., Ramsay, G., Beale, R., Parker, M. M., Gerlach, H., Reinhart, K., Silva, E., Harvey, M., Regan, S., & Angus, D. C. (2010). The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting

- severe sepsis. *Intensive care medicine*, 36(2), 222–231. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1738-3>
- Li, J. Y., Yao, R. Q., Liu, S. Q., Zhang, Y. F., Yao, Y. M., & Tian, Y. P. (2021). Efficiency of Monocyte/High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio Combined With Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Predicting 28-Day Mortality in Patients With Sepsis. *Frontiers in medicine*, 8, 741015. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.741015>
- Liu, B., Du, H., Zhang, J., & Zhang, W. (2022). Developing a new sepsis screening tool based on lymphocyte count, international normalized ratio, and procalcitonin (LIP score). *Scientific Reports*, 12, 20002. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-16744-9>
- Liu, D., Su, L., Han, G., Yan, P. y Xie, L. (2015). Valor pronóstico de la procalcitonina en pacientes adultos con sepsis: una revisión sistemática y un metanálisis. *PloS One*, 10 (6), e0129450. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129450>
- Liu, J., Bai, C., Li, B., Shan, A., Shi, F., Yao, C., Zhang, Y., Wang, J., Chen, W., Xie, M., y Deng, D. (2021). Predicción de la mortalidad mediante una nueva combinación de biomarcadores en el primer día de sepsis en unidades de cuidados intensivos. *Informes Científicos*, 11 (1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79843-5>
- Liu, S., Wang, X., She, F., Zhang, W., Liu, H., & Zhao, X. (2021). Effects of neutrophil-to-lymphocyte ratio combined with interleukin-6 in predicting 28-day mortality in patients with sepsis. *Frontiers in Immunology*, 12, 639735. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.639735>
- Liu, Y., Zheng, J., Zhang, D., & Jing, L. (2019). Neutrophil-lymphocyte ratio and plasma lactate predict 28-day mortality in patients with sepsis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 33(5), e22942. <https://doi.org/10.1002/jcla.22942>
- Lorente, L., Martín, M. M., Ortiz-López, R., Alvarez-Castillo, A., Ruiz, C., Uribe, L., González-Rivero, A. F., Pérez-Cejas, A., & Jiménez, A. (2022). Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio in the first seven days of sepsis and mortality. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica (English ed.)*, 40(5), 235–240. <https://doi.org/10.1016/j.eimce.2020.11.022>
- Mandal, RK y Valenzuela, PB (2018). Relación de recuento de neutrófilos y linfocitos en el momento de la admisión como predictor de bacteriemia y mortalidad hospitalaria entre pacientes con sepsis y choque séptico en el Centro Médico Rizal. *Revista asiática de ciencias médicas*, 9 (3), 36–40. <https://doi.org/10.3126/ajms.v9i3.19030>
- Marik, P. y Taeb, A. (2017). SIRS, qSOFA y nueva definición de sepsis. *Journal Of Thoracic Disease*, 9 (4), 943-945. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.03.125>

- Marin-Marín, Diego, & Soto, Alonso. (2016). Comparación de sistemas de puntaje pronóstico en la predicción de mortalidad y complicaciones en sepsis. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 33(1), 51-57. <https://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2016.331.1924>
- Martínez-López, J. D., Calderón-Herrera, E., Tacías-López, M., & Sánchez-Valdivieso, E. A. (2023). Índice neutrófilo linfocito como predictor de infección del sitio quirúrgico en cirugía abdominal urgente. *Revista de Cirugía*, 75(5). <https://doi.org/10.35687/s2452-454920230051824>
- McEvoy, J. W., McCarthy, C. P., Bruno, R. M., Brouwers, S., Canavan, M. D., Ceconi, C., Christodorescu, R. M., Daskalopoulou, S. S., Ferro, C. J., Gerds, E., Hanssen, H., Harris, J., Lauder, L., McManus, R. J., Molloy, G. J., Rahimi, K., Regitz-Zagrosek, V., Rossi, G. P., Sandset, E. C., & Khamidullaeva, G. A. (2024). 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *European Heart Journal*, 45(38), 3912–4018. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178>
- Morrow, D. A., & de Lemos, J. A. (2007). Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation*, 115(8), 949–952. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.683110>
- Ni, J., Wang, H., Li, Y., Shu, Y., & Liu, Y. (2019). Neutrophil to lymphocyte ratio (INL) as a prognostic marker for in-hospital mortality of patients with sepsis: A secondary analysis based on a single-center, retrospective, cohort study. *Medicine*, 98(46), e18029. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000018029>
- OMS (2015). Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud. Disponible en: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/186471/WHO_FWC_ALC_15.01_spa.pdf
- Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (2000). Promoción de la salud sexual. Recomendaciones para la acción. Antigua Guatemala (Guatemala). Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51672>
- Papa, A., Emdin, M., Passino, C., Michelassi, C., Battaglia, D., & Cocci, F. (2008). Predictive value of elevated neutrophil–lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 395(1–2), 27–31. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2008.04.019>
- Peduzzi, P., Concato, J., Kemper, E., Holford, T. R., & Feinstein, A. R. (1996). A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *Journal of clinical epidemiology*, 49(12), 1373–1379. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(96\)00236-3](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(96)00236-3)

- Perner, A., Holst, L. B., Haase, N., Hjortrup, P. B., & Møller, M. H. (2018). Common Sense Approach to Managing Sepsis. *Critical care clinics*, 34(1), 127–138. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2017.08.009>
- Pierrakos, C., & Vincent, J. L. (2010). Sepsis biomarkers: A review. *Critical Care*, 14(1), R15. <https://doi.org/10.1186/cc8872>
- Prescott, H. C., Antonelli, M., Alhazzani, W., Møller, M. H., Alshamsi, F., Azevedo, L. C. P., Belley-Cote, E., De Waele, J., Derde, L., Dionne, J. C., Evans, L., Gershengorn, H. B., Hodgson, C. L., Honarmand, K., Kesecioglu, J., McIntyre, L., Mer, M., Nunnally, M. E., Oczkowski, S. J. W., Rochweg, B., ... Coopersmith, C. M. (2026). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2026. *Critical care medicine*, 10.1097/CCM.0000000000007075. Advance online publication. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000007075>
- Reyes Galvez, & Jhon Alejandro. (2015). "Índice neutrofilos - linfocitos como predictor de severidad y mortalidad en pacientes con sepsis abdominal". (Trabajo de grado de especialización). *Universidad Nacional Autónoma de México, México*. Recuperado de <https://repositorio.unam.mx/contenidos/312907>
- Ruiz B., Alessandra, & Pantoja-Sánchez, Lilian R. (2022). Características clínico-epidemiológicas de sepsis neonatal temprana en un hospital público, Lima, Perú. *Horizonte Médico (Lima)*, 22 (4), e2095. Epub 07 de diciembre de 2022. <https://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2022.v22n4.07>
- Sagy, M., Al-Qaqa, Y., & Kim, P. (2013). Definitions and pathophysiology of sepsis. *Current problems in pediatric and adolescent health care*, 43(10), 260–263. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2013.10.001>
- Sari, R., Karakurt, Z., Ay, M., Çelik, M. E., Yalaz Tekan, Ü., Çiyiltepe, F., Kargin, F., Saltürk, C., Yazicioğlu Moçin, Ö., Güngör, G., & Adigüzel, N. (2019). Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of treatment response and mortality in septic shock patients in the intensive care unit. *Turkish journal of medical sciences*, 49(5), 1336–1349. <https://doi.org/10.3906/sag-1901-105>
- Seymour, C. W., Liu, V. X., Iwashyna, T. J., Brunkhorst, F. M., Rea, T. D., Scherag, A., Rubenfeld, G., Kahn, J. M., Shankar-Hari, M., Singer, M., Deutschman, C. S., Escobar, G. J., & Angus, D. C. (2016). Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 762–774. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0288>

- Silvestre-Roig, C., de Lemos, D., & Bermejo-Martínez, J. F. (2013). Utilidad de los biomarcadores de inflamación en el diagnóstico y pronóstico de la sepsis. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 31(3), 154-165. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2013.01.004>
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J. D., Cooper-Smith, C. M., Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., Marshall, J. C., Martin, G. S., Opal, S. M., Rubenfeld, G. D., van der Poll, T., Vincent, J. L., & Angus, D. C. (2016). *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. *JAMA*, 315(8), 801–810. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- Sociedad Española de Oncología Médica. (2023). Neoplasia de páncreas. <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/pancreas>
- Song J, Moon S, Park DW, Cho HJ, Kim JY, Park J, et al. Combinación de biomarcadores y puntuación SOFA para la predicción de la mortalidad en sepsis y shock séptico: un estudio observacional prospectivo según las definiciones de Sepsis-3. *Medicina (Baltimore)* [Internet]. 2020 [citado el 10 de abril de 2024]; 99(22):e20495. Disponible en: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2020/05290/biomarker_combination_and_sofa_score_for_the.109.aspx
- Sprung, C. L., Sakr, Y., Vincent, J. L., Le Gall, J. R., Reinhart, K., Ranieri, V. M., Gerlach, H., Fielden, J., Groba, C. B., & Payen, D. (2006). An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence In Acutely Ill Patients (SOAP) study. *Intensive care medicine*, 32(3), 421–427. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-005-0039-8>
- Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, Foster B, Francis A, Hall RK, et al. (2024). KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* [Internet]. 2024. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253823007664>
- Stringer, D., Braude, P., Myint, P. K., Evans, L., Collins, J. T., Verduri, A., Quinn, T. J., Vilches-Moraga, A., Stechman, M. J., Pearce, L., Moug, S., McCarthy, K., Hewitt, J., Carter, B., & COPE Study Collaborators (2021). The role of C-reactive protein as a prognostic marker in COVID-19. *International journal of epidemiology*, 50(2), 420–429. <https://doi.org/10.1093/ije/dyab012>

- Vincent, J. L., Opal, S. M., Marshall, J. C., & Tracey, K. J. (2013). Sepsis definitions: time for change. *Lancet (London, England)*, *381*(9868), 774–775. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61815-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61815-7)
- Wen, X., Zhang, Y., Xu, J., Song, C., Shang, Y., Yuan, S., & Zhang, J. (2024). The early predictive roles of INL and NE% in in-hospital mortality of septic patients. *Heliyon*, *10*(4), e26563. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e26563>
- World Health Organization. (1989). Recommendations on Stroke prevention, diagnosis, and therapy: Report of the WHO Task Force on Stroke and other cerebrovascular disorders. *Stroke*, *20*:1407-1431.
- World Medical Association. (2013). *WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*. Retrieved from <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
- Wu, H., Cao, T., Ji, T., Luo, Y., Huang, J., & Ma, K. (2024). Predictive value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in the prognosis and risk of death for adult sepsis patients: a meta-analysis. *Frontiers in immunology*, *15*, 1336456. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1336456>
- Xu, L., Li, D., Song, Z., Liu, J., Zhou, Y., Yang, J., & Wen, P. (2024). The association between monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio and chronic kidney disease in a Chinese adult population: A cross-sectional study. *Renal Failure*, *46*(1), 2331614. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2024.2331614>
- Ye, W., Chen, X., Huang, Y., Li, Y., Xu, Y., Liang, Z., Wu, D., Liu, X., & Li, Y. (2020). The association between neutrophil-to-lymphocyte count ratio and mortality in septic patients: a retrospective analysis of the MIMIC-III database. *Journal of thoracic disease*, *12*(5), 1843–1855. <https://doi.org/10.21037/jtd-20-1169>
- Zacharakis, A., Ackermann, K., Hughes, C., Lam, V., & Li, L. (2023). Combining C-reactive protein and quick sequential organ failure assessment (qSOFA) to improve prognostic accuracy for sepsis and mortality in adult inpatients: A systematic review. *Health science reports*, *6*(4), e1229. <https://doi.org/10.1002/hsr2.1229>
- Zahar, J.-R., Timsit, J.-F., Garrouste-Orgeas, M., Français, A., Vesim, A., Descorps-Declere, A., Dubois, Y., Souweine, B., Haouache, H., Goldgran-Toledano, D., Allaouchiche, B., Azoulay, E. y Adrie, C. (2011). Resultados en sepsis grave y pacientes con shock séptico: las especies de patógenos y los sitios de infección no se asocian con la mortalidad. *Medicina de cuidados críticos*, *39* (8), 1886–1895.

DOI: <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e31821b827c>

Zhang Y, Khalid S, Jiang L. (2019). Diagnostic and predictive performance of biomarkers in patients with sepsis in an intensive care unit. *Journal of International Medical Research*, 47(1):44–58. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0300060518793791>

Zhang, X., et al. (2026). Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with sepsis. *BMC Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1186/s12879-026-12625-y>

CAPÍTULO VII: ANEXOS

Anexo 1

Prueba de normalidad de Kolmogorov–Smirnov para variables cuantitativas en pacientes con sepsis (N = 304)

Variable	Valor de p
Edad (años)	< 0,001
Escala de Glasgow (puntos)	< 0,001
Presión arterial media (mmHg)	< 0,001
Saturación de oxígeno (%)	< 0,001
Hemoglobina (g/dL)	0,214
Leucocitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	< 0,001
Índice neutrófilo/linfocito	< 0,001
Proteína C reactiva (mg/dL)	< 0,001
Lactato (mmol/L)	< 0,001
Creatinina (mg/dL)	< 0,001
Glucosa (mg/dL)	< 0,001

Nota. Se utilizó la prueba de normalidad de Kolmogorov–Smirnov. Valores de $p < 0,05$ indican rechazo de la hipótesis nula de normalidad.

La evaluación de la normalidad (Anexo 1) indicó que la hemoglobina fue la única variable con una distribución compatible con la normalidad ($p = 0,214$). El resto de las variables cuantitativas mostró una distribución estadísticamente distinta a la normal ($p < 0,001$).

Anexo 2

Análisis multivariable mediante regresión logística binomial para predictores de mortalidad en pacientes con sepsis

Variabes	β	EE	OR	IC 95 %	Valor p
Comorbilidades					
Diabetes mellitus tipo 2	-0,665	0,893	0,514	0,09–3,04	0,456
Hipertensión arterial	2,404	1,066	11,07	1,37–89,31	0,024*
EPOC	—	—	—	—	0,995
Parámetros clínicos					
Escala de Glasgow	-0,999	0,279	0,368	0,21–0,64	<0,001*
Presión arterial media	-0,012	0,023	0,988	0,95–1,03	0,610
Saturación de oxígeno	-0,129	0,070	0,879	0,77–1,01	0,067
Ventilación mecánica	-1,189	0,947	0,305	0,05–2,04	0,209
Foco de infección					
Dérmico	—	—	—	—	0,943
Abdominal	—	—	—	—	0,996
Respiratorio	1,365	1,240	3,92	0,34–44,74	0,271
Urinario	-1,904	1,290	0,149	0,01–1,86	0,140
Parámetros de laboratorio					
Hemoglobina	-0,424	0,168	0,654	0,47–0,91	0,012*
Índice neutrófilo/linfocito	0,076	0,028	1,079	1,02–1,14	0,007*
Proteína C reactiva	0,035	0,022	1,036	0,99–1,08	0,111
Lactato	2,055	0,421	7,809	3,42–17,84	<0,001*

Nota. Los resultados se expresan como coeficientes β , OR = razón de momios, IC 95 % = intervalo de confianza del 95 %, EE = error estándar y AIC = 84,36. Se incluyeron en el modelo las variables con $p < 0,20$ en el análisis bivariante. Las estimaciones no calculables se debieron a baja frecuencia de eventos. * $p < ,05$.

En el modelo multivariable (Anexo 2), la hipertensión arterial se asoció de forma independiente con la mortalidad hospitalaria (OR = 11,07; IC 95 %: 1,37–89,31; $p = 0,024$). Por el contrario, la Escala de Glasgow mostró una asociación inversa significativa (OR = 0,368; IC 95 %: 0,21–0,64; $p < 0,001$).

Respecto a los parámetros de laboratorio, la hemoglobina también presentó una asociación inversa (OR = 0,654; IC 95 %: 0,47–0,91; p = 0,012). En cambio, el Índice neutrófilo/linfocito (OR = 1,079; IC 95 %: 1,02–1,14; p = 0,007) y el lactato sérico (OR = 7,809; IC 95 %: 3,42–17,84; p < 0,001) mostraron una asociación positiva directa con el desenlace. Las demás variables no alcanzaron significación estadística. El modelo presentó un criterio de información de Akaike (AIC) de 84,36.

Anexo 3

Análisis multivariable mediante regresión logística binaria paso a paso para predictores de mortalidad en pacientes con sepsis

Variable	B	EE	OR	IC 95 %	Valor p
Escala de Glasgow	-0,596	0,146	0,551	0,41–0,73	<0,001*
Lactato (mmol/L)	1,626	0,276	5,085	2,96–8,74	<0,001*
Índice neutrófilo/linfocito	0,051	0,026	1,052	1,00–1,11	0,050*
Constante	0,197	1,545	1,218	—	0,899

Nota. EE = error estándar; OR = razón de momios; IC 95 % = intervalo de confianza del 95 %. AIC = 82,62. *p < 0,05.

El análisis multivariable realizado mediante el método de selección paso a paso (Anexo 3) retuvo tres variables independientes en el modelo final. La Escala de Glasgow mantuvo una asociación inversa con la mortalidad hospitalaria ($\beta = -0,596$; OR = 0,551; IC 95 %: 0,41–0,73; p < 0,001).

Por otro lado, el lactato sérico presentó una asociación positiva con el desenlace ($\beta = 1,626$; OR = 5,085; IC 95 %: 2,96–8,74; p < 0,001). El Índice neutrófilo/linfocito (INL) mostró una asociación positiva en el límite de la significancia estadística ($\beta = 0,051$; OR = 1,052; IC 95 %: 1,00–1,11; p = 0,050). El modelo final presentó un criterio de información de Akaike (AIC) de 82,62.

Anexo 4

Verificación del supuesto de linealidad en el logit para variables cuantitativas incluidas en el modelo de regresión logística

Covariable	β	EE	Z	Valor p
Escala de Glasgow	8,563	2,503	3,420	<0,001
Interacción EG \times ln(EG)	-2,758	0,775	-3,557	<0,001*
Lactato	5,262	1,204	4,369	<0,001
Interacción Lactato \times ln(Lactato)	-1,446	0,381	-3,795	<0,001*
Índice neutrófilo/linfocito	0,444	0,135	3,286	0,001
Interacción INL \times ln(INL)	-0,082	0,025	-3,234	0,001*
Constante	-34,770	8,850	-3,929	<0,001

Nota. EE = error estándar; EG = escala de Glasgow; INL = Índice neutrófilo/linfocito; ln = logaritmo natural.

*p <0,05 indica violación del supuesto de linealidad en el logit.

La evaluación del supuesto de linealidad en el logit mediante la prueba de Box-Tidwell se presenta en el Anexo 4. Los términos de interacción de la Escala de Glasgow, el lactato sérico y el índice neutrófilo/linfocito con sus respectivos logaritmos naturales resultaron estadísticamente significativos ($p \leq 0,001$). En consecuencia, se aplicó una transformación logarítmica natural a estas variables para su inclusión en los modelos de regresión.

Anexo 5

Evaluación de multicolinealidad entre variables predictoras del modelo final

Variable	Ln(EG)	Ln(Lactato)	Ln(INL)	VIF
Ln(EG)	1	-0,493	-0,152	1,321
Ln(Lactato)	-0,493	1	0,303	1,421
Ln(INL)	-0,152	0,303	1	1,101

Nota. Coeficientes de correlación de Spearman (ρ). VIF = factor de inflación de la varianza; Ln = logaritmo natural; EG = escala de Glasgow; INL = Índice neutrófilo/linfocito

La evaluación de la multicolinealidad entre las variables predictoras del modelo final se detalla en el Anexo 5. Los coeficientes de correlación de Spearman mostraron valores absolutos inferiores a 0,50 en todas las interacciones ($|r| \leq 0,493$). La correlación más alta se observó entre el logaritmo de la Escala de Glasgow [Ln(EG)] y el logaritmo del lactato [Ln(Lactato)] ($r = -0,493$). Respecto a los factores de inflación de la varianza (VIF), los valores oscilaron entre 1,101 y 1,421.

Anexo 6

Evaluación del ajuste y desempeño predictivo del modelo de regresión logística

Componente	Indicador	Resultado
Bondad de ajuste global		
	Hosmer–Lemeshow χ^2 (gl=8)	216,74
	Valor p	<0,001*
Matriz de clasificación^a		
	Verdaderos negativos (VN)	169
	Falsos positivos (FP)	4
	Falsos negativos (FN)	4
	Verdaderos positivos (VP)	127
Rendimiento diagnóstico		
	Exactitud global	97,37 %
	Sensibilidad	97 %
	Especificidad	98 %
	Valor predictivo positivo	96,95 %
	Valor predictivo negativo	97,69 %

Nota. ^a Punto de corte = 0,49; *p <0,05.

La evaluación del ajuste y el desempeño predictivo del modelo se detalla en el Anexo 6. Respecto a la calibración, la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow presentó un valor de $\chi^2 = 216,74$ (gl = 8; $p < 0,001$).

En cuanto a la clasificación, utilizando un punto de corte de 0,49, la exactitud global fue del 97,37 % (296/304 pacientes clasificados correctamente). Se registraron 127 verdaderos

positivos, 169 verdaderos negativos, 4 falsos positivos y 4 falso negativo. Los valores predictivos positivo y negativo calculados fueron del 96,95 % y 97,69 %, respectivamente.

Anexo 7

Análisis de factores de confusión en pacientes con sepsis

Variables	OR crudo	OR ajustado a Lactato	Cambio (%)	OR ajustado a EG	Cambio (%)
INL	3,435	3,023	13,6	3,460	-0,7

Nota. OR = razón de momios; INL = Índice neutrófilo/linfocito; EG = escala de Glasgow.

Cambio >10 % indica factor de confusión. Lactato: 13,6 % es factor de confusión; EG:

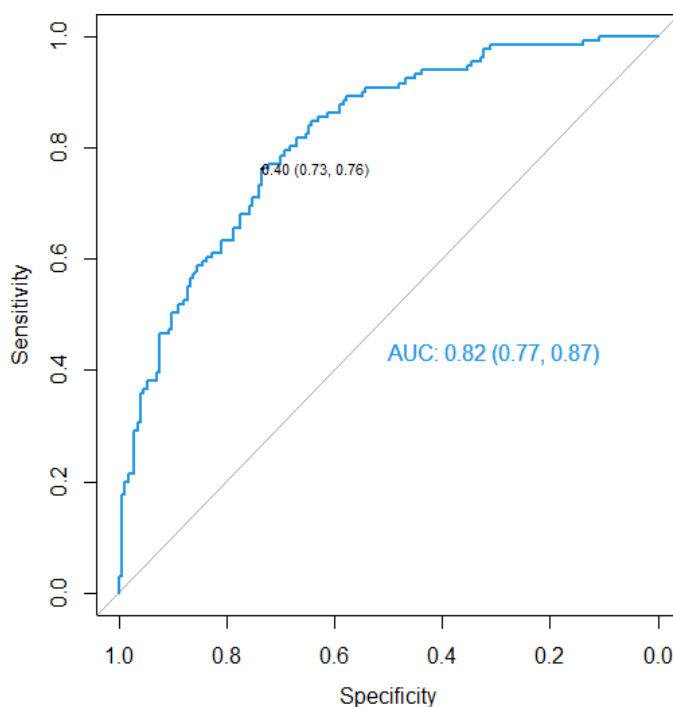
-0,7 % no es factor de confusión.

El análisis de la variación en las estimaciones de efecto se detalla en el Anexo 7. La razón de momios (OR) cruda para la asociación entre el Índice neutrófilo/linfocito (INL) y la mortalidad fue de 3,435.

Al ajustar por el lactato sérico, el OR del INL se modificó a 3,023, lo que representa una variación del 13,6 % respecto a la estimación cruda. Por el contrario, el ajuste por la Escala de Glasgow resultó en un OR de 3,460, con una variación del -0,7 %.

Anexo 8

Curva ROC del Ln(INL) como predictor de mortalidad hospitalaria

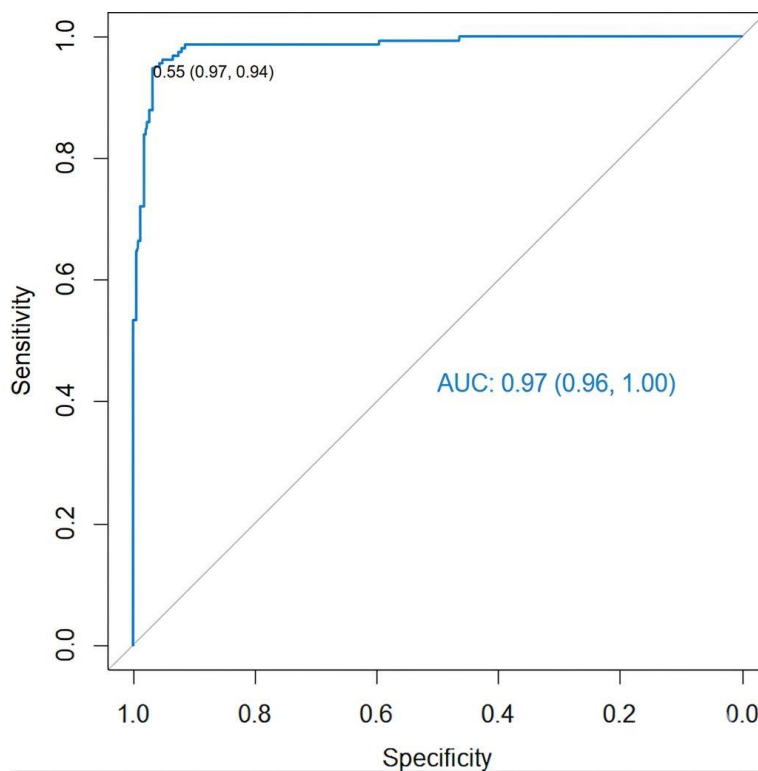


Nota. Ln(INL) = logaritmo natural del Índice neutrófilo/linfocito; AUC = área bajo la curva; IC 95 % = intervalo de confianza del 95 %.

El análisis de la curva ROC para el Ln(INL) presentó un área bajo la curva (AUC) de 0,82 (IC 95 %: 0,77–0,87). El punto de corte óptimo, determinado mediante el índice de Youden, fue de 0,40. Este valor correspondió a una sensibilidad del 76 % y una especificidad del 73 %.

Anexo 9

Curva ROC del modelo combinado [Ln(INL) + Ln(Lactato)] para la predicción de mortalidad hospitalaria

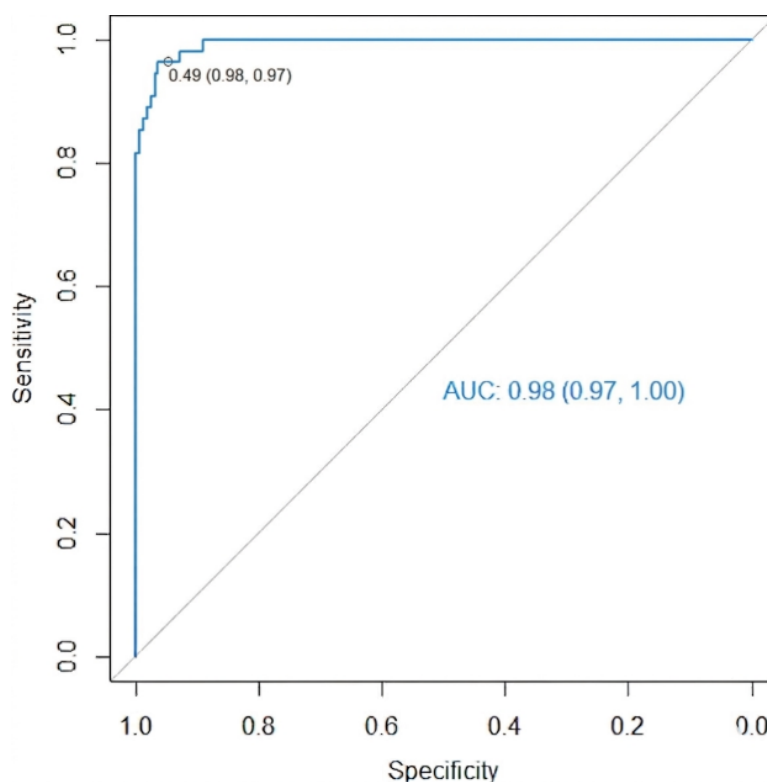


Nota. Ln(INL) = logaritmo natural del Índice neutrófilo/linfocito; Ln(Lactato) = logaritmo natural del lactato sérico; AUC = área bajo la curva; IC 95 % = intervalo de confianza del 95 %.

El análisis de la curva ROC para el modelo combinado de Ln(INL) y Ln(Lactato) presentó un área bajo la curva (AUC) de 0,97 (IC 95 %: 0,96–1,00). El punto de corte óptimo, determinado mediante el índice de Youden, fue de 0,55. Este umbral se asoció con una sensibilidad del 94 % y una especificidad del 97 %.

Anexo 10

Curva ROC del modelo integral [Ln(INL) + Ln(Lactato) + Ln(EG)] para la predicción de mortalidad hospitalaria.



Nota. Ln(INL) = logaritmo natural del Índice neutrófilo/linfocito; Ln(Lactato) = logaritmo natural del lactato sérico; Ln(EG) = logaritmo natural de la escala de Glasgow; AUC = área bajo la curva; IC 95 % = intervalo de confianza del 95 %.

El análisis de la curva ROC para el modelo de tres variables, que incluye el logaritmo natural del índice neutrófilo/linfocito [Ln(INL)], lactato sérico [Ln(Lactato)] y Escala de Glasgow [Ln(EG)], presentó un área bajo la curva (AUC) de 0,98 (IC 95 %: 0,97–1,00). El punto de corte óptimo, determinado mediante el índice de Youden, fue de 0,49. Este valor correspondió a una sensibilidad del 97 % y una especificidad del 98 %.

ANEXO 11: *Ficha de recolección de datos*



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL MEDICINA HUMANA



FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Código de paciente: _____ Número de Historia clínica: _____

1. Datos al ingreso: Sexo: ____ / Edad: ____ años / Fecha de ingreso: _____

2. Score SOFA:

<input type="radio"/> PaO ₂ / FiO ₂ :	_____
<input type="radio"/> Plaquetas (10 ³ /mm ³):	_____
<input type="radio"/> Bilirrubina (mg/Dl):	_____
<input type="radio"/> Presión Arterial Media (mmHg):	_____
<input type="radio"/> Dosis de drogas vasoactivas (µg/kg/min)	_____
<input type="radio"/> Escala de Glasgow:	_____
<input type="radio"/> Creatinina (mg/Dl):	_____
<input type="radio"/> Flujo urinario (ml/día):	_____

3. Comorbilidades:

- Hipertensión arterial ()
- Enfermedad coronaria ()
- Diabetes mellitus ()
- EPOC ()
- Enfermedad cerebrovascular ()
- Insuficiencia renal crónica ()
- Neoplasia ()

4. Sitio de infección: _____

5. SatO₂: _____

6. Ventilación mecánica: Si () No ()

7. Laboratorio:

<input type="radio"/> Neutrófilos:	_____
<input type="radio"/> Linfocitos:	_____
<input type="radio"/> Monocitos:	_____
<input type="radio"/> Leucocitos:	_____
<input type="radio"/> Colesterol HDL:	_____
<input type="radio"/> Proteína C reactiva (mg/L):	_____
<input type="radio"/> Procalcitonina (mg/L):	_____
<input type="radio"/> Glucosa:	_____

INL: Índice neutrófilo linfocito. MHR: Monocitos/colesterol de lipoproteínas de alta densidad

8. Desenlace: Fallecido () Vivo ()

9. Fecha de alta: _____ Fecha de defunción: _____