

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



VALORACIÓN DEL ÍNDICE INMUNIDAD-INFLAMACIÓN SISTEMICA Y SU
ASOCIACIÓN CON MORBIMORTALIDAD EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO
CRÍTICO

Por

Dr. Gerardo Felix Ramos

Como requisito para obtener el grado de:
ESPECIALISTA EN MEDICINA CRÍTICA PEDIÁTRICA

Febrero 2022

VALORES DEL ÍNDICE INMUNIDAD-INFLAMACIÓN SISTÉMICA Y SU ASOCIACIÓN CON MORBIMORTALIDAD EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO CRÍTICO

Aprobación de la tesis:

Dr. med. Arturo Garza Alatorre
Director de la tesis

Dra. Verónica Rodríguez Martínez
Asesora de tesis

Dr. med. Arturo Garza Alatorre
Jefe del Servicio de Medicina Crítica Pediátrica

Dr. med. Manuel Enrique De La O Cavazos
Jefe del Departamento de Pediatría

Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA

A los niños que hoy juegan en el cielo.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y hermanos:

Por su apoyo incondicional.

A mis maestros:

Por su paciencia y compartir sus conocimientos.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I

1. RESUMEN	1
------------------	---

Capítulo II

2. INTRODUCCIÓN	3
-----------------------	---

Capítulo III

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
-------------------------------------	----

Capítulo IV

4. JUSTIFICACIÓN	16
------------------------	----

Capítulo V

5. OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	17
-------------------------------	----

Capítulo VI

6. MATERIALES Y MÉTODOS	19
-------------------------------	----

Capítulo VII

7. RESULTADOS.....	25
--------------------	----

Capítulo VIII

8. DISCUSIÓN	34
--------------------	----

Capítulo IX

9. CONCLUSIONES.....	39
----------------------	----

Capítulo X

11. BIBLIOGRAFÍA.....	40
-----------------------	----

Capítulo XI

12. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO.....	51
---------------------------------	----

CAPITULO I

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Entre mayor sea el proceso inflamatorio mayor será la gravedad de la enfermedad y por ende, mayor probabilidad de mortalidad. Aunque existen diversas escalas y biomarcadores específicos para valorar este escenario, la mayoría son costosos y algunos poco accesibles para nuestro medio, además los índices existentes correlacionan mortalidad a expensas de más variables fisiológicas, las cuales pueden ser difíciles de obtener en 1er o 2do niveles de atención, por lo que el índice-inmunidad inflamación sistémica (IIS) se plantea como un prometedor biomarcador fiable, el cual tiene sustento fisiopatológico basado en la respuesta inflamatoria sistémica y el desbalance entre la relación humoral, hormonal y celular.

OBJETIVO: Describir los valores del IIS al ingreso a UTIP del Hospital Universitario “Dr. José E. González” y su asociación con la morbi-mortalidad.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio tipo transversal, descriptivo, observacional, retrospectivo. Se incluyeron pacientes ingresados a la UTIP del Hospital Universitario “Dr. José E. González” de febrero de 2018 a febrero del 2020. Se recolectaron los siguientes datos: edad, sexo, comorbilidades, días de ventilación mecánica, días de estancia en UTIP, mortalidad, se calculó el índice inmunidad inflamación sistémica en la biometría hemática de ingreso. Se describieron los valores obtenidos por grupo etario y género, posteriormente se analizaron los valores con las variables asociadas. Se calcularon los puntajes de las escalas

PELOD-2 y PRISM-III, y con la biometría hemática, se calculó el IIS (considerando neutrófilos, linfocitos y plaquetas).

RESULTADOS: En nuestro estudio se incluyeron 86 pacientes, de los cuales 57% fueron varones, 46.5% fueron pacientes entre 6 y 11 años, y 53.5% entre 12 y 15 años. La mayoría de los pacientes ingresaron por una patología neuroquirúrgica. La mayoría de los pacientes tuvieron un puntaje entre 1 y 20 puntos en la escala PRISM-3, y entre 1 y 11 en la escala PELOD-2. La mediana de puntaje en el IIS fue 592.5×10^9 . La escala PELOD-2 tuvo una asociación positiva con la estancia en terapia intensiva pediátrica, pero no con el resto de los desenlaces de los pacientes. La escala PRISM-III no tuvo asociación con estas variables. Estas dos tuvieron una asociación entre sí al medir pronóstico de los pacientes. Sin embargo, ninguna de las dos escalas se relacionó con el puntaje de IIS. En nuestro estudio, no encontramos que el IIS mostrara tener un buen valor predictor para los días de estancia hospitalaria y ventilación mecánica, ni para mortalidad.

CONCLUSIONES: En nuestro estudio, no encontramos que el IIS tuviera alguna relación con la predicción de desenlaces de los pacientes pediátricos de la unidad de cuidados intensivos pediátricos, ni se relacionó con otras escalas tradicionalmente usadas para medir severidad de la enfermedad.

CAPITULO II INTRODUCCIÓN

Aún con los avances de la medicina en las últimas décadas, la morbi-mortalidad en niños críticamente enfermos continúa siendo considerable tanto en países desarrollados como no desarrollados. Las tasas de defunción a nivel nacional en mujeres en rango de edad de 0-4 años es de 6.5 %, mientras que para el rango de edad de menores de 15 años está estimado en 1.2 %. Lo estimado para los varones en ambos grupos de edad es de 6.6% y 1.3 % respectivamente ¹.

El propósito de las unidades de terapia intensiva pediátrica (UTIP) es la monitorización y tratamiento de los niños considerados con alto riesgo de muerte, por lo que es imprescindible una correcta evaluación del paciente a su ingreso para clasificarlo y así medir la severidad de la enfermedad ².

Esta necesidad ha impulsado a la comunidad científica a diseñar herramientas las cuales analizan distintas variables fisiológicas, tanto clínicas como bioquímicas, para predecir el riesgo de muerte, evaluar la calidad del cuidado médico, optimizar intervenciones y el empleo de recursos permitiendo mejorar la calidad de la atención ^{3, 4}.

Estas herramientas pueden ser índices, biomarcadores, o escalas predictoras de mortalidad, las cuales se han estudiado y validado en diferentes escenarios como sepsis, choque séptico, trauma de cráneo o pancreatitis ⁵.

Las más utilizadas en terapia intensiva pediátrica son las escalas PRISM-3 y PELOD-2, las cuales son versiones actualizadas de las escalas originales PRISM y PELOD, ambas suman variables fisiológicas y determinan con base al puntaje un porcentaje de mortalidad en las primeras 24 y 48 horas del ingreso, siendo frecuente que se utilicen forma sinérgica con otros biomarcadores como la proteína C reactiva, la procalcitonina y la velocidad de sedimentación globular, ya que al combinarse se puede tener mayor aproximación para establecer la severidad de la enfermedad y establecer el pronóstico de un evento agudo ⁵.

Por lo tanto se sugiere que la herramienta a utilizar sea precisa, fácil, mínimamente invasiva y económica, ya que aunque existen diversas escalas de mortalidad; muchas de estas no pueden ser aplicables de manera universal debido a que las variables medibles pueden no estar disponibles en todos los medios hospitalarios, además pueden presentar una serie de inconvenientes como son: laboriosidad en su aplicación, heterogeneidad en la comparación de la población y la distinta interpretación que se puede realizar ante una misma situación clínica del paciente.

3,6.

Es indiscutible el valor y utilidad clínica de los principales scores pronósticos y reactantes de fase aguda en el paciente pediátrico grave, sin embargo ante las

desventajas mencionadas se tienen que tener opciones viables que ofrezcan fiabilidad, es en este contexto donde recientemente los índices hematológicos han cobrado importancia y sumado relevancia como biomarcadores pronósticos de fácil acceso, tales como el índice neutrófilo-linfocito, índice plaqueta- linfocito y el volumen plaquetario medio, pues se basan en el rol de las células inflamatorias periféricas y el desequilibrio entre la inmunidad e inflamación del paciente, con múltiple evidencia que ha asociado la elevación de estos índices y mayor disfunción endotelial, riesgo coronario y recurrencia de tumores malignos en adultos. En pacientes pediátricos estos índices hematológicos se han estudiado para predecir apendicitis complicada, riesgo de sepsis neonatal temprana, así como peor desenlace en traumatismo craneoencefálico ^{7,8,9}.

En el año 2014, en China, se publica información por primera vez acerca del índice inmunidad-inflamación sistémica, a partir de un estudio retrospectivo el cual incluye a las 3 líneas celulares y resulta de la división del índice neutrófilo-linfocito e índice plaqueta linfocito. En este estudio retrospectivo, se evaluaron a 133 adultos que tuvieron resección quirúrgica de hepatocarcinoma entre 2005 y 2006 y un estudio prospectivo de 123 pacientes de año 2010 a 2011, estableciéndose que valores mayores a 330.000 se asociaba como factor pronóstico independiente mayor recurrencia del cáncer y desenlace fatal ¹⁰.

En pediatría no se cuenta con información respecto al rendimiento de este índice en el paciente grave, pero considerando las bases fisiopatológicas de la respuesta inflamatoria sistémica ante un insulto inicial, surge la inquietud de la potencial

utilidad que este índice pudiera tener en el niño gravemente enfermo para discriminar escenarios de gravedad, así como asociarlo a mayor riesgo de muerte y complicaciones.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

Cualquier padecimiento lo suficientemente severo es capaz de iniciar un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y amplificar la lesión a múltiples órganos. sin embargo, el cuerpo intentará limitar el daño y preservar la homeostasis ^{11,12,13}.

La cascada de hiperinflamación del SIRS inicia generalmente en los primeros minutos. Aunque descrito inicialmente como complicación asociada a mayor mortalidad, ahora se conoce que el SIRS también se asocia a mayor riesgo de infecciones nosocomiales y a prolongación de la estancia intrahospitalaria ^{14,15,16}.

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

El proceso inflamatorio se caracteriza por: vasodilatación, aumento de permeabilidad vascular, activación y adhesión celular, coagulación. Estos cambios en el microambiente endotelial provocarán fenómenos hemodinámicos y neuroendocrinos, dando como resultado la pérdida de control local, con una respuesta exagerada que dará origen al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) ¹⁷.

Cuadro No. 1: Definición de SIRS pediátrico ¹⁷
Temperatura mayor a 38°C o menor a 36°C
Taquicardia mayor a 2 desviaciones estándar para la edad o bradicardia menor al 10% para la edad
Frecuencia respiratoria mayor a 2 desviaciones estándar para la edad o necesidad de ventilación mecánica
Aumento o disminución en cuenta leucocitaria para la edad

La respuesta inflamatoria sistémica se clasifica en 3 etapas ¹⁷, las cuales se resumen y explican en la tabla 2.

Cuadro No.2: Fases de la respuesta inflamatoria sistémica		
Fase Ebb (hipodinámica)	Fase Flow (hipercatabólica)	Fase Flow (anabólica)
Dura horas <ul style="list-style-type: none"> Disminución de perfusión tisular Disminución de velocidad metabólica Disminuye VO₂ Disminuye tensión arterial Disminuye temperatura 	Dura días <ul style="list-style-type: none"> Aumento de hormonas contrarreguladoras Liberación de citocinas o mediadores lipídicos Producción de proteínas de fase aguda Aumento en la excreta de nitrógeno Aumento del metabolismo Aumenta VO₂ Alteración en el empleo de nutrientes 	De días a semanas <ul style="list-style-type: none"> Respuesta hormonal decrece Disminuye la respuesta hipercatabólica Se asocia a recuperación Restauración de proteínas Curación de heridas

a) Respuesta inmunológica en SIRS:

Se compone de una fase humoral y una fase celular, asociados a cambios de la permeabilidad para dirigir la migración de células circulantes donde los mediadores pro-inflamatorios más importantes en la fase aguda serán factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6). Se activarán moléculas de superficie (ELAM, ICAM) para adherir monocitos y neutrófilos con lo que se activará el endotelio provocando la liberación de prostaciclina, óxido nítrico y factor activador de plaquetas: responsables de los cambios hemodinámicos. La activación del complemento dará lugar a liberación de anafilotoxinas y se activará la cascada de la coagulación, sistemas fibrinolíticos y plaquetario, con liberación de mediadores inflamatorios (Tromboxanos, cininas, PAF), proteasas (antitrombina) ^{17,18}.

b) Alteraciones metabólicas en SIRS:

En los primeros minutos habrá elevación de hormono adrenocorticotropa (ACTH) catecolaminas, disminución de hormonas tiroideas y disminución de hormonas sexuales. Existirá alteración en la homeostasis de la glucosa provocando hiperglicemia por supresión de insulina, disminución de captación periférica o resistencia por cortisol. Otro de los cambios importantes lo constituye la disminución de síntesis proteica: aumento de gluconeogénesis, disminución de proteínas de vida media corta para generar proteínas de fase aguda. Aumento en la degradación de proteína muscular y una mayor movilización de aminoácidos libres. El metabolismo lipídico también se alterará secundario a liberación de sustancias proinflamatorias

(TNF- α , IL1, lipopolisacáridos) los cuales inhibirán la proteínlipasa de adipocito con aumento de los triglicéridos y descenso de colesterol. Es importante mencionar también que el gasto energético aumenta y ocurre hipermetabolismo entre el 20-50% del basal e inclusive en el niño quemado crítico hasta 150% ^{17,18}.

c) Lesión por isquemia-reperfusión:

No solamente el SIRS es responsable de la lesión sistémica, también el desbalance entre la entrega y consumo de oxígeno, provocara isquemia local o global y una vez se reestablezca la circulación se provocarán cambios en el trastorno del metabolismo celular, alteraciones moleculares y disfunción endotelial secundario a estrés oxidativo y nitrosativo así como activación de neutrófilos y complemento ^{17,18}.

Respuesta antiinflamatoria compensadora (CARS)

En aquellos individuos sobrevivientes al SIRS y al SDOM, iniciará una respuesta hipoinflamatoria igualmente excesiva como la proinflamatoria resultando en inmunosupresión, con predominancia de las interleucinas 10, 4 y 5. Se caracterizará por un incremento del número de monocitos que manifiestan una reducción persistente de la expresión de los antígenos de Histocompatibilidad Clase II, HLA-DR, HLA DQ; con disminución en la capacidad de formación de especies reactivas de oxígeno y citocinas proinflamatorias, traduciendo un estado de immunoastenia por disfunción de células dendríticas, cambio de TH1 a TH2, anergia linfocítica y monocítica ^{17,18}.

Estos fenómenos pueden lesionar órganos a distancia y la historia natural de la enfermedad lo llevará a: resolución, disfunción multiorgánica o muerte ¹².

INDICES HEMATOLÓGICOS

Como se ha explicado, los neutrófilos y los linfocitos son pieza clave para la respuesta del huésped ante una infección o enfermedad grave. Por ejemplo: en la sepsis, el número de leucocitos varía dependiendo del estadio de la sepsis, el estado inmunológico, y la etiología de la infección. Un aumento en el número de neutrófilos y una disminución en el número de linfocitos deben alertar al clínico de una infección grave. Un índice neutrófilo linfocito elevado (INL) se asocia a mayor progresión de la respuesta inflamatoria ¹⁴.

En términos prácticos, la linfopenia está relacionada con inmunosupresión, mientras que un conteo aumentado de plaquetas y neutrófilos se relaciona con mayor inflamación sistémica ¹⁴.

INDICE NEUTROFILO LINFOCITO

Una de las explicaciones más convincentes de este índice, la constituye la relación entre la respuesta fisiológica al estrés. La falta de regulación del proceso inflamatorio, traerá consigo un aumento en el número de neutrófilos y disminución

de linfocitos. Se obtiene a partir de la siguiente fórmula: Número total de neutrófilos / Número total de linfocitos = Resultado (mm³)¹⁵.

Se han establecido distintos valores de corte en diferentes escenarios: en niños con apendicitis, un valor de INL mayor a 3.5 fue suficiente para discriminar apendicitis complicada de la no complicada con 90 % de sensibilidad y 88% de especificidad. En adultos, Yardmci y colaboradores encontraron que cifras mayores a 7.95 diferenciaron apendicitis complicada de no complicada con sensibilidad del 78% y especificidad del 67%⁷.

Otro estudio retrospectivo realizado en pacientes pediátricos con trauma de cráneo asoció cifras de INL mayores a 5.1 en las primeras 24 hrs del trauma y a las 48 hrs mayores a 6.0 con peor resultado neurológico a largo plazo en base a la escala de GOS-E pediátrica. De igual forma, se ha relacionado como factor predictor en otros escenarios neurológicamente devastadores como lo son accidente cerebrovascular hemorrágico e isquémico y tumores cerebrales en niños¹³.

Otro de los escenarios con una respuesta inflamatoria intensa es el posoperatorio de cirugía cardiovascular debido a los efectos pos-bomba de circulación extracorpórea secundario a la activación de neutrófilos y citocinas proinflamatorias. Se ha encontrado que el INL se asocia con la severidad de patología cardiovascular y lo establecen como factor de riesgo perioperatorio al encontrarse elevado en pacientes que iban a ser intervenidos a cirugía cardíaca mayor, encontrándose

asociación con aumento en la estancia intrahospitalaria y días de ventilación mecánica ¹⁹.

Existen varios estudios que posicionan al INL como factor pronóstico en sepsis y marcador temprano de bacteriemia, sobre todo si se asocia con proteína C reactiva. Gurol et al. Encontró en adultos un punto de corte mayor a 5.0. Otros estudios en neonatos sugieren un punto de corte mayor a 1.35 con una sensibilidad del 50% y especificidad del 77% para diagnóstico de sepsis neonatal ²⁰.

INDICE PLAQUETA LINFOCITO

El índice plaqueta-linfocito (IPL) es un nuevo marcador que ha demostrado ser útil como diagnóstico y pronóstico en diversas patologías, tanto en niños y adultos. Se obtiene a partir de la siguiente fórmula: $\text{Número total de plaquetas} / \text{Número total de linfocitos} = \text{Resultado (mm}^3\text{)}$ ²¹.

El aumento en la cifra de plaquetas es causado por la liberación de citocinas. Se ha correlacionado niveles elevados del IPL con mortalidad. El recuento elevado de trombocitos puede ser un reflejo de la inflamación de fondo, y la reducción del recuento de linfocitos puede representar señales de inflamación no controlada. Por lo tanto, el aumento del IPL puede servir como marcador de la inflamación sistémica. En algunos estudios se informó que el aumento del recuento de trombocitos y la reducción del recuento de linfocitos están asociados con tumores malignos, arteriopatía coronaria y diversas enfermedades inflamatorias. Feng y col. informaron

que el IPL estaba asociado con una sobrevida menor en los casos de cáncer esofágico ^{21,22}.

En un estudio retrospectivo en Turquía se encontró elevación del IPL en pacientes no sobrevivientes que ingresaron a una UTIP de patologías variadas, asociando un valor de corte por arriba de 3.93 con mortalidad con una sensibilidad del 80% y especificidad del 68.9%. A demás se encontró que es un factor independiente predictor de mortalidad. Con lo anterior se puede sugerir que el INL y el IPL combinados, pudieran ser más fiables biomarcadores los leucocitos y plaquetas por sí solos ²¹.

INDICE INMUNIDAD INFLAMACION SISTEMICA

La ecuación consistente en las 3 líneas hematológicas (neutrófilos, linfocitos, plaquetas). En términos prácticos, una elevación del IIS indicará una potente respuesta inflamatoria sistémica y una respuesta inmune débil ¹⁴.

En la primera publicación en el año 2014, se observó que los pacientes que tenían mayor cantidad de células tumorales circulantes tenían un IIS mayor a $330 \times 10^9/L$ y por ende, más recurrencia del cáncer hepático y peor pronóstico ¹⁰.

Un año más tarde en 2015, se evaluó el impacto del IIS en el cáncer pulmonar de células claras, encontrado asociación como factor independiente de mortalidad . En esta serie llama la atención la discrepancia en los valores referidos en la primera

publicación ($330 \times 10^9/L$), encontrándose mayor a $1600 \times 10^9/L$, determinando que los pacientes en este estudio se encontraban en etapas más avanzadas y con un cáncer más agresivo ²³.

En México, se publica en el año 2017 uno de los primeros estudios en otras entidades no oncológicas. Este estudio aleatorizado retrospectivo en adultos con sepsis, se determinó una media de IIS de $4444.06 \times 10^9/L$, el cual es de los valores más altos publicados. Los autores concluyeron entonces que los valores para patologías como sepsis pudieran encontrarse más elevados ²⁴.

CAPITULO III

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la práctica clínica diaria existe la preocupación constante de cómo clasificar a los pacientes para su mejor tratamiento, siendo imprescindible disponer de herramientas diagnósticas que estén a la mano y de ser posible, que carezcan de complejidad para poder ser utilizados en todos los niveles de atención sanitaria y poder guiar mejor las intervenciones terapéuticas.

Entre mayor sea el proceso inflamatorio mayor será la gravedad de la enfermedad y por ende, mayor probabilidad de mortalidad. Aunque existen diversas escalas y biomarcadores específicos para valorar este escenario, la mayoría son costosos y algunos poco aplicables a nuestro medio, además los índices existentes correlacionan mortalidad a expensas de más variables fisiológicas, las cuales pueden ser difíciles de obtener en 1er o 2do niveles de atención, por lo que el índice-inmunidad inflamación sistémica se plantea como un prometedor biomarcador fiable.

CAPITULO IV

JUSTIFICACIÓN

El Hospital Universitario “Dr. José E. González” es una unidad de referencia de tercer nivel en el noreste de México, en el cual se atiende a una gran población heterogénea secundario a su grupo etario y patología.

El índice inmunidad inflamación sistémica, tiene sustento fisiopatológico basado en la respuesta inflamatoria sistémica y el desbalance entre la relación humoral, hormonal y celular.

Enfocándonos en la población pediátrica no se han estudiado ampliamente los valores de corte de este índice y teniendo en cuenta que el hemograma es un estudio rutinario dentro del abordaje del paciente pediátrico consideramos oportuno estudiar los valores de la división entre neutrófilos-linfocitos y plaquetas-linfocitos (Índice inmunidad-inflamación sistémica) para determinar asociación con mayor morbi-mortalidad.

CAPITULO V

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

OBJETIVO

OBJETIVO GENERAL

- Describir los valores del índice inmunidad-inflamación sistémica al ingreso a UTIP del Hospital Universitario “Dr. José E. González” y su asociación con la morbi-mortalidad.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conocer valores de corte en población pediátrica por grupo etario
- Conocer valores de corte en población pediátrica por género
- Determinar asociación entre el índice inmunidad inflamación sistémica y entre pacientes que murieron y no murieron
- Establecer asociación entre el índice inmunidad inflamación sistémica y días de estancia en el servicio de terapia intensiva pediátrica
- Determinar asociación entre el índice inmunidad inflamación sistémica y días de ventilación mecánica
- Identificar si la elevación del índice inflamación inflamación sistémica se asocia a mayor disfunción multiorgánica
- Correlacionar valores del índice inmunidad inflamación sistémica y puntaje de PRISM III.

- Correlacionar valores del índice inmunidad inflamación sistémica y puntaje de PELOD 2

HIPÓTESIS

HIPOTESIS ALTERNA

Los valores del índice inmunidad inflamación sistémica se modifican acorde a la gravedad de la enfermedad y se asocian con mayor morbimortalidad en el paciente pediátrico grave.

HIPOTESIS NULA

Los valores del índice inmunidad inflamación sistémica no se modifican en cuanto a la gravedad de la enfermedad ni se asocian con mayor morbimortalidad en el paciente pediátrico grave.

CAPITULO VI

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, transversal , retrospectivo, descriptivo.

UNVERSO DE ESTUDIO

Pacientes ingresados a la UTIP del Hospital Universitario “Dr. José E. González”

LUGAR DE ESTUDIO

Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital Universitario “Dr. José E. González”

PERIODO DE ESTUDIO

De febrero de 2018 a febrero del 2020

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Pacientes en la UTIP del HU de febrero del año 2018 al febrero del año 2020
- Pacientes con edades de 6 a 15 años
- Pacientes de sexo femenino y masculino
- Ingreso a UTIP dentro de las primeras 24 horas de su llegada al hospital (o dentro de las primeras 24 hrs de la interconsulta realizada)

Criterios de exclusión:

- Pacientes con enfermedad hemato-oncológica previa o diagnosticada durante el transcurso de su estancia
- Pacientes con enfermedad reumatológica previa o diagnosticada durante el transcurso de su estancia
- Pacientes bajo tratamiento con esteroides a su ingreso al hospital
- Pacientes menores de 6 años

Criterios de eliminación:

- Pacientes con expediente incompleto o extraviado
- Pacientes que fallecieron en las primeras 48 horas
- Pacientes trasladados a otra unidad

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes ingresados a la unidad de terapia intensiva pediátrica del Hospital Universitario “Dr. José E. González” en el periodo comprendido del año 2018 al año 2020, se incluyeron pacientes sin predilección de género, de 6 años a 15 años ya que hasta esa edad son atendidos en área de pediatría, se excluyeron menores de 6 años por la diferencia en los valores de la biometría hemática a comparación de los otros grupos etarios.

Se utilizó una cédula realizada en Microsoft Excel 2018, donde se recolectaron los siguientes datos: edad, sexo, comorbilidades, días de ventilación mecánica, días de estancia en UTIP, mortalidad, se calculó el índice inmunidad inflamación sistémica en la biometría hemática de ingreso, se describieron los valores obtenidos por grupo etario y género, posteriormente se analizaron los valores con las variables asociadas.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDICIÓN
Edad	Tiempo transcurrido entre el nacimiento y el momento de la evaluación	Cuantitativa continua de intervalo	Años
Sexo	Características sexuales fenotípicas	Cualitativa nominal	Masculino, Femenino
IIS (índice inmunidad-inflamación sistémica)	División entre Relación entre índice neutrófilo-linfocito e índice plaqueta- linfocito.	Cuantitativo continua	mm ³
Mortalidad	Muertes producidas en una población durante un tiempo dado, en general o por una causa determinada.	Cuantitativo continuo de intervalo	Tasa de mortalidad
Días en UTIP	Días de estancia intrahospitalaria en el servicio de UTIP	Cuantitativo continuo de intervalo	Días
Días de VMI	Días de ventilación mecánica	Cuantitativo continuo de intervalo	Días
PELOD-2	Herramienta pronóstica de mortalidad en pediatría	Cualitativa ordinal	Suma de variables fisiológicas conocidas
PRISM-3	Herramienta pronóstica de mortalidad en pediatría	Cualitativa ordinal	Suma de variable fisiológicas conocidas

TAMAÑO DE LA MUESTRA Y TIPO DE MUESTRO

El estudio tuvo un muestreo poblacional con muestreo no probabilístico a conveniencia. Se incluyeron todos los pacientes dentro del periodo de estudio

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la realización de este estudio no se contravienen los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la Declaración de Helsinki. De acuerdo a la Ley General de Salud de México y con su Reglamento en materia de investigación por la salud, en su título II, capítulo I, artículo 17, fracción II, se considera investigación sin riesgo, ya que es un estudio de no intervención.

El estudio fue aprobado por los Comités de Ética en Investigación y de Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En la estadística descriptiva se reportaron frecuencias y porcentajes para variables cualitativas y medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas. En la estadística inferencial se evaluó la distribución de la muestra por medio de la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Se utilizará la prueba de Chi-cuadrado de Pearson para evaluar variables categóricas. Para comparar grupos independientes se utilizaron pruebas de Kruskal-Wallis, al presentar datos no paramétricos.

Se utilizó la curva ROC para evaluar el rendimiento diagnóstico del índice inmunidad-inflamación sistémica con respecto a mortalidad, >7 días de estancia hospitalaria y >7 días de ventilación mecánica invasiva. Se evaluaron los valores de rendimiento diagnóstico si la prueba muestra un área bajo la curva mayor a 0.7, es decir, que tiene un buen rendimiento diagnóstico para predecir los desenlaces clínicos de los pacientes.

Se consideraron significativos los valores de $p < 0.05$. Se utilizó el paquete estadístico SPSSv24 IBM Corp. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp. Se utilizó Microsoft Office Excel 2011 para elaborar la base de datos.

CAPITULO VII

RESULTADOS

Se incluyeron a 86 pacientes que cumplieron los criterios de selección.

Del total, 49 (57%) fueron varones y 37 (43%) mujeres. 40 (46.5%) fueron pacientes entre 6 y 11 años, y 46 (53.5%) entre 12 y 15 años de edad.

El diagnóstico de ingreso más frecuente fue por patología neuroquirúrgica (44.2%).

De los desenlaces de los pacientes, 21 pacientes (24.4%) tuvo una estancia menor a 48 horas, 32 (37.2%) una estancia entre 3 y 7 días y 33 (38.4%) más de 7 días. Se requirió de 7 o más días de ventilación mecánica en 23.3%.

Del total, 11 (12.8%) fallecieron (tabla 1).

Tabla 1. Características y desenlaces de los pacientes incluidos en el estudio.

Variable	
Grupo etario	
6-11 años	40 (46.5%)
12-15 años	46 (53.5%)
Sexo	
Masculino	49 (57%)
Femenino	37 (43%)
Diagnóstico	
Politrauma	19 (22.1%)
Choque séptico	14 (16.3%)
Neuroquirúrgico	38 (44.2%)
Otro	15 (17.4%)
Días de estancia hospitalaria	
<48 horas	21 (24.4%)
3-7 días	32 (37.2%)
>7 días	33 (38.4%)
Ventilación mecánica invasiva	
<7 días	66 (76.7%)
≥7 días	20 (23.3%)
Muerte	11 (12.8%)

El 61.6% de los pacientes tuvo un puntaje de 1-20 en la escala PRISM-3, 29.1% entre 21 y 29 puntos y 9.3% más de 30 puntos. De acuerdo con la escala PELOD-2, 61.6% tuvieron un puntaje entre 1 y 11, 30.2% entre 11 y 22 y 8.1% entre 23 y 33 puntos. La mediana de puntaje en el índice inmunidad-inflamación sistémica (IIS) fue 592.5×10^9 (311.5-1312.7) (tabla 2).

Tabla 2. Puntajes de las escalas de evaluación: PRISM-3, PELOD-2, IIS

Variable	
PRISM-3	
1-20 puntos	53 (61.6%)
21-29 puntos	25 (29.1%)
>30 puntos	8 (9.3%)
PELOD-2	
1-11 puntos	53 (61.6%)
11-22 puntos	26 (30.2%)
23-33 puntos	7 (8.1%)
IIS ($\times 10^9$)	592.5 (311.5-1312.7)

Con respecto a la escala PRISM-3, no encontramos que tuviera una asociación el puntaje que obtuvieron los pacientes con las características y desenlaces que tuvieron durante su ingreso y estancia. Tampoco hubo una asociación con mortalidad (P=0.533) (tabla 3).

Tabla 3. Asociación de la escala PRISM-3 con las características y desenlaces de los pacientes.

Variable	1-20 pts	21-29 pts	>30 pts	P
Grupo etario				0.591
6-11 años	23 (43.4%)	12 (48%)	5 (62.5%)	
12-15 años	30 (56.6%)	13 (52%)	3 (37.5%)	
Sexo				0.945
Masculino	30 (56.6%)	14 (56%)	5 (62.5%)	
Femenino	23 (43.4%)	11 (44%)	3 (37.5%)	
Diagnóstico				0.251
Politrauma	8 (15.1%)	8 (32%)	3 (37.5%)	
Choque séptico	11 (20.8%)	3 (12%)	0 (0%)	
Neuroquirúrgico	22 (41.5%)	12 (48%)	4 (50%)	
Otro	12 (22.6%)	2 (8%)	1 (12.5%)	
Días de estancia hospitalaria	-			0.183
<48 horas	14 (26.4%)	6 (24%)	1 (12.5%)	
3-7 días	19 (35.8%)	7 (28%)	6 (75%)	
>7 días	20 (37.7%)	12 (48%)	1 (12.5%)	
Ventilación mecánica invasiva	-			0.437
<7 días	43 (81.1%)	17 (68%)	6 (75%)	
≥7 días	10 (18.9%)	8 (32%)	2 (25%)	
Muerte	6 (11.3%)	3 (12%)	2 (25%)	0.553

Con respecto a la escala PELOD-2, hubo una asociación de un puntaje mayor con mayor estancia hospitalaria. Con 11 puntos o más, tan solo se encontró que 3 pacientes tuvieron una estancia menos a 48 horas, mientras que las proporciones se elevaban conforme aumentaba el puntaje de la escala (P=0.029). Con el resto de las características, no encontramos una diferencia significativa. No se encontró tampoco una asociación con mortalidad (P=0.971) (tabla 4).

Tabla 4. Asociación de la escala PELOD-2 con las características y desenlaces de los pacientes.

Variable	1-11 pts	11-22 pts	23-33 pts	P
Grupo etario				0.472
6-11 años	24 (45.3%)	14 (53.8%)	2 (28.6%)	
12-15 años	29 (54.7%)	12 (46.2%)	5 (71.4%)	
Sexo				0.996
Masculino	30 (56.6%)	15 (57.7%)	4 (57.1%)	
Femenino	23 (43.4%)	11 (42.3%)	3 (42.9%)	
Diagnóstico				0.328
Politrauma	11 (20.8%)	6 (23.1%)	2 (28.6%)	
Choque séptico	8 (15.1%)	4 (15.4%)	2 (28.6%)	
Neuroquirúrgico	21 (39.6%)	15 (57.7%)	2 (28.6%)	
Otro	13 (24.5%)	1 (3.8%)	1 (14.3%)	
Días de estancia hospitalaria				0.029
<48 horas	18 (34%)	2 (7.7%)	1 (14.3%)	
3-7 días	17 (32.1%)	10 (38.5%)	5 (71.4%)	
>7 días	18 (34%)	14 (53.8%)	1 (14.3%)	
Ventilación mecánica invasiva				0.088
<7 días	44 (83%)	16 (61.5%)	6 (85.7%)	
≥7 días	9 (17%)	10 (38.5%)	1 (14.3%)	
Muerte	7 (13.2%)	3 (11.5%)	1 (14.3%)	0.971

Encontramos una asociación entre el puntaje PELOD-2 con el puntaje de la escala PRISM-3, donde un mayor puntaje de una escala se asociaba con un mayor puntaje de la otra ($P < 0.001$), pero no hubo asociación del IIS con la escala PRISM-3 ($P = 0.269$) ni con la escala PELOD-2 ($P = 0.138$) (tabla 5).

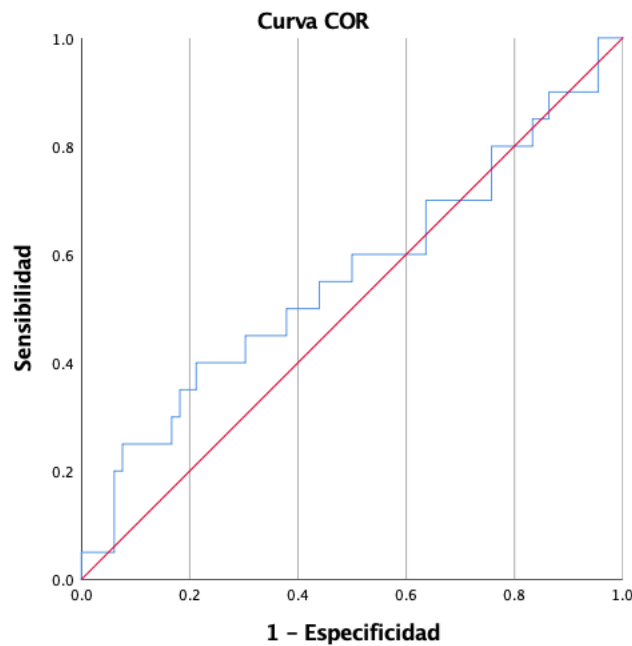
Tabla 5. Asociación entre las escalas PRISM-3, PELOD-2 y el IIS entre sí.

Puntaje PRISM-3	1-20 pts	21-29 pts	>30 pts	P
PELOD-2				<0.001
1-11 puntos	41 (77.4%)	10 (40%)	2 (25%)	
11-22 puntos	10 (18.9%)	13 (52%)	3 (37.5%)	
23-33 puntos	2 (3.8%)	2 (8%)	3 (37.5%)	
IIS (x109)	513 (264-1287)	797 (476-1674)	594 (454.5-971)	0.269
-	-	-	-	-
Puntaje PELOD-2	1-11 pts	11-22 pts	23-33 pts	P
IIS (x109)	742 (326-1458)	437 (261.2-644.5)	779 (410-1497)	0.138

Realizamos un análisis por curvas ROC para evaluar si el IIS tiene un buen rendimiento diagnóstico para predecir estancia hospitalaria >7 días, ventilación mecánica >7 días o mortalidad.

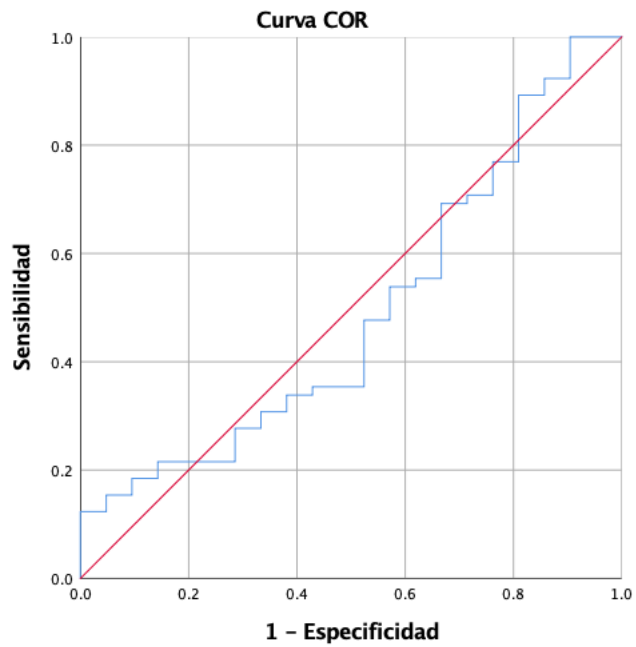
Con respecto a la estancia hospitalaria, el IIS tuvo un área bajo la curva de 0.558 (IC 95%, 0.403-0.714, P=0.431), demostrando tener un mal rendimiento diagnóstico para predecir una estancia hospitalaria mayor a 7 días (figura 1).

Figura 1. Curva ROC del rendimiento diagnóstico del IIS para estancia hospitalaria >7 días.



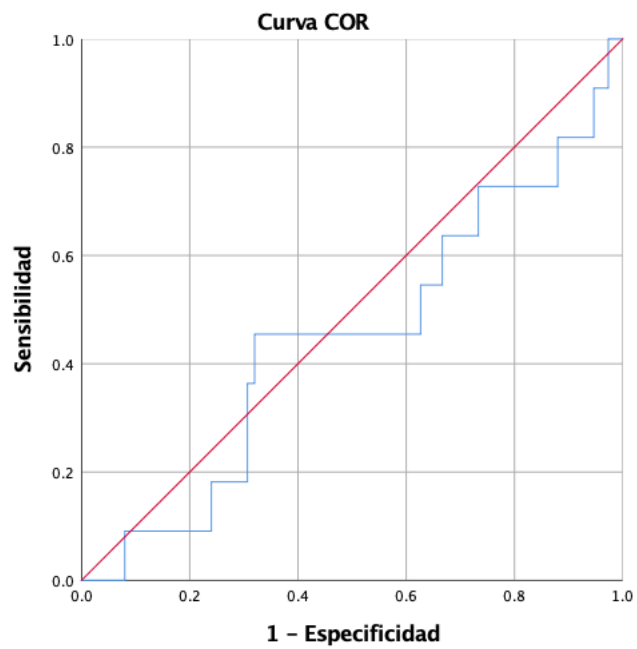
Con respecto a la ventilación mecánica, el IIS tuvo un área bajo la curva de 0.49 (IC 95%, 0.346-0.634, $P=0.892$), demostrando tener un mal rendimiento diagnóstico para predecir una ventilación mecánica mayor a 7 días (figura 2).

Figura 2. Curva ROC del rendimiento diagnóstico del IIS para ventilación mecánica >7 días.



Con respecto a la mortalidad, el IIS tuvo un área bajo la curva de 0.447 (IC 95%, 0.258-636, P=0.574), demostrando tener un mal rendimiento diagnóstico para predecir mortalidad (figura 3).

Figura 3. Curva ROC del rendimiento diagnóstico del IIS para predecir mortalidad.



CAPITULO VIII

DISCUSION

Desde la década de los 80s se comenzaron a desarrollar los primeros modelos de predicción de mortalidad general en la unidad de cuidados intensivos pediátricos que se crearon para estandarizar la mortalidad en las unidades y volver más objetiva la evaluación entre unidades de cuidados intensivos pediátricos ^{25,26}.

Actualmente, los modelos de predicción de mortalidad son bien conocidos en el ambiente de la unidad de cuidados intensivos pediátricos y se utilizan en muchos estudios y registros alrededor del mundo. Los modelos de predicción de mortalidad son esenciales para ajustar para los casos y la severidad de la enfermedad y describir las características de diversos subgrupos poblaciones ^{27,28}.

Sin embargo, aunque las tasas de mortalidad en las unidades de cuidados intensivos pediátricos han disminuido en países económicamente desarrollados ^{25,26}, la mortalidad sigue siendo un desenlace importante para la evaluación comparativa entre unidades de cuidados intensivos ²⁹⁻³¹.

El pronóstico certero y confiable es importante para la toma de decisiones. En muchas circunstancias, las estimaciones pronósticas subjetivas utilizan datos clínicos y de laboratorio que no han sido objetivamente calibrados para maximizar el rendimiento de la predicción. Muchos de estas escalas, como el PRISM-III y el

PELOD-II han sido reconocidos para estimar el riesgo de mortalidad basado en las primeras horas de estancia en terapia intensiva para estimar el riesgo de estancia de unidad de cuidados intensivos pediátricos y cuantificar la severidad de la enfermedad para otros propósitos, así como para predecir supervivencia ³².

Se ha visto que el rol de la inflamación es crítico en todas las enfermedades. Se ha propuesto que el índice inmunidad-inflamación sistémica (IIS), cual incluye una combinación de recuento de neutrófilos, plaquetas y linfocitos.

Se piensa que el IIS refleja la inflamación sistémica de una forma más balanceada y se ha visto que es un índice pronóstico superior que los parámetros de respuesta sistémica inflamatoria, como el índice neutrófilo linfocito, índice plaqueta linfocito, entre otras ³³⁻³⁵, pero no ha sido evaluado como pronóstico en niños que son ingresados a la unidad de cuidados intensivos pediátricos. Por lo tanto, el objetivo de nuestro estudio fue describir los valores del índice inmunidad-inflamación sistémica al ingreso a UTIP del Hospital Universitario “Dr. José E. González” y su asociación con la morbi-mortalidad.

En nuestro estudio se incluyeron 86 pacientes, de los cuales 46.5% fueron pacientes entre 6 y 11 años, y 53.5% entre 12 y 15 años de edad y 57% fueron varones. La mayoría de los pacientes que ingresaron fueron por una patología neuroquirúrgica, pero también se incluyeron pacientes con choque séptico, politrauma, entre otros. De estos pacientes, tres cuartas partes tuvieron una estancia mayor a 48 horas, y una cuarta parte requirió más de una semana de

ventilación mecánica. El 12.8% falleció durante su estancia.

La mayoría de los pacientes tuvieron un puntaje entre 1 y 20 puntos en la escala PRISM-3, y entre 1 y 11 en la escala PELOD-2. La mediana de puntaje en el IIS fue 592.5×10^9 .

En nuestro estudio la escala PRISM-3, no encontramos que se asociara con la estancia en terapia, con el requerimiento de ventilación mecánica ni con mortalidad, en cambio, la escala PELOD-2 tuvo una asociación positiva con la estancia, pero no con el resto de los desenlaces de los pacientes.

En nuestro estudio, las escalas PRISM-3 y PELOD-2 tuvieron una asociación entre sí al medir pronóstico de los pacientes. Sin embargo, ninguna de las dos escalas se relacionó con el puntaje de IIS.

Tras realizar una evaluación del rendimiento diagnóstico del IIS para mortalidad, no encontramos tuviera un buen valor predictor. Tampoco mostró tener un buen valor predictor para los días de estancia hospitalaria y ventilación mecánica.

Los estudios que existen que han evaluado el rendimiento del PRISM-III y PELOD-2 en la unidad de cuidados intensivos pediátricos han demostrado que ambas escalas tienen una buena discriminación para la identificación de mortalidad y desenlaces negativos, aunque, por ejemplo, Gonçalves et al. reportaron que el PELOD-2 pudiera beneficiarse de una mejor recalibración para ser más mejor herramienta predictora ³⁶, y que ambas escalas son mejores para discriminar sobrevivientes y no sobrevivientes, comparado con otras escalas como el P-MODS

(37). Por otro lado, una revisión sistemática encontró que ambas escalas tienen un rendimiento bueno para la predicción de mortalidad, pero el nivel de evidencia tiende a ser moderado en los estudios ³⁸.

El IIS ha sido utilizada comúnmente para predecir el pronóstico y desenlaces clínicos en pacientes de cáncer como carcinoma de células pequeñas en pulmón, de células no pequeñas en pulmón, cáncer de páncreas, de próstata, colorrectal, gástrico, hepatocelular, nasofaríngeo, y de células escamosas de esófago ³⁷⁻⁵⁰. Un ISS elevado se asocia también con un pobre pronóstico en tumores sólidos ⁵¹.

Sin embargo, en nuestro trabajo, este índice no tuvo un buen rendimiento en pacientes pediátricos que fueron ingresados a la unidad de cuidados intensivos, sugiriendo que este índice podría ser útil en otras patologías, quizá donde la inflamación ya esté jugando un rol importante desde el ingreso o esté bien establecida. Además, la mortalidad en nuestros pacientes fue baja, lo cual pudo haber limitado la evaluación de su valor pronóstico, y es posible que los desenlaces hubieran cambiado si se hubiera realizado una valoración del IIS en otro punto de su estancia hospitalaria.

Hay que tomar en cuenta que las escalas consideran otros parámetros de riesgo de los pacientes, que no son considerados en el IIS, lo que les permite ajustarse más a las características al ingreso de los pacientes. También podría ser que el IIS juegue un papel más importante en patologías crónicas, como cáncer, para determinar su pronóstico en caso de haber requerido ingreso a la unidad de cuidados intensivos pediátricos. Donma et al. encontraron que el IIS se encuentra

elevado en diferentes grados de obesidad de los niños, sin embargo, concluyeron que es posible que el IIS podría predecir que algunos niños tengan más riesgo de cáncer asociado a la inflamación producida por su obesidad ⁵².

CAPITULO IX

CONCLUSIONES

En nuestro estudio, no encontramos que el IIS tuviera alguna relación con la predicción de desenlaces de los pacientes pediátricos de la unidad de cuidados intensivos pediátricos, ni se relacionó con otras escalas tradicionalmente usadas para medir severidad de la enfermedad.

Valdría la pena documentar si el IIS tiene valor pronóstico en ciertas patologías específicas asociadas con un componente importante de inflamación, así como otros desenlaces clínicos del paciente que fue ingresado a la unidad de cuidados intensivos pediátricos.

CAPITULO X

BIBLIOGRAFIA

1. Gómez-Hernández, P. E., Cruz-Lara, I., & Borbolla-Sala, M. E. (2013). Score PRISM y Anión gap sérico predictores de mortalidad en la UTIP de un hospital pediátrico. *Salud en Tabasco*, 19(1), 3-9.
2. Fernández, M., Florián, D., Estripeaut, D., & NG, Y. (2018). Comparación de una escala, un índice y un biomarcador como predictores de mortalidad en niños con choque séptico que ingresan a la unidad de terapia intensiva del hospital Dr. José Renán Esquivel. Agosto 2015-marzo 2016. *Pediátr. Panamá*, 4-13.
3. El-Mashad, G. M., El-Mekrawy, M. S., & Zayan, M. H. (2020, May). La escala pediátrica de evaluación del fallo multiorgánico secuencial (pSOFA): una nueva escala de predicción de la mortalidad en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. In *Anales de Pediatría* (Vol. 92, No. 5, pp. 277-285). Elsevier Doyma.
4. Fernández, R., Macuarisma Lezama, P., Figueroa, M., & Macuarisma Velásquez, P. (2014). Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y

disfunción orgánica en urgencias pediátricas. *Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría*, 77(3), 116-119.

5. Che-Morales, J. L., & Cortes-Telles, A. (2018). Índice neutrófilo/linfocito como biomarcador sérico asociado con neumonía adquirida en comunidad. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 56(6), 537-543.
6. Peña-Juarez, R. A., Garcia-Canales, A., Moran-Blake, A., & Guzman-Anaya, G. A. (2019). Comparación de índices de riesgo de mortalidad en pacientes pediátricos con choque séptico. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*, 19(1), 1-5.
7. Delgado-Miguel, C., Muñoz-Serrano, A. J., Delfa, S. B., Cerezo, V. N., Estefanía, K., Velayos, M., ... & Martínez, L. M. (2019). Índice neutrófilo-lyfocito como predictor de peritonitis en apendicitis aguda en niños. *Cir Pediatr*, 32, 185-189.
8. Kimball, R., Shachar, E., Eyerly-Webb, S., Patel, D. M., & Spader, H. (2020). Using the neutrophil-to-lymphocyte ratio to predict outcomes in pediatric patients with traumatic brain injury. *Clinical neurology and neurosurgery*, 193, 105772.
9. Can, E., Hamilcikan, Ş., & Can, C. (2018). The value of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio for detecting early-onset

neonatal sepsis. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 40(4), e229-e232.

10. Hu, B., Yang, X. R., Xu, Y., Sun, Y. F., Sun, C., Guo, W., ... & Fan, J. (2014). Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clinical Cancer Research*, 20(23), 6212-6222.
11. Wong, J. J., Hornik, C. P., Mok, Y. H., Loh, T. F., & Lee, J. H. (2018). Performance of the paediatric index of mortality 3 and paediatric logistic organ dysfunction 2 scores in critically ill children. *Ann Acad Med Singapore*, 47, 285-290.
12. Noguera, M. L. L., Abreu, M. Á. L., Cortés, R. E. R., & Ledesma, J. I. E. (2002). Morbimortalidad por disfunción orgánica múltiple en niños gravemente enfermos. *Medicina Crítica*, 16(1), 5-11.
13. Tekin, Y. K. (2019). Are neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios associated with mortality in pediatric trauma patients? a retrospective study. *Rambam Maimonides medical journal*, 10(4).

14. Erdogan, T. (2021). Role of systemic immune-inflammation index in asthma and NSAID-exacerbated respiratory disease. *The Clinical Respiratory Journal*, 15(4), 400-405.
15. Páez, J. L. V., Hidalgo, A. P. C., Páez, P. A. V., & Moscoso, S. X. A. (2019). Índices neutrófilo/linfocitos y plaquetas/linfocitos como predictores de mortalidad en sepsis. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito)*, 44(1), 57-67.
16. Zhong, X., Ma, A., Zhang, Z., Liu, Y., & Liang, G. (2021). Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive marker for severe pediatric sepsis. *Translational Pediatrics*, 10(3), 657.
17. David N. Herndon. (2018). Total Burn Care. EUA: Elsevier.
18. Zimmerman J. Jerry. P. Fuhrman B. (2017). Pediatric Critical Care. EUA. Elsevier.
19. Xu, H., Sun, Y., & Zhang, S. (2019). The relationship between neutrophil to lymphocyte ratio and clinical outcome in pediatric patients after cardiopulmonary bypass surgery: a retrospective study. *Frontiers in pediatrics*, 7, 308.

20. Tamelytė, E., Vaičekauskienė, G., Dagys, A., Lapinskas, T., & Jankauskaitė, L. (2019). Early blood biomarkers to improve sepsis/bacteremia diagnostics in pediatric emergency settings. *Medicina*, 55(4), 99.
21. Misirlioglu, M., Bekdas, M., & Kabakus, N. (2018). Platelet-lymphocyte ratio in predicting mortality of patients in pediatric intensive care unit.
22. Aktar, F., & Tekin, R. (2017). Volumen plaquetario medio, índice de neutrófilos/linfocitos e índice de trombocitos/linfocitos para determinar el diagnóstico y/o pronóstico en niños con mordedura de serpiente. *Archivos argentinos de pediatría*, 115(6), 576-579.
23. Hong, X., Cui, B., Wang, M., Yang, Z., Wang, L., & Xu, Q. (2015). Systemic immune-inflammation index, based on platelet counts and neutrophil-lymphocyte ratio, is useful for predicting prognosis in small cell lung cancer. *The Tohoku journal of experimental medicine*, 236(4), 297-304.
24. Lagunas-Alvarado, M., Mijangos-Huesca, F. J., Terán-González, J. O., Lagunas-Alvarado, M. G., Martínez-Zavala, N., Reyes-Franco, I., ... & Alba-Rangel, D. L. (2017). Índice de inmunidad-inflamación sistémica en sepsis. *Medicina interna de México*, 33(3), 303-309.

25. Yeh TS, Pollack MM, Ruttimann UE, Holbrook PR, Fields AI (1984) Validation of a physiologic stability index for use in critically ill infants and children. *Pediatr Res* 18(5):445–451
26. Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR (1988) Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Crit Care Med* 16(11):1110–1116
27. Peeters B, Jansen NJ, Bollen CW, van Vught AJ, van der Heide D, Albers MJ (2010) Off-hours admission and mortality in two pediatric intensive care units without 24-h in-house senior staff attendance. *Intensive Care Med* 36(11):1923–1927. doi:10.1007/s00134-010-2020-4
28. Visser DY, Jansen NJ, Ijland MM, de Koning TJ, van Hasselt PM (2011) Intracranial bleeding due to vitamin K deficiency: advantages of using a pediatric intensive care registry. *Intensive Care Med* 37(6):1014–1020. doi:10.1007/s00134-011-2175-7
29. Visser IHE, PICE-studygroup (2008) Dutch pediatric intensive care evaluation. PICE Report 2003–2005. ISBN 9789078022039.

30. PICANet (2007) Paediatric intensive care audit network national report 2004–2006 (published June 2007): Universities of Leeds and Leicester. ISBN 9780853162643. <http://www.picanet.org.uk/documentation.html>.
31. Alexander J, Tregear S, Slater A (2008) Report of the Australian and New Zealand paediatric intensive care registry 2006. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS). ISBN 1876980303. <http://www.anzics.com.au/anzpicr>.
32. Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. The pediatric risk of mortality III-Acute physiology score (PRISM III-APS): A method of assessing physiologic instability for pediatric intensive care unit patients. 1997;131(4):575-81.
33. Zhong JH, Huang DH, Chen ZY. Prognostic role of systemic immune-inflammation index in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 8(43), 75381–75388 (2017)
34. Lolli C, Caffo O, Scarpi E et al. Systemic immune-inflammation index predicts the clinical outcome in patients with mCRPC treated with abiraterone. *Front. Pharmacol.* 7, 376 (2016).
35. Fu X, Li T, Dai Y, Li J. Preoperative systemic inflammation score (SIS) is superior to neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as a predicting indicator in

- patients with esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 19(1), 721 (2019).
36. Gonçalves JP, Severo M, Rocha C, et al. Performance of PRISM III and PELOD-2 scores in a pediatric intensive care unit. *Eur J Pediatr.* 2015;174:1305-10.
37. Zhang L, Wu Y, Huang H, et al. Performance of PRISM III, PELOD-2, and P-MODS Scores in Two Pediatric Intensive Care Units in China. *Front. Pediatr.* 2021;9:626165.
38. Shen Y, Jiang J. Meta-Analysis for the Prediction of Mortality Rates in a Pediatric Intensive Care Unit Using Different Scores: PRISM-III/IV, PIM-3, and PELOD-2. *Front Pediatr* 2021;9:712276.
39. Hong Y t al. Systemic immune-inflammation index, based on platelet counts and neutrophil-lymphocyte ratio, is useful for predicting prognosis in small cell lung cancer *Tohoku J Exp Med* 2015; 236: 297-304.
40. Tong YS et al. Systemic immune-inflammation index predicting chemoradiation resistance and poor outcome in patients with stage III non-small cell lung cancer. *J Transl Med* 2017;15:221.

41. Aziz MH et al. The systemic-immune-inflammation index independently predicts survival and recurrence in resectable pancreatic cancer and its prognostic value depends on bilirubin levels: A retrospective multicenter cohort study. *Ann Surg*, 2018
42. Fan L et al. Systemic immune-inflammation index predicts the combined clinical outcome after sequential therapy with abiraterone and docetaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Prostate* 2018;78:250-6.
43. Chen JH et al. Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2017;23:6261-72.
44. Chen L, et al. Systemic immune-inflammation index as a useful prognostic indicator predicts survival in patients with advanced gastric cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Manag Res* 2017;9:849-67.
45. Wang K et al. Prognostic value of systemic immune-inflammation index in patients with gastric cancer. *Chin J Cancer* 2017;36:75.

46. Hu B, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2014;20:6212-6222.
47. Wang BL, et al. Dynamic change of the systemic immune inflammation index predicts the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma after curative resection. *Clin Chem Lab Med* 2016;54:1963-69.
48. Pang Q, et al. Validation of inflammation-based prognostic models in patients with hepatitis B-associated hepatocellular carcinoma: a retrospective observational study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2018;30:60-70.
49. Jiang W. Systemic immune-inflammation index predicts the clinical outcome in patients with nasopharyngeal carcinoma: a propensity score-matched analysis. *Oncotarget* 2017;8(39):66075-66086.
50. Geng Y et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma: A propensity score-matched analysis. *Sci Rep* 2016;6:39482.

51. Feng JF et al. Systemic immune-inflammation index (SII) is a useful prognostic indicator for patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(4):e5886.

52. Wang L, et al. A novel systemic immune-inflammation index predicts survival and quality of life of patients after curative resection for esophageal squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017;143(10):2077-86. ,

53. Zhong JH, Huang DH, Chen ZY. Prognostic role of systemic immune-inflammation index in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8:75381-75388.

54. Donma MM, Donma O. Evaluation of systemic immune-inflammation index in obese children. *World Acad Sci Eng Tech Int J Med Health Sci.* 2018;12(9): 362- 65.

CAPITULO XI

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Dr. Gerardo Félix Ramos

Candidato para el Grado de Especialidad en Medicina Crítica Pediátrica

Tesis: VALORACIÓN DEL ÍNDICE INMUNIDAD-INFLAMACIÓN SISTEMICA Y SU ASOCIACIÓN CON MORBIMORTALIDAD EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO CRÍTICO

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Nacido en Ciudad Obregón, Sonora, México, el 23 de Agosto de 1992, hijo de Manuel Félix Russo y María Elena Ramos Pablos.

Egresado de la Universidad Autónoma de Guadalajara de la carrera Médico Cirujano (2010-2016) y especialista en Pediatría por la Universidad Nacional Autónoma de México (2017-2020).