

Universidad Autónoma de Nuevo León

Facultad de medicina



**“Parámetros compuestos de la biometría hemática
como biomarcadores para diagnóstico y severidad de
sepsis en el servicio de Emergencias”**

POR

Dr. Salvador Sánchez Vela

Como requisito parcial para obtener el grado de médico
especialista en Patología Clínica

Diciembre 2025



UANL

“Parámetros compuestos de la biometría hemática como biomarcadores para diagnóstico y severidad de sepsis en el servicio de Emergencias”

POR

Dr. Salvador Sánchez Vela

Como requisito parcial para obtener el grado de médico especialista en
patología clínica

Dr. Sergio Ayala de la Cruz

Director de Tesis y Coordinador de investigación del Departamento de patología clínica

Dr. Erik Alejandro Díaz Chuc

Coordinador de Enseñanza en Posgrado del Departamento de patología clínica

Dr. Erik Alejandro San Miguel Garay

Profesor del departamento de patología clínica

Dr. Jorge Martín Llaca Díaz

Jefe del Departamento de patología Clínica

Dr. Med Felipe Arturo Morales Martínez

Subdirector de Estudios de Posgrado



UANL

**“Parámetros compuestos de la biometría hemática
como biomarcadores para diagnóstico y severidad de
sepsis en el servicio de Emergencias”**

Este trabajo fue realizado en el Servicio de Patología Clínica del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León, bajo la dirección del Dr. Sergio Ayala de la Cruz.

Dr. Sergio Ayala de la Cruz

Director de Tesis y Coordinador de investigación del Departamento de patología clínica

Índice

1- Agradecimientos	i
2- Lista de abreviaturas	ii
3- Lista de tablas	iii
4- Lista de figuras	iv
5- Resumen	v
6- Abstract	vi
7- Introducción	1
8- Marco teórico	2
9- Justificación	12
10-Hipótesis	12
11-Materiales y métodos	13
12-Resultados	16
13-Discusión	23
14-Limitaciones	25
15-Conclusiones	27
16-Referencias	28

Agradecimientos

Agradezco a la Universidad Autónoma de Nuevo León por permitirme utilizar sus instalaciones para permitir mantener mi bienestar y el conocimiento de sus profesores para darme las bases para poder cumplir con lo requerido en esta etapa de mi carrera profesional.

Agradezco también al Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” y al departamento de Patología Clínica, incluyendo al director Médico el Dr. Oscar Vidal Gutiérrez, y al jefe del departamento Dr. Jorge Martín Llaca Díaz, por darme acceso a la infraestructura necesaria para desarrollar mis habilidades técnicas y teóricas necesarias en un especialista en Patología Clínica, y por el apoyo económico necesario para la realización de este trabajo de investigación.

Agradezco enfáticamente a mi director de Tesis el Dr. Sergio Ayala de la Cruz por ser una referencia en el ámbito de la investigación en el departamento de Patología Clínica y en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” y no dudar en compartir sus conocimientos y ser un guía personal y profesional durante este proceso y específicamente durante este proyecto. Sus conocimientos en análisis de datos, informática e investigación fueron fundamentales para el mi desarrollo y de este proyecto.

Agradezco enormemente a mis profesores adscritos, Dr. Erik Díaz, Dr. Sergio Ayala y Dr. Erik Sanmiguel, por su paciencia y su dedicación en mi desarrollo profesional y en el de mis compañeros residentes. No hubiera sido posible sin ellos.

Agradezco a Physionet y al Dr. Alistair Johnson por otorgarme acceso a información del Centro Médico Beth Israel Deaconess en Boston Massachusetts posterior a la solicitud y a la credencialización de mis datos profesionales, indispensable para la realización de este proyecto.

Agradezco finalmente a la secretaria de Salud por otorgarme una Beca y la oportunidad de realizar esta especialidad respaldada por el estado de Nuevo León. Tampoco hubiera sido posible sin este apoyo.

Lista de abreviaturas

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment (escala para evaluar disfunción orgánica en pacientes críticos)

WBC: White Blood Cells (leucocitos totales)

PCR: Proteína C Reactiva

PLR: Platelet/Lymphocyte Ratio (Razon Conteo plaquetario/ Conteo linfocitos)

NLR: Neutrophil/Lymphocyte Ratio (Razon Conteo neutrófilos/ Conteo linfocitos)

MLR: Monocyte/Lymphocyte Ratio (Razon Conteo monocitos/ Conteo Linfocitos)

NMR: Neutrophil/Monocyte Ratio (Razon Conteo neutrófilo/ Conteo monocitos)

SE: Servicio de Emergencias

MIMIC-IV: Medical Information Mart for Intensive Care Version 4 (Base de datos por Centro Médico Beth Israel Deaconess en Boston Massachusetts)

ROC: Receiver Operating Characteristic

AUC: Area under the curve (Area bajo la curva)

HIT: trombocitopenia inducida por heparina

hsPCR: Proteína C reactiva de alta sensibilidad

SCCM: Sociedad de medicina critica

ESICM: Sociedad Europea de Medicina Intensiva

Lista de Tablas

Tabla	Pag
1- Tabla 1: Diferencias entre infección, Sepsis y Choque séptico -----	5
2- Tabla 2: Escala SOFA -----	6
3- Tabla 3: grupos de interés -----	14
4- Tabla 4: Características clínicas de grupos de interés -----	19
5- Tabla 5: Desempeño diagnostico de biomarcadores -----	23

Lista de Figuras

Figura	Pag
1- Figura 1: Reclutamiento de muestra -----	18
2- Figura 2: Emparejamiento Sepsis vs Control -----	20
3- Figura 3: Emparejamiento Sepsis vs infección -----	20
4- Figura 4: Curva ROC Sepsis vs Control -----	21
5- Figura 5: Curva ROC Sepsis vs infección -----	22

Resumen

Introducción: Las enfermedades infecciosas son un problema de salud pública importante en todo el mundo debido a su alta prevalencia y capacidad para complicarse con sepsis. Diferentes biomarcadores han sido estudiados para evaluar mortalidad y pronóstico de sepsis, pero muchos con información insuficiente sobre su capacidad de distinguir un paciente con infección y uno con Sepsis en el servicio de Emergencias.

Objetivo: Evaluar desempeño diagnóstico de los parámetros razón Plaquetas/Linfocitos (PLR), razón Neutrófilo/Linfocitos (NLR), razón monocito/linfocitos (MLR) y razón Neutrófilo/monocito (NMR) para detectar Sepsis (definición Sepsis-3) en pacientes en el servicio de emergencias.

Materiales y métodos: Estudio retrospectivo, descriptivo y observacional realizado con datos de pacientes hospitalizados en un centro médico de Boston, Mass por medio de la base de datos MIMIC-IV. Se asignaron 3 grupos, pacientes con Sepsis (Sepsis-3), pacientes con infección y pacientes control para calcular área bajo la curva la cual se comparó con la proteína C reactiva siendo un biomarcador común para Sepsis.

Resultados: N= 214 pacientes. Sepsis vs infección: ningún biomarcador alcanzó significancia estadística. En contraste, en Sepsis vs controles, demostraron utilidad diagnóstica significativa: el NLR (AUC 0.69, S 69%, E 68%), el PLR (AUC 0.69, S 49%, E 83%) y el MLR (AUC 0.66, S 53%, E 82%). La PCR alcanzó el mejor rendimiento global (AUC 0.73, S 88%, E 54%). Los neutrófilos absolutos y el conteo WBC mostraron utilidad limitada (AUC 0.61 y 0.59, respectivamente), sin alcanzar significancia en todos los análisis.

Conclusión: Los índices hematológicos NLR y PLR mostraron utilidad diagnóstica significativa para diferenciar sepsis de controles, con rendimiento cercano al de la PCR. Sin embargo, ninguno logró distinguir sepsis de infección, por lo que deben considerarse biomarcadores complementarios y accesibles, pero no sustitutos del juicio clínico.

Abstract

Introduction: Infectious diseases are a major public health problem worldwide due to their high prevalence and potential to progress to sepsis. Various biomarkers have been studied to assess sepsis-related mortality and prognosis, but many provide insufficient information regarding their ability to distinguish between patients with infection and those with sepsis in the Emergency Department.

Objective: To evaluate the diagnostic performance of PLR, NLR, MLR, and NMR in detecting sepsis among patients in the Emergency Department.

Materials and Methods: A retrospective, descriptive, and observational study was conducted using data from hospitalized patients at a medical center in Boston, Massachusetts, obtained from the MIMIC-IV database. Three groups were assigned: patients with sepsis (Sepsis-3), patients with infection, and control patients. The area under the curve (AUC) was calculated and compared with C-reactive protein (CRP), a commonly used biomarker for sepsis.

Results: A total of 214 patients were included. In the comparison between sepsis and infection, no biomarker reached statistical significance. In contrast, in the comparison between sepsis and controls, several biomarkers demonstrated significant diagnostic utility: NLR (AUC 0.69, sensitivity 69%, specificity 68%), PLR (AUC 0.69, sensitivity 49%, specificity 83%), and MLR (AUC 0.66, sensitivity 53%, specificity 82%). CRP achieved the best overall performance (AUC 0.73, sensitivity 88%, specificity 54%). Absolute neutrophil count and total WBC showed limited utility (AUC 0.61 and 0.59, respectively), without statistical significance in all analyses.

Conclusion: Hematological indices, particularly NLR and PLR, demonstrated significant diagnostic utility in differentiating sepsis from controls, with performance comparable to CRP. However, none were able to distinguish sepsis from infection, indicating that these indices should be considered complementary and accessible biomarkers, but not substitutes for clinical judgment.

Introducción

Las enfermedades infecciosas siguen siendo un problema de salud pública importante alrededor del mundo debido a su alta prevalencia y su capacidad para progresar y desarrollar complicaciones como sepsis que incrementan la mortalidad significativamente. Esto a pesar del desarrollo de tecnologías diagnósticas y terapéuticas. Se ha demostrado una prevalencia mayor en países no industrializados de enfermedades infecciosas, pero en países industrializados la prevalencia continúa siendo bastante alta.

La sepsis es una entidad de relevancia clínica mundial por su alta prevalencia y mortalidad. El diagnóstico temprano y certero es de absoluta importancia ya que el retraso al tratamiento incrementa dramáticamente la mortalidad de esta con cada hora que pase sin administrar el tratamiento antibiótico adecuado.

El estándar de referencia para confirmar una etiología infecciosa (y por condición necesaria a la sepsis) se considera el cultivo microbiológico positivo (principalmente el hemocultivo), pero obtener un resultado puede tardar varios días, resultando de poca utilidad para el inicio temprano de tratamiento. Para ello se han buscado alternativas de biomarcadores que sean de fácil acceso y con un resultado rápido como WBC y PCR que se relacionan con deficiente sensibilidad y especificidad. Existe otro biomarcador más sensible y específico como la procalcitonina (altamente sensible y específico), pero esta puede llegar a carecer accesibilidad actualmente atribuido por su costo y su disponibilidad al no ser considerada una prueba de rutina, tomando en cuenta que sepsis es una enfermedad especialmente prevalente en áreas rurales esto se considera importante. Existe evidencia prometedora para otros parámetros como PLR, NLR, MLR y NMR que cumplen estos objetivos, los cuales pudieran tener igual o mejor desempeño diagnóstico utilizándolos de manera aislada, o en conjunto. La ventaja de estos parámetros compuestos es que pueden ser calculados en base con la citometría hemática que se considera prueba de rutina, está disponible en virtualmente todos los laboratorios que otorgan servicio clínico para

pacientes humanos, se solicita en virtualmente todos los pacientes que ingresan al servicio de emergencias inicialmente y es de relativamente bajo costo.

Marco teórico

Enfermedad infecciosa

La enfermedad infecciosa se define como una enfermedad clínicamente evidente resultando en la invasión y multiplicación de microorganismos patogénicos. Y es el resultado de la interacción entre un patógeno y el sistema inmune resultando en inflamación local o sistémica, lesión de tejido, y disfunción orgánica. Se requiere tener una enfermedad infecciosa (o sospecha de una) para poder diagnosticar Sepsis, no todas las enfermedades infecciosas son sepsis. (Sepsis-3 referencia). La respuesta inmune del huésped activa las vías de inflamación, reclutamiento de neutrófilos, linfocitos y macrófagos por medio de la activación de los sistemas adaptativa e innata. (Meyer y cols, 2024)

El diagnóstico se basa en integrar la presentación clínica (inflamación, fiebre, purulencia), epidemiología (enfermedades endémicas), factores de riesgo (cáncer, inmunosupresión) e Interpretación de laboratorio de calidad. La comunicación y los tiempos de respuesta entre laboratorio y con el personal clínico es esencial para asegurar minimizar la morbilidad, mortalidad de estas enfermedades, y reducir las tasas de resistencia bacterianas. Esto se logra a través de diferentes métodos: (Miller y cols, 2024)

- Cultivos Microbiológicos: estándar de referencia para muchas enfermedades, permitiendo identificación bacteriana y pruebas de susceptibilidad. Su limitación es su largo tiempo de resultado (1-3 días) y que en algunos contextos puede carecer sensibilidad (organismos de difícil crecimiento, TB)
- Pruebas moleculares (PCR, paneles multiplex): identificación por ácidos nucleicos de microorganismos, con alta rapidez, alta sensibilidad y especificidad. Limitados por su costo.

- Detección antigénica: útil en ciertos patógenos y rápido, sensibilidad y especificidad variable dependiendo del microorganismo
- Serología: Detección de anticuerpos, útil en infecciones virales, para tamizaje.

Se ha estimado por la Organización mundial de la salud (OMS) que anualmente existen globalmente 1.7 billones de casos de enfermedad diarreica pediátrica, 300 millones de casos de malaria, 39.9 millones de casos de VIH/SIDA, 333 millones de casos de enfermedades de transmisión sexual, 14 millones de casos con tuberculosis y 3 millones de casos de colera. Se estima aproximadamente 48 millones de episodios de diarrea anuales en Estados Unidos (WHO, 2024). Influenza infecta al 10%-40% de la población mundial anualmente (Straif-Bourgeois, 2014).

La estadística de la República Mexicana reporta que en el año 2020 las principales causas de muerte de adultos en el país fueron enfermedades infecciosas y parasitarias tanto para mujeres (25.8%) y para hombres (28.6%) La principal causa de morbilidad y mortalidad de estas enfermedades en México son respiratorias tanto virales y bacterianas, segundo las infecciones intestinales, y posteriormente la tuberculosis y las enfermedades de transmisión sexual (De La Cruz, 2020). Todas estas capaces de llegar a generar Sepsis.

Sepsis

La sepsis es una complicación de una enfermedad infecciosa subyacente. Se define originalmente como un proceso que genera respuesta inflamatoria desreguladas ante la infección, generando un proceso inflamatorio sistémico importante que puede llevar a la disfunción orgánica y la muerte (Bone y cols, 1992). Esta definición ha ido evolucionando con el paso del tiempo para diferenciar sepsis e infecciones no complicadas, siendo revisada por diferentes consensos internacionales, la última definición realizada por un consenso entre la Sociedad de Medicina Crítica (SCCM) y la Sociedad Europea de Medicina Intensiva (ESICM) en 2016 la define como una disfunción orgánica causada por

una respuesta no regulada del paciente hacia una infección y se ha determinado esta definición como “Sepsis-3”. Esta definición se evidencia con presencia de disfunción orgánica evaluada con la escala de SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), definido como un aumento ≥ 2 puntos junto con sospecha clínica de infección por parte del clínico tratante (Singer, y cols, 2016).

Las infecciones graves causan activación descontrolada de neutrófilos, macrófagos y linfocitos T, generando liberación masiva de citocinas, formación de trampas extracelulares de neutrófilos y daño endotelial, mientras que la inmunoparálisis se manifiesta por neutrófilos hipofuncionales, tolerancia a endotoxinas en monocitos, linfopenia por apoptosis y expansión de células reguladoras e inmunosupresoras. A nivel metabólico, las células inmunes muestran fallas en la producción energética que perpetúan la disfunción. Al mismo tiempo, el endotelio pierde su glucocálix protectora, aumentando permeabilidad y favoreciendo la trombosis microvascular por activación exagerada del complemento y desequilibrio fibrinolítico. La convergencia de estos procesos culmina en daño orgánico múltiple, reflejado clínicamente como encefalopatía, síndrome de dificultad respiratoria aguda, lesión renal aguda, choque séptico, disfunción hepática y/o alteraciones de la coagulación (*Meyer y cols, 2024*).

La sepsis es una de las causas más frecuentes de muerte en el mundo. En 2020 la OMS reporta 48.9 millones de casos de sepsis, y 11 millones de muertes relacionadas con esta, representando 20% de todas las muertes globales, de cada 1000 pacientes hospitalizados se estima que 15 pacientes desarrollan sepsis como complicación (*WHO, 2024*). La mortalidad se reporta entre 25%-30% para casos severos de sepsis y 40%-70% de mortalidad cuando existe choque séptico (*Kaushik y cols, 2018*).

Se ha demostrado que la supervivencia a 72 horas de sepsis disminuye aproximadamente 7.7% por cada hora que pasa sin iniciar tratamiento antibiótico adecuado desde el inicio de la infección. Esto demuestra que la detección oportuna y el inicio temprano de tratamiento antibiótico es un pilar fundamental

en el manejo de esta entidad para disminuir la morbilidad y mortalidad (*Kaushik y cols, 2018*). El laboratorio forma parte importante para lograr estas metas.

Choque séptico

Es una complicación de gravedad de Sepsis caracterizada por anormalidades circulatorias, celulares y metabólicas causadas que dan como resultado una hipoperfusión orgánica (*Meyer y cols, 2024*). El consenso internacional que define sepsis distingue choque séptico de sepsis en base en la presencia de hipotensión que requiera tratamiento con amins para mantener presión arterial media por encima de 65 mmHg y un lactato sérico elevado (*Singer y cols, 2016*).

Tabla 1. Diferencias entre infección, Sepsis y Choque séptico

	Enfermedad infecciosa sin criterios de sepsis	Sepsis	Choque séptico
Criterios diagnósticos	Signos clínicos de infección (fiebre, dolor, tos, disuria, etc.) sin aumento ≥ 2 puntos en SOFA.	Infección sospechada o confirmada + aumento ≥ 2 puntos en SOFA	Sepsis + necesidad de vasopresores para mantener PAM ≥ 65 mmHg y lactato ≥ 2 mmol/L.

SOFA

Sistema de puntaje usado para cuantificar la severidad de disfunción orgánica en pacientes críticamente enfermos, particularmente en los pacientes con Sepsis siendo un criterio diagnóstico.

Este evalúa 6 órganos: respiratorio, coagulación, hígado, cardiovascular, sistema nervioso central y riñones. Cada sistema con un score de 0 (no disfunción) a 4 (disfunción severa), con un puntaje total de 0-24 (Tabla 2) (*Lambden y cols, 2019*).

Tabla 2 Escala SOFA, PAM = presión arterial media.

SOFA					
	0	1	2	3	4
Respiratorio PaO₂/FiO₂	>400 mmHg	300 - 399 mmHg	200-299 mmHg	< 199 con ventilación mecánica	< 100 con ventilación mecánica
Plaquetas ×10³/μL	>150	100 - 149	50 - 99	20 - 49	<20
Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
Bilirrubina mg/dL	<1.2	1.9	2 – 5.9	6 – 11.9	>12
PAM (mcg/kg/min)	No hipotensión	<70 mmHg	Dopamina <5 o Dobutamina	Dopamina >5, Epinefrina <0.1 o Norepinefrina <0.1	Dopamina >5
Creatinina (mg/dL)	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9	>5

Citometría hemática

La citometría sanguínea automatizada se ha convertido en la base de la hematología moderna, sustituyendo los métodos manuales por su precisión, reproducibilidad y eficiencia. La tecnología se apoya principalmente en dos principios físicos: impedancia electrónica y dispersión óptica. Estos métodos permiten la rápida enumeración y caracterización de células sanguíneas generando análisis diferenciales de leucocitos en cuestión de minutos (*Keohane y cols, 2019*).

Los analizadores modernos (Beckman Coulter DxH, Sysmex XN, Abbott CELL-DYN, Siemens ADVIA) integran estas señales para distinguir eritrocitos,

neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos y plaquetas (*Keohane y cols, 2019*).

En infecciones y sepsis, los diferenciales suelen mostrar neutrofilia, desviación a la izquierda (granulocitos inmaduros) o linfopenia (*Meyer y cols, 2024*) La cuenta de leucocitos (WBCs) por sí sola tiene baja capacidad discriminativa para detectar y predecir sepsis (sensibilidad 65%, especificidad ~55% AUC 0.60). (*Rees y cols, 2023*)

La trombocitopenia es común en la sepsis y se asocia con la gravedad de la enfermedad y la progresión hacia choque séptico. El recuento plaquetario típicamente disminuye en etapas tempranas del curso de la sepsis, alcanzando su punto más bajo entre los días 3 y 5 tras el inicio. Un recuento plaquetario inferior a $150 \times 10^9/L$ durante este periodo, o una caída rápida, es predictivo de sepsis grave y choque séptico (*Liu y cols, 2025*).

Los recuentos de monocitos pueden variar en sepsis. En la mayoría de los pacientes, los recuentos de monocitos son normales o están levemente aumentados, lo que refleja la expansión de la línea mieloide. Sin embargo, recuentos bajos de monocitos se asocian de manera independiente con mayor mortalidad, incremento de bacteriemia y disfunción orgánica (*Chung H. y cols, 2019*).

Proteína C Reactiva

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína de fase aguda cuya síntesis en hígado y se encuentra principalmente regulada por la interleucina-6 (IL-6), así como por otras citocinas como IL-1 y TNF, en respuesta a inflamación, infección o lesión en tejido (*Plebani, 2023*).

Los niveles de PCR en plasma comienzan a elevarse dentro de las 12–24 horas posteriores a una agresión inflamatoria o infecciosa, alcanzando su pico aproximadamente a las 48 horas. En individuos sanos, las concentraciones de PCR suelen estar por debajo de 5 mg/L, utilizándose clínicamente un punto de

corte común de 10 mg/L para considerar una elevación anormal (*Plebani, 2023 - O'Grady NP y cols, 2023*).

Desde el punto de vista fisiopatológico, la elevación de la PCR refleja la respuesta de fase aguda. La PCR se une a la fosfocolina expuesta en membranas celulares dañadas y a polisacáridos bacterianos, facilitando la activación del complemento y la opsonización (*O'Grady NP y cols, 2023*).

Existen dos tipos de prueba, la convencional que se utiliza para evaluar inflamación aguda e infección, y la de alta sensibilidad (hsPCR) que se utiliza para evaluar riesgo cardiovascular. En este artículo nos centramos en la PCR convencional

En el contexto de la sepsis, La PCR se utiliza con frecuencia como biomarcador complementario. Sin embargo, su rendimiento diagnóstico está limitado por la falta de especificidad para diferenciar infección de otras causas de inflamación sistémica. En pacientes adultos en la UCI, un nivel plasmático de PCR ≥ 50 mg/L es altamente sugestivo de sepsis, con una sensibilidad reportada de 98.5% y una especificidad de 75% (*Póvoa, 1998*) Y más recientemente se observó un área bajo la curva para sepsis de 0.73 con sensibilidad de 0.80% y especificidad de 0.61% utilizando un pool estadístico de múltiples puntos de corte basados en múltiples artículos del meta-análisis (entre 12 – 90 mg/L). (*Tan M, 2019*).

Relacion Paquetas/Linfocitos (PLR)

Relación del conteo absoluto de plaquetas con conteo absoluto de linfocitos en analizadores de hematología. Se calcula directamente dividiendo el número absoluto del conteo plaquetario entre el conteo absoluto de linfocitos (*Orak M y cols, 2018*).

Este parámetro ha mostrado una precisión moderada en el diagnóstico de sepsis neonatal. Sin embargo, existe una heterogeneidad sustancial entre los estudios (*Gerges CS, y cols, 2025*).

La utilidad clínica del PLR en el diagnóstico de sepsis en adultos está menos establecida, con la mayoría de la evidencia enfocada en aplicaciones pronósticas más que diagnósticas. Un PLR elevado al ingreso se asocia de manera independiente con un aumento de la mortalidad tanto en poblaciones adultas como pediátricas con sepsis (*Wang y cols, 2022*).

Relación neutrófilo/linfocitos (NLR)

Relación del conteo absoluto de neutrófilos y conteo absoluto de linfocitos en analizadores de hematología. Se calcula directamente dividiendo el número absoluto de neutrófilos entre el número absoluto de linfocitos (*Kaushik y cols, 2018*).

NLR ha demostrado una precisión moderada en la identificación de sepsis, particularmente en poblaciones neonatales. Los metaanálisis muestran sensibilidad que oscilan entre 0.74 y 0.79 y especificidad entre 0.73 y 0.91 para el diagnóstico de sepsis neonatal, con valores de área bajo la curva (AUC) entre 0.86 y 0.87, lo que indica una buena capacidad discriminativa (*Chen y cols, 2023*).

En poblaciones adultas, el NLR es menos sensible y específico para el diagnóstico de sepsis en comparación con marcadores inflamatorios establecidos como la PCR. Estudios en pacientes de UCI reportan un AUC de 0.66 para NLR. El NLR es un marcador en sepsis. Un NLR elevado se asocia de manera independiente con un aumento de la mortalidad a corto y largo plazo en pacientes adultos con sepsis (*Westerdijk, 2019*).

Relación monocito/linfocito (MLR)

Relación del conteo absoluto de monocitos y el conteo absoluto de linfocitos en analizadores de hematología. Se calcula directamente dividiendo el número absoluto de monocitos entre el número absoluto de linfocitos (*Galvez E y cols, 2025*).

Su utilidad diagnóstica en sepsis va expandiendo, pero la evidencia actual es limitada y dependiente del contexto en poblaciones especiales. Como

biomarcador temprano de sepsis bacteriana, particularmente en pacientes con COVID-19 grave se observó un aumento del MLR antes del desarrollo de sepsis confirmada por cultivo, con un área bajo la curva ROC (AUC) de 0.78. (*Galvez E y cols, 2025*).

Los recuentos de monocitos por sí mismos se han asociado con la prevalencia de bacteriemia y disfunción orgánica en sepsis, pero la literatura no establece al MLR como biomarcador diagnóstico primario fuera del contexto de COVID-19 grave (*Rubio y cols, 2019*).

Relación neutrófilo/monocito (NMR)

Relación del conteo absoluto de neutrófilos y el conteo absoluto de monocitos en analizadores de hematología. Se calcula directamente dividiendo el número absoluto de neutrófilos entre el número absoluto de monocitos (*Velez-Paez, y cols, 2022*).

La NMR es un biomarcador emergente derivado de la citometría hemática de rutina, evaluando el balance entre las poblaciones celulares inmunes en la inflamación aguda (*Xia X y cols, 2022*).

La NMR ha demostrado sensibilidad de 92.4% y especificidad de 68.8% comparándola con procalcitonina para predecir sepsis (*Varma y cols, 2025*).

Evidencia de utilidad de NMR en el diagnóstico de sepsis actualmente es insuficiente, la NMR ha sido estudiado principalmente con fines pronósticos más que diagnósticos, Un NMR elevado se asocia de manera independiente con un mayor riesgo de mortalidad (AUC 0.74, sensibilidad 80%, especificidad 65.8% con un punto de corte de 7.65). En la sepsis del adulto, los cambios dinámicos en la razón neutrófilos segmentados/monocitos (SeMo) han demostrado ser útiles para la estratificación del riesgo y reflejar la disfunción inmune, pero estos estudios se centran en la evaluación del riesgo y la predicción de desenlaces más que en el diagnóstico inicial.

MIMIC- IV v3.1.

MIMIC -IV (Medical Information Mart for Intensive Care IV) es una base de datos realizada por el Centro Médico Beth Israel Deaconess en Boston Massachusetts, Estados Unidos Americanos, la cual contiene información detallada de 299,712 pacientes que fueron ingresados en el centro Médico desde 2008 hasta 2019 (Johnson y cols, 2024), incluyendo información como demografía de cada paciente (edad, sexo), notas clínicas (de ingreso a emergencias y durante la hospitalización) resultados de laboratorio (con estudio realizado, resultados, valores de referencia, tiempo y fecha en el que se realizó, tipo de muestra, etc.), signos vitales, diagnóstico, traslados de áreas, tiempo de hospitalización, tratamiento (fármacos utilizados, intervenciones quirúrgicas y no quirúrgicas, etc.), y el desenlace del paciente (alta, muerte, traslado, etc). Esta base de datos ha sido utilizada para múltiples estudios clínicos de reconocimiento internacional con fines de investigación en áreas clínicas de tratamiento, diagnóstico y pronóstico (*Wang y cols, 2023; Singh y cols, 2020*).

La información se encuentra almacenada en la nube y puede accederse por medio de softwares compatibles con lenguaje SQL estándar, es explorable por medio de este. Pero requiere una autenticación de las credenciales profesionales del usuario, la solicitud de acceso a la información el cumplimiento de cursos de ética, conflictos y de manejo por medio del publicador Physionet.

Esta base de datos provee la ventaja de presentar grande cantidad de datos y de alta calidad. Acceso a la base de datos fue otorgada al autor de tesis, Dr. Salvador Sánchez Vela, posterior a completar cursos en línea requeridos por el proveedor (Massachusetts Institute of Technology Affiliates) de la base de datos (Cursos “Conflicto of Interest” y “Data or specimens only research”). Además de la examinación de credenciales y Firma de acuerdo de usuario. Con Certificado ID: (14322442). La base de datos garantiza y preserva anonimidad con los pacientes por lo que consentimiento informado no fue necesario.

Justificación

Conocer el desempeño diagnóstico de estos parámetros que se obtienen de rutina por medio de la citometría hemática permitirá evaluar si estas pruebas son útiles para detectar la presencia de Sepsis en pacientes con y sin sospecha de infección de manera más rápida y de bajo costo, así reduciendo el tiempo para iniciar tratamiento empírico, tratamientos de soporte para paciente grave y consecuentemente reduciendo la mortalidad.

Hipótesis

El rendimiento diagnóstico de los parámetros PLR, NLR, MLR y NMR para la detección Sepsis tiene un rendimiento no inferior al de la PCR.

H0: área bajo la curva, sensibilidad y especificidad de PLR, NLR, MLR y NMR son igual o superiores al de PCR (0.73).

H1: área bajo la curva de PLR, NLR, MLR y NMR son inferiores al de PCR (0.73).

Objetivo General

Evaluar desempeño diagnóstico de los parámetros PLR, NLR, MLR y NMR para detectar Sepsis (definición Sepsis-3) en pacientes cursando por el servicio de emergencias.

Objetivos Específicos

- Determinar área bajo la curva, sensibilidad y especificidad de parámetros PLR, NLR, MLR, NMR y PCR para detectar Sepsis vs Controles en pacientes que ingresan al servicio de Emergencias.
- Determinar área bajo la curva, sensibilidad y especificidad de parámetros PLR, NLR, MLR, NMR y PCR para detectar Sepsis vs infección (sin sepsis) en pacientes que ingresan al servicio de Emergencias.
- Comparar área bajo la curva, sensibilidad y especificidad de los parámetros de la citometría hemática con los de PCR.

Materiales y métodos

Se diseñó un estudio retrospectivo utilizando una base de datos externa con el objetivo de evaluar parámetros hematológicos e inflamatorios en pacientes atendidos en el servicio de emergencias. Para garantizar la validez de los resultados y minimizar sesgos, se establecieron criterios estrictos de inclusión y exclusión.

Los criterios de inclusión contemplaron pacientes mayores de 18 años y se requirió que los pacientes contaran con citometría hemática realizada al ingreso y proteína C reactiva (PCR) obtenida en un intervalo no mayor a 24 horas respecto a la citometría. Solo se incluyeron aquellos que no presentaran criterios de exclusión.

Los criterios de exclusión comprendieron: pacientes menores de 18 años, embarazadas, antecedente de transfusión plaquetaria en los 14 días previos, tratamiento activo con glucocorticoides sistémicos o inmunosupresores, antecedentes de coagulopatías, diagnóstico de síndrome de Evans, púrpuras inmunes o anemias hemolíticas microangiopáticas, presencia de coagulación intravascular diseminada en las primeras 24 horas, sospecha o diagnóstico de enfermedades hematológicas o neoplasias hematológicas, tratamiento antineoplásico activo, enfermedad hepática severa con trombocitopenia secundaria (<50,000 plaquetas), tratamiento con heparina asociado a trombocitopenia, y ausencia de nota clínica disponible.

La extracción de datos se realizó mediante acceso a la nube utilizando BigQuery de Google. Inicialmente se consultó la sección MIMIC/ED, que contiene información del departamento de emergencias, para identificar a los pacientes con contacto inicial en dicho servicio. Cada sujeto fue identificado por su Subject_id, y se extrajeron variables como diagnósticos CIE-10 de egreso, hora de ingreso y egreso, datos demográficos (edad, sexo), nota de egreso, signos vitales de triage (temperatura, frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica y diastólica, frecuencia respiratoria) y motivo de consulta. Posteriormente, se integraron datos de las secciones MIMIC/hosp y MIMIC/ICU, que contienen

información hospitalaria e intensiva. Mediante el comando JOIN en SQL, se emparejaron los registros utilizando el Subject_id, obteniendo diagnósticos de egreso, notas clínicas, resultados de laboratorio (hemoglobina, hematocrito, conteo plaquetario, linfocitos absolutos, monocitos absolutos, neutrófilos absolutos, PCR, creatinina máxima, bilirrubina máxima) y cumplimiento de criterios Sepsis-3. La base de datos resultante fue exportada a Excel 365 para su depuración.

La aplicación de criterios de inclusión y exclusión se efectuó revisando las columnas extraídas y verificando manualmente las notas clínicas en las secciones “Past medical history”, “Pre-admission medication” y “Discharge diagnosis”. Se discriminó entre pacientes con diagnóstico o sospecha de infección al egreso y aquellos sin evidencia de infección, quienes fueron agrupados como controles. En los pacientes con infección, se calcularon los puntajes SOFA a partir de bilirrubina máxima, creatinina máxima, presión arterial sistólica y diastólica, y plaquetas mínimas. Además, se revisaron notas clínicas en búsqueda de palabras clave relacionadas con soporte ventilatorio, uso de vasopresores (dopamina, norepinefrina, dobutamina, levophed, entre otros) y evaluación neurológica mediante la escala de coma de Glasgow. Con base en estos hallazgos, se reclasificaron los pacientes en tres grupos: (1) sepsis según Sepsis-3, (2) infección sin sepsis, y (3) sin infección (grupo control). (Tabla 3)

Tabla 3: Grupos de interés

Grupo: Control	Grupo: Infección	Grupo: Sepsis
Paciente sin sospecha de infección	Paciente con diagnóstico infeccioso de egreso del SE, sin cumplir criterios Sepsis-3	Paciente con diagnóstico infeccioso que cumple criterios de Sepsis-3

El análisis estadístico se realizó en R utilizando los paquetes *tidyverse* para manipulación de datos, *MatchIt* para emparejamiento y *pROC* para análisis de

curvas ROC. Se implementó una estrategia de emparejamiento por puntaje de propensión en dos etapas. En la Etapa 1 (Sepsis vs. Control) se efectuó un emparejamiento 1:1 sin reemplazo mediante el algoritmo del vecino más cercano, aplicando emparejamiento exacto para los componentes hepático (SOFA-Hepático) y de coagulación (SOFA-Coag), y ajustando por SOFA-Residual, edad y sexo mediante regresión logística, con un caliper de 0.25 desviaciones estándar. En la Etapa 2 (Sepsis vs. Infección) se utilizó la cohorte de sepsis seleccionada en la etapa previa como referencia fija y se realizó un emparejamiento 1:1 con el grupo de infección, ajustando únicamente por edad y sexo. La calidad del emparejamiento se evaluó mediante *Love plots* y diferencias de medias estandarizadas (SMD), considerando adecuado un balance con $SMD < 0.1$.

Las variables continuas se expresaron como mediana y rango Inter cuartil (RIC) o media y desviación estándar (DE), según su distribución. Las variables categóricas se presentaron como frecuencias absolutas y porcentajes. Para la comparación entre los tres grupos emparejados ($n=71$ por grupo), se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis, seguida de la prueba de Dunn con corrección de Bonferroni para comparaciones post-hoc. Finalmente, se evaluó el desempeño diagnóstico de biomarcadores (PCR, WBC, neutrófilos absolutos) e índices inflamatorios (NLR, PLR, MLR, NMR) mediante análisis de curvas ROC, calculando el área bajo la curva (AUC) con intervalos de confianza al 95%. Se realizaron pruebas de hipótesis para determinar si el AUC era significativamente superior al azar ($H_0: AUC = 0.5$) y si superaba el umbral de utilidad clínica moderada ($H_0: AUC < 0.73$). Se utilizó índice de Youden para la elección del punto de corte óptimo. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$ bilateral.

Resultados

Se obtuvo acceso a la base de datos MIMIC-IV, que contiene información de 299,712 pacientes únicos. A partir de esta población se extrajo una muestra inicial de 2,870 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos. Posteriormente, se realizó una reevaluación manual de las notas clínicas con el fin de garantizar la correcta aplicación de los criterios de exclusión. Como resultado, se eliminaron 1,089 pacientes, quedando finalmente 1,781 sujetos para su agrupación y análisis. (Figura 1)

La población se dividió en tres grupos de interés: pacientes con sepsis ($n=145$), pacientes con infección sin criterios de sepsis ($n=177$) y un grupo control sin evidencia de infección ($n=1,459$). Con el propósito de simular condiciones de un experimento aleatorizado y asegurar comparabilidad entre grupos, se aplicó un proceso de emparejamiento. En la primera etapa se emparejó el grupo de sepsis con el grupo control utilizando las variables edad, sexo, SOFA hepático y SOFA de coagulación, ajustando por el SOFA residual (Figura 2). En la segunda etapa se emparejó el grupo de sepsis con el grupo de infección, considerando edad y sexo como variables de ajuste. (Figura 3) Tras este procedimiento se obtuvo una muestra final balanceada adecuadamente de 214 pacientes, conformada por 72 controles, 70 pacientes con infección y 72 pacientes con sepsis (Figura 1).

Las características clínicas y demográficas de los tres grupos fueron comparables. La edad promedio de la población total fue de 61 años (rango intercuartil 49–74), sin diferencias significativas entre grupos ($p=0.74$). La distribución por sexo mostró predominio masculino (68–69% en todos los grupos, $p=0.891$). En cuanto a raza, la mayoría de los pacientes fueron caucásicos (74%), seguidos por población negra (14%), hispana (5.1%) y asiática (2.3%), sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0.150$). (Tabla 4)

Respecto a los parámetros hematológicos, se observaron diferencias relevantes entre grupos. El conteo leucocitario fue significativamente mayor en los pacientes con infección y sepsis en comparación con los controles ($p=0.006$). De manera similar, los neutrófilos absolutos mostraron incremento en los grupos de infección

y sepsis ($p=0.005$), mientras que los linfocitos absolutos se encontraron disminuidos en el grupo de sepsis ($p<0.001$). El conteo plaquetario también presentó diferencias significativas ($p<0.001$), con valores más bajos en el grupo control y más elevados en el grupo de infección. En contraste, los monocitos absolutos y la hemoglobina no mostraron diferencias relevantes entre grupos ($p=0.222$ y $p=0.264$, respectivamente). (Tabla 4)

La proteína C reactiva (PCR) se encontró significativamente elevada en los grupos de infección y sepsis respecto al control ($p<0.001$), con medias superiores a 87 mg/L en infección y 93 mg/L en sepsis, frente a 24 mg/L en controles. Los índices derivados de la biometría hemática mostraron diferencias consistentes: el NLR fue mayor en sepsis (mediana 7.4, $p<0.001$), al igual que el PLR (mediana 220.5, $p<0.001$) y el MLR (mediana 0.7, $p=0.003$). En cambio, el NMR no mostró diferencias significativas entre grupos ($p=0.337$). (Tabla 4)

Finalmente, el análisis del puntaje SOFA evidenció mayor disfunción orgánica en el grupo de sepsis. El SOFA total fue significativamente más alto en sepsis y controles respecto al grupo de infección ($p<0.001$). En el desglose por sistemas, se observaron diferencias en los componentes de coagulación ($p=0.001$), hígado ($p=0.014$), cardiovascular ($p<0.001$), neurológico ($p<0.001$) y renal ($p<0.001$), confirmando mayor compromiso orgánico en los pacientes con sepsis. El análisis de los componentes del SOFA se expresaron en media y desviación estándar por conveniencia. (Tabla 4)

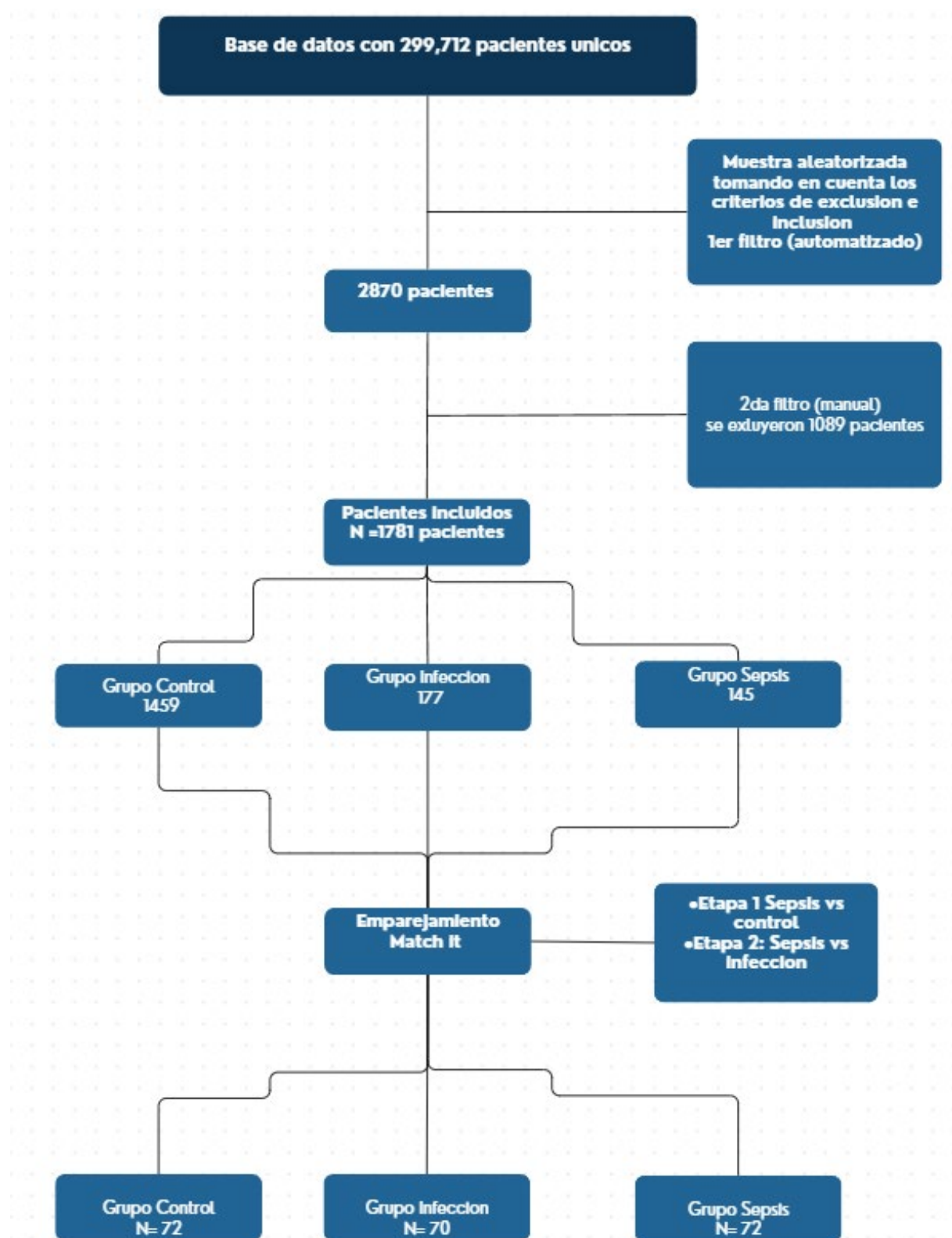


Figura 1: Reclutamiento de muestra

Tabla 4: Características Clínicas de los grupos de interés

Characteristic	Total (N = 214) ¹	Control N = 72 ¹	Infeccion N = 70 ¹	Sepsis N = 72 ¹	p-value ²
Edad (años)	61.0 (49.0 - 74.0)	62.0 (51.0 - 77.0)	61.0 (48.0 - 72.0)	61.5 (45.5 - 75.5)	0.743
Sexo Femenino					0.891
No	145 (68%)	49 (68%)	46 (66%)	50 (69%)	
Sí	69 (32%)	23 (32%)	24 (34%)	22 (31%)	
Raza / Etnia					0.150
Caucasica	159 (74%)	52 (72%)	53 (76%)	54 (75%)	
Negra	30 (14%)	12 (17%)	8 (11%)	10 (14%)	
Hispanica	11 (5.1%)	3 (4.2%)	7 (10%)	1 (1.4%)	
Asiatica	5 (2.3%)	1 (1.4%)	2 (2.9%)	2 (2.8%)	
Otras	9 (4.2%)	4 (5.6%)	0 (0%)	5 (6.9%)	
Leucocitos	9.5 (6.4 - 12.9)	7.8 (5.8 - 10.9)	10.5 (7.3 - 15.8)	9.9 (5.7 - 14.5)	0.006
Neutrófilos Abs.	6.9 (4.2 - 10.7)	5.1 (3.8 - 8.2)	7.8 (5.1 - 12.4)	7.2 (4.4 - 11.9)	0.005
Linfocitos Abs.	1.2 (0.8 - 1.6)	1.3 (0.9 - 1.8)	1.3 (0.9 - 1.9)	0.9 (0.6 - 1.3)	<0.001
Monocitos Abs.	0.6 (0.4 - 0.9)	0.6 (0.4 - 0.8)	0.7 (0.6 - 0.9)	0.6 (0.4 - 1.1)	0.222
Plaquetas	217.5 (150.0 - 286.0)	186.0 (131.0 - 267.5)	246.0 (198.0 - 316.0)	206.0 (140.5 - 276.0)	<0.001
Hemoglobina	11.3 (9.6 - 12.9)	10.6 (9.2 - 13.1)	11.7 (9.8 - 13.0)	11.6 (9.8 - 12.6)	0.264
PCR (mg/L)	76.1 (16.5 - 138.4)	24.3 (4.3 - 92.3)	87.4 (38.5 - 174.0)	93.9 (44.2 - 154.7)	<0.001
RDW (%)	14.1 (13.0 - 15.7)	14.3 (13.3 - 16.0)	13.8 (12.9 - 15.0)	13.9 (12.9 - 15.8)	0.275
NLR	5.4 (3.3 - 9.7)	4.2 (2.6 - 6.4)	5.4 (3.6 - 11.6)	7.4 (4.2 - 13.8)	<0.001
PLR	175.5 (115.7 - 289.2)	145.4 (99.7 - 213.6)	189.1 (130.3 - 294.5)	220.5 (134.1 - 356.5)	<0.001
MLR	0.5 (0.3 - 0.8)	0.5 (0.3 - 0.6)	0.5 (0.3 - 0.8)	0.7 (0.4 - 1.1)	0.003
NMR	9.7 (6.9 - 16.1)	9.1 (7.0 - 12.0)	10.5 (7.4 - 17.3)	10.3 (5.8 - 18.3)	0.337
SOFA Score Total (Mediana, IQR)	2.0 (1.0 - 3.0)	2.0 (2.0 - 3.0)	1.0 (0.0 - 1.0)	2.0 (2.0 - 3.0)	<0.001
SOFA Respiratorio (Media ± DE)	0.08 (0.46)	0.08 (0.50)	0.00 (0.00)	0.17 (0.61)	0.031
SOFA Coagulación (Media ± DE)	0.38 (0.67)	0.50 (0.75)	0.13 (0.34)	0.50 (0.75)	0.001
SOFA Hígado (Media ± DE)	0.15 (0.43)	0.21 (0.50)	0.03 (0.17)	0.21 (0.50)	0.014
SOFA Cardiovascular (Media ± DE)	0.44 (0.80)	0.35 (0.63)	0.19 (0.39)	0.79 (1.07)	<0.001
SOFA Neurológico (Media ± DE)	0.11 (0.44)	0.10 (0.59)	0.01 (0.12)	0.21 (0.44)	<0.001
SOFA Renal (Media ± DE)	0.91 (1.12)	1.50 (1.19)	0.24 (0.43)	0.96 (1.18)	<0.001

¹ Median (Q1 - Q3); n (%); Mean (SD)

² Kruskal-Wallis rank sum test; Pearson's Chi-squared test; Fisher's exact test

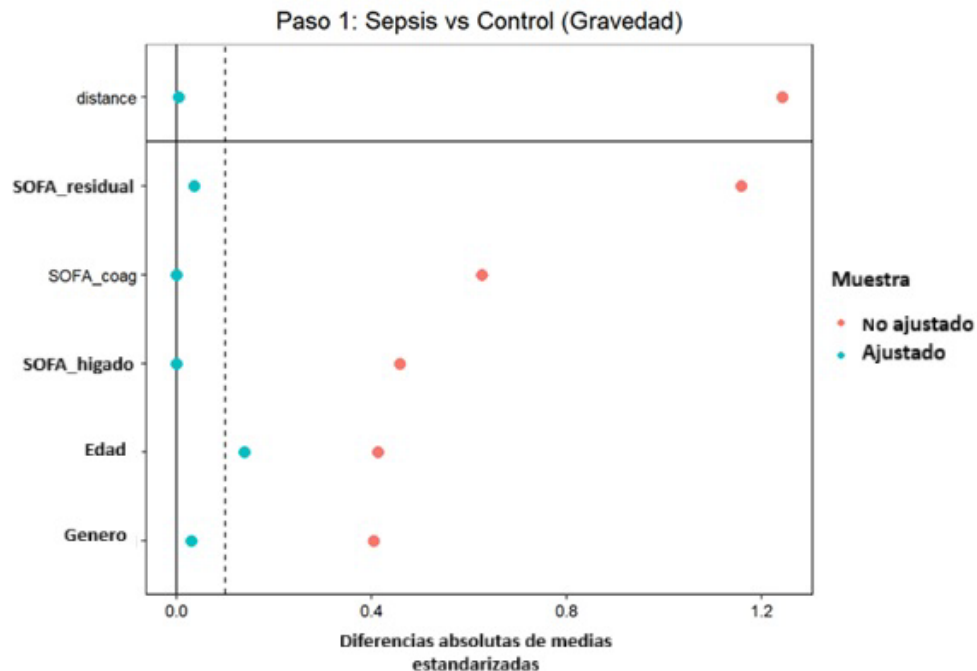


Figura 2: Emparejamiento Sepsis vs Control

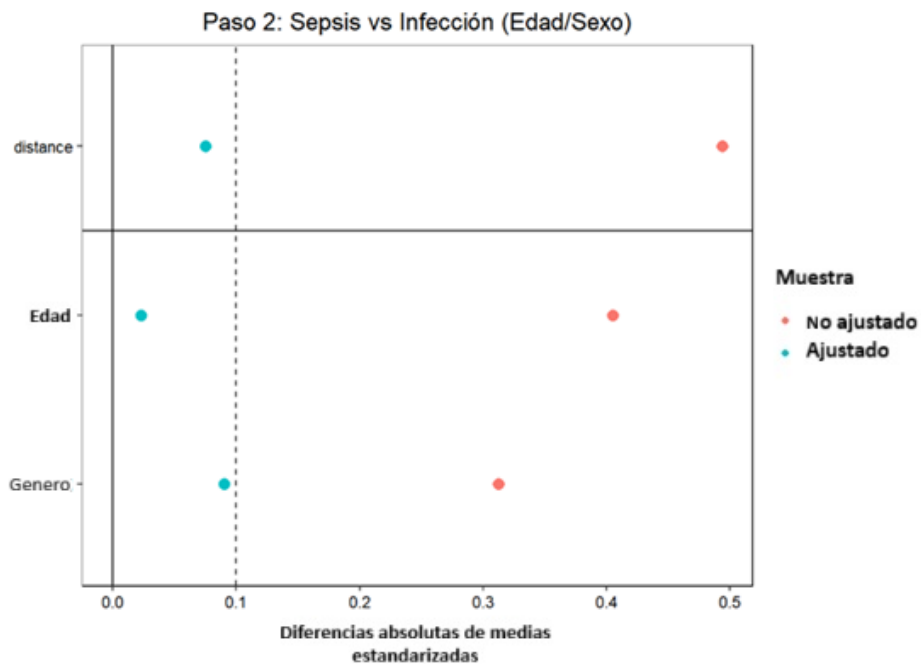


Figura 3: Emparejamiento Sepsis vs Infeccion

Se calcularon las curvas ROC para los biomarcadores derivados de la biometría hemática (NLR, PLR, MLR, NMR), así como para parámetros convencionales (PCR, leucocitos totales y neutrófilos absolutos), con el fin de evaluar su

capacidad diagnóstica para diferenciar pacientes con sepsis frente a infección y frente a controles. Se determinaron las áreas bajo la curva (AUC), sensibilidad (S), especificidad (E) y el valor de p para cada comparación. Para la H_0 $AUC < 0.73$, ningún biomarcador resultó estadísticamente significativo ($p > 0.48$), es decir. Por lo tanto, en el resto del texto nos referiremos al valor de p para la H_0 $AUC = 0.5$.

En la comparación entre sepsis vs controles: El NLR alcanzó un AUC de 0.692 ($p = 0.001$), con sensibilidad de 69% y especificidad de 68%. El PLR mostró un AUC de 0.690 ($p = 0.001$), sensibilidad de 49% y especificidad de 83%. El MLR también fue significativo, con AUC de 0.660 ($p = 0.001$), sensibilidad de 53% y especificidad de 82%. NMR no alcanzó significancia (AUC 0.552, $p = 0.292$). La PCR presentó con AUC de 0.731 ($p = 0.001$), sensibilidad de 88% y especificidad de 54%. Los neutrófilos absolutos mostraron AUC de 0.610 ($p = 0.022$), con sensibilidad de 68% y especificidad de 60%, mientras que los leucocitos totales tuvieron un AUC de 0.589 ($p = 0.067$), sin alcanzar significancia estadística (figura 4)

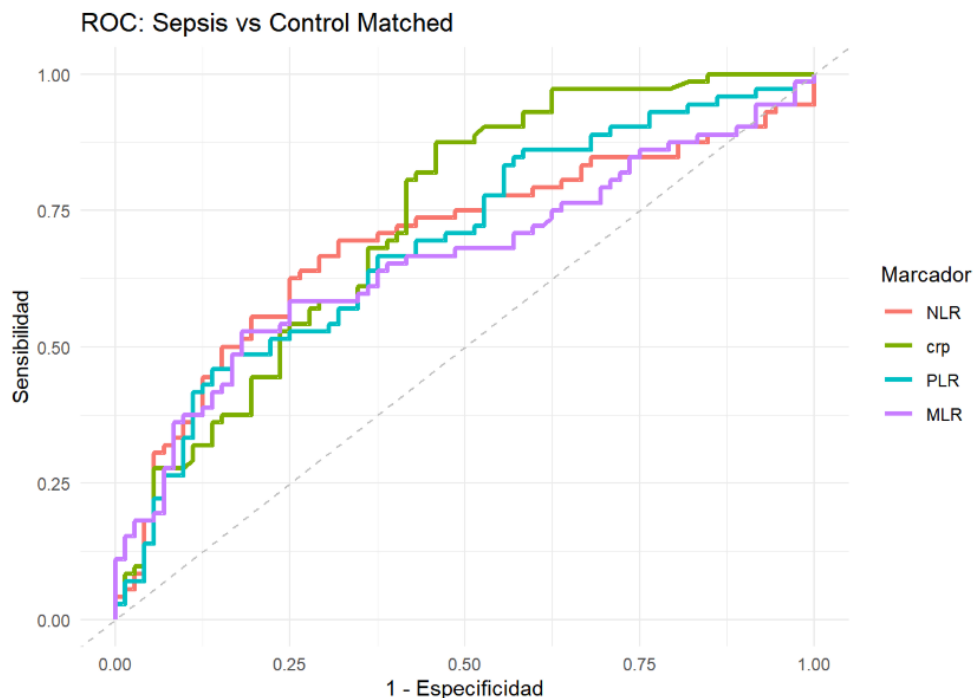


Figura 4: Curva ROC Sepsis vs Control

En la comparación entre sepsis vs infección: El NLR mostró un AUC de 0.584 ($p=0.085$), con sensibilidad de 62% y especificidad de 61%, MLR presentó un AUC de 0.578 ($p=0.107$), con sensibilidad baja (32%) pero especificidad elevada (86%). El PLR y el NMR tuvieron desempeños discretos, con AUC de 0.549 y 0.510 respectivamente, sin llegar a ser significativas. La PCR, considerada biomarcador de referencia, mostró un AUC de 0.509 ($p=0.861$), con alta sensibilidad (88%) pero baja especificidad (24%). Los neutrófilos absolutos y el conteo leucocitario total tampoco alcanzaron significancia, con AUC de 0.536 y 0.553 respectivamente (Figura 5).

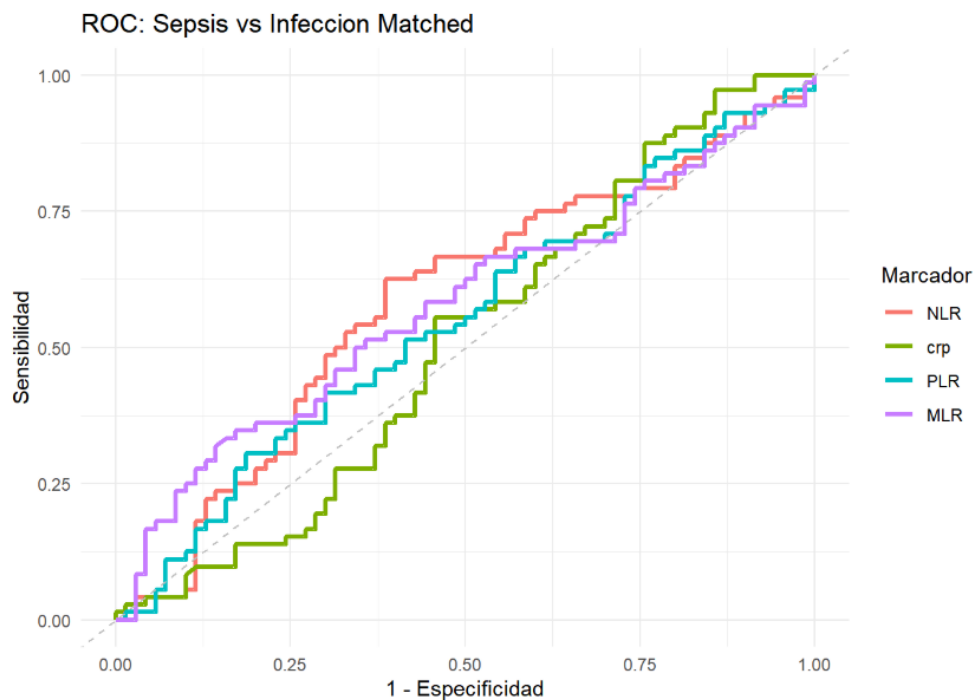


Figura 5: Curva Roc Sepsis vs Infeccion

Tabla 5: Desempeño diagnóstico de biomarcadores significativos y no significativos.

Comparativa	Marcador	AUC	IC95%	H ₀ AUC=0.5	H ₀ AUC=0.73	PC	Se, Sp
Control vs. Sepsis	PCR	0.73	0.65 - 0.81	<0.001	0.488	30.6	88%, 54%
	NLR	0.69	0.60-0.78	<0.005	0.8	5.02	69%, 69%
	MLR	0.66	0.56-0.75	<0.001	0.93	0.66	53%, 82%
	NMR	0.51	0.41-0.60	0.846	>0.99	NA	NA
	PLR	0.69	0.60-0.77	<0.001	0.82	224	49%, 83%
	WBC	0.58	0.49-0.68	0.067	0.998	NA	NA
Infección vs. Sepsis	PCR	0.51	0.41-0.61	0.86	>0.99	NA	NA
	NLR	0.58	0.49-0.68	0.09	0.99	NA	NA
	MLR	0.57	0.48-0.67	0.1	0.93	NA	NA
	NMR	0.51	0.41-0.60	0.84	>0.99	NA	NA
	PLR	0.54	0.45-0.64	0.31	>0.99	NA	NA
	WBC	0.55	0.45-0.64	0.27	>0.99	NA	NA

H₀ AUC = 0.5 se refiere a AUC mayor a 0.5 (azar); H₀ AUC= 0.73 se refiere al AUC mayor a 0.73 (superior a PCR); no se reportó puntos de corte ni sensibilidad y especificidad de los biomarcadores no significativos para ambas hipótesis.

Discusión

En la comparación entre pacientes con sepsis y controles, varios biomarcadores derivados de la biometría hemática demostraron utilidad diagnóstica significativa comparándola con el azar de AUC = 5. El NLR confirmó su capacidad discriminativa (*Westerdijk, 2019*), aunque sin alcanzar el rendimiento de la PCR. (*Tan M, 2019*) Su principal ventaja radica en la accesibilidad y bajo costo, lo que lo convierte en una herramienta práctica en contextos clínicos donde la PCR no está disponible. El PLR mostró un desempeño similar, con mayor especificidad, lo que sugiere utilidad como marcador confirmatorio y potencial para anticipar la necesidad de cuidados más intensivos en pacientes con resultados positivos. En contraste, el NMR no alcanzó significancia estadística y su desempeño se aproximó al azar, descartando su utilidad diagnóstica en este contexto y discrepando de los resultados de (*Varma y cols, 2025*) quienes obtuvieron sensibilidades y especificidades significativas superiores incluso a la procalcitonina. La PCR obtuvo el mejor rendimiento global, con mayor sensibilidad que especificidad, y un AUC superior y comparable a lo reportado

previamente en la literatura (*Tan M, 2019*), lo que respalda la validez de la agrupación y emparejamiento realizada y agrega valor al uso de la base de datos MIMIC-IV. Los neutrófilos absolutos y el conteo leucocitario total tampoco alcanzaron significancia estadística con el punto de corte de 9,450 leucocitos/ μ L. Sin embargo, al elevar el umbral a 12,000 leucocitos/ μ L (criterio previamente utilizado en las definiciones de sepsis basadas en SIRS) la especificidad aumentó a 75–80%, aunque la sensibilidad disminuyó a 35–40%. Este hallazgo refleja el cambio conceptual introducido por la definición Sepsis-3, que ya no considera la leucocitosis $>12,000$ como criterio diagnóstico (*Singer y cols., 2016*). Además, el desempeño observado para leucocitos fue comparable con lo reportado en la literatura (*Rees y cols., 2023*), lo que refuerza la reproducibilidad de los resultados obtenidos.

En la comparación entre sepsis e infección, ningún biomarcador alcanzó significancia estadística. El NLR mostró un rendimiento con AUC de 0.51, sin lograr significancia, a diferencia de su utilidad demostrada en la comparación con controles. El MLR tampoco fue significativo, aunque presentó alta especificidad, lo que limita su utilidad como marcador confirmatorio. Tanto el PLR como el NMR mostraron desempeños muy discretos, sin relevancia clínica. La PCR, aunque con alta sensibilidad, presentó muy baja especificidad, lo que podría sugerir utilidad para descartar la enfermedad; sin embargo, esta ventaja es irrelevante en la práctica clínica, ya que la sospecha de sepsis nunca debe descartarse únicamente con base en biomarcadores y el tratamiento antibiótico no puede ser suspendido en ausencia de confirmación diagnóstica.

Respecto al uso de la base de datos MIMIC-IV, este estudio confirma su valor como herramienta poderosa para integrar datos clínicos de miles de pacientes de manera accesible y reproducible. Los resultados obtenidos respaldan la consistencia de los parámetros hematológicos en comparación con estudios previos que no utilizan este tipo de bases de datos. No obstante, deben considerarse limitaciones inherentes: algunos parámetros relevantes (ej. volumen plaquetario medio, procalcitonina) no están disponibles, y ciertos registros pueden contener errores de documentación, como diagnósticos CIE-10 de

infección que posteriormente fueron descartados en las notas clínicas. Estos errores, aunque presentes, pueden ser corregidos mediante revisión manual, lo que asegura la validez del análisis realizado.

Finalmente, es importante subrayar que, aunque algunos de estos biomarcadores demostraron significancia estadística y potencial utilidad clínica en el contexto de pacientes con sospecha de sepsis, el manejo terapéutico difícilmente se modifica en función de sus resultados. La prioridad en el servicio de emergencias seguirá siendo iniciar tratamiento antibiótico empírico de manera temprana ante cualquier sospecha de sepsis, dado el impacto que el retraso en la terapia tiene sobre la mortalidad. En este sentido, los biomarcadores evaluados deben considerarse herramientas complementarias para apoyar la toma de decisiones, pero nunca sustitutos del juicio clínico ni de las guías terapéuticas actuales.

Limitaciones

Este estudio presenta varias limitaciones que deben ser consideradas al interpretar los resultados. La principal limitación fue la incapacidad para poder evaluar la severidad en este caso, al considerar realizar el paso de emparejamiento la severidad se emparejó entre los grupos para que el desempeño diagnóstico fuera más veraz y establecer la utilidad clínica más objetivamente, por lo que la severidad se dejó implícita, siendo los del grupo sepsis obviamente más severos que los del grupo infección por SOFA.

También la naturaleza retrospectiva del diseño implica restricciones inherentes, ya que la información se obtuvo de registros previamente almacenados y no de un seguimiento prospectivo, lo que limita la capacidad de controlar de manera uniforme las variables clínicas y los criterios diagnósticos.

En segundo lugar, la base de datos MIMIC-IV, aunque constituye una herramienta poderosa y ampliamente utilizada en investigación clínica, presenta limitaciones relevantes. Algunos parámetros de interés, como la procalcitonina, la velocidad de sedimentación globular y el volumen plaquetario medio, no se encuentran disponibles en los registros, lo que impidió realizar comparaciones

con biomarcadores considerados de referencia en sepsis. Asimismo, se identificaron inconsistencias en los diagnósticos codificados mediante CIE-10 y en los puntajes de SOFA registrados, los cuales en múltiples casos no coincidían con la información contenida en las notas clínicas. Esto obligó a realizar una revisión manual de las notas clínicas para garantizar la validez de los datos, lo que refleja la necesidad de cautela al utilizar bases de datos electrónicas en investigación clínica.

Otra limitación fue el tamaño de la muestra, esto por que no se alcanzó la cifra previamente calculada con la herramienta EasyROC que recomendaba de 130 pacientes por grupo. Sin embargo, este aspecto también puede considerarse una fortaleza metodológica, dado que la reducción de la muestra se debió al proceso de emparejamiento de grupos, lo que permitió obtener poblaciones más homogéneas en cuanto a gravedad y características demográficas. Aunque cabe destacar que previo al emparejamiento el tamaño de muestra si los cumplió (con 145 sepsis, 177 infección y 1459 controles) (Figura 1). El emparejamiento entre grupo control exacta en componente hepático y coagulación de SOFA, permite controlar mejor el desempeño de marcadores como PLR y PCR. Este enfoque mejora la comparabilidad entre pacientes y simula un contexto clínico real, en el cual la diferenciación entre infección y sepsis puede ser difícil y requiere del apoyo de biomarcadores complementarios.

Finalmente, debe señalarse que la ausencia de disponibilidad de biomarcador de referencia como la procalcitonina en la base de datos limita la posibilidad de establecer comparaciones directas con pruebas de mayor aceptación clínica. Esto subraya la necesidad de estudios prospectivos que incluyan parámetros de referencia para validar la utilidad de los índices hematológicos en la práctica clínica. Otros autores que utilizaron esta base de datos presentaron esta misma limitación. (*Gottlieb y cols, 2022*).

Conclusiones

Los parámetros derivados de la biometría hemática, en particular el NLR y el PLR, mostraron un rendimiento diagnóstico significativo para diferenciar pacientes con sepsis de controles, con valores de AUC comparables al de la PCR. Sin embargo, ninguno de los biomarcadores alcanzó significancia estadística al comparar sepsis con infección, lo que confirma la dificultad de distinguir procesos infecciosos complicados de aquellos no complicados únicamente mediante índices hematológicos. La PCR mantuvo el mejor desempeño global, consistente con lo reportado en la literatura, mientras que los leucocitos y neutrófilos absolutos mostraron utilidad limitada. Estos hallazgos respaldan la hipótesis de que los índices hematológicos pueden ser considerados biomarcadores complementarios, accesibles y de bajo costo, aunque su aplicación clínica debe integrarse siempre con criterios clínicos y escalas de disfunción orgánica.

Referencias

1. Abi Gerges CS, Rowan CM, Pike F, Cater DT. Shock. 2025;00024382-990000000-00741. doi:10.1097/SHK.0000000000002681.
2. Basilio-Gálvez E, Madera-Sandoval RL, et al. Early increased monocyte-to-lymphocyte ratio as a potential biomarker of bacterial sepsis in patients with severe COVID-19. J Leukoc Biol. 2025;117(6):qiaf064. doi:10.1093/jleuko/qiaf064.
3. Bone RC, Balk RA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest. 1992;101(6):1644–1655. doi:10.1378/chest.101.6.1644.
4. Chen J, Yasrebinia S, Ghaedi A, Khanzadeh M, Quintin S, Dagra A, et al. Meta-analysis of the role of neutrophil to lymphocyte ratio in neonatal sepsis. BMC Infect Dis. 2023;23(1):837. doi:10.1186/s12879-023-08800-0.
5. Chung H, Lee JH, Jo YH, Hwang JE, Kim J. Circulating monocyte counts and its impact on outcomes in patients with severe sepsis including septic shock. Shock. 2019;51(4):423–429. doi:10.1097/SHK.0000000000001193.
6. De La Cruz LM. Principales causas de muerte de la población en México 2020. Gobierno de México. 2020. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/792302/CM2020_ADULTOS_30_59_ANIOS_OK.pdf
7. Gottlieb ER, Ziegler J, Morley K, Rush B, Celi LA. Assessment of Racial and Ethnic Differences in Oxygen Supplementation Among Patients in the Intensive Care Unit. JAMA Intern Med. 2022;182(8):849–858. doi:10.1001/jamainternmed.2022.2587
8. Johnson A, Bulgarelli L, Pollard T, Gow B, Moody B, Horng S, et al. MIMIC-IV (version 3.1). PhysioNet. 2024. doi:10.13026/kpb9-mt58.
9. Kaushik R, Gupta M, et al. Diagnostic and prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in early and late phase of sepsis. Indian J Crit Care Med. 2018;22(9):660–663. doi:10.4103/ijccm.IJCCM_59_18.
10. Keohane EM, Otto CN, Walenga JM. Rodak's Hematology: Clinical Principles and Applications. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2019.
11. Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score—development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. Crit Care. 2019;23(1):374. doi:10.1186/s13054-019-2663-7.
12. Liu Y, Qiao Q, Li C, Xing F, Yang Q. Quantitative assessment of significant hematological parameters deviation from healthy state for sepsis clinical monitoring. J Vis Exp. 2025;(221):e68840. doi:10.3791/68840.

13. Meyer NJ, Prescott HC. Sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2024;391(22):2133–2146. doi:10.1056/NEJMra2403213.
14. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll KC, Chapin KC, Gonzalez MD, et al. Guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2024 update by the IDSA and ASM. *Clin Infect Dis*. 2024;ciae104.
15. O’Grady NP, Alexander E, Alhazzani W, et al. *Critical Care Medicine*. 2023;51(11):1570–1586. doi:10.1097/CCM.0000000000006022.
16. Orak M, Karakoç Y, Ustundag M, Yildirim Y, Celen MK, Güloğlu C. An investigation of the effects of mean platelet volume, platelet distribution width, platelet/lymphocyte ratio, and platelet counts on mortality in sepsis patients in the emergency department. *Niger J Clin Pract*. 2018;21(5):667–671. doi:10.4103/njcp.njcp_44_17.
17. Plebani M. Why C-reactive protein is one of the most requested tests in clinical laboratories? *Clin Chem Lab Med*. 2023;61(9):1540–1545. doi:10.1515/cclm-2023-0086.
18. Póvoa P, Almeida E, Moreira P, et al. C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med*. 1998;24:1052–1056. doi:10.1007/s001340050715.
19. Rees CA, Lim J, Westbrook AL, El Helou R, Schmid A, Rubin-Smith J, et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic value of four biomarkers in detecting neonatal sepsis in low- and middle-income countries. *BMJ Paediatr Open*. 2023;7:e001627. doi:10.1136/bmjpo-2022-001627.
20. Rubio I, Osuchowski MF, Shankar-Hari M, Skirecki T, Winkler MS, Lachmann G, et al. Current gaps in sepsis immunology: new opportunities for translational research. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(12):e422–e436. doi:10.1016/S1473-3099(19)30567-5.
21. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–810. doi:10.1001/jama.2016.0287.
22. Singh D, Kumar V, Qiu RG. Patients’ disease risk predictive modeling using MIMIC data. *Procedia Comput Sci*. 2020;168:112–117. doi:10.1016/j.procs.2020.02.271.
23. Straif-Bourgeois S, Ratard R, Kretzschmar M. Infectious disease epidemiology. In: *Handbook of Epidemiology*. 2014:2041–2119. doi:10.1007/978-0-387-09834-0_34.
24. Tan M, Lu Y, Jiang H, Zhang L. The diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Cell Biochem*. 2019 Apr;120(4):5852–9. doi:10.1002/jcb.27870. Epub 2018 Nov 11. PMID:30417415.
25. Varma DPT, Raj DR, Rahman DAK. Diagnostic accuracy of neutrophil-to-monocyte ratio versus procalcitonin in predicting sepsis. *TPM*. 2025;32(S3):2096–2099. Disponible en: <https://tpmap.org/submission/index.php/tpm/article/view/1175>

26. Vélez-Páez JL, Legua P, Vélez-Páez P, Irigoyen E, Andrade H, Jara A, et al. Mean platelet volume and mean platelet volume to platelet count ratio as predictors of severity and mortality in sepsis. *PLoS One*. 2022;17(1):e0262356. doi:10.1371/journal.pone.0262356.
27. Wang G, Mivefroshan A, Yaghoobpoor S, Khanzadeh S, Siri G, Rahmani F, et al. Prognostic value of platelet-to-lymphocyte ratio in sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2022;9056363:11 pages. doi:10.1155/2022/9056363.
28. Wang S, Teng H, Han H, et al. The relationship between albumin corrected anion gap levels and mortality in patients with asthma in the ICU. *Sci Rep*. 2023;13:16903. doi:10.1038/s41598-023-44182-8.
29. Westerdijk K, Simons KS, Zegers M, et al. *PLoS One*. 2019;14(2):e0212861. doi:10.1371/journal.pone.0212861.
30. WHO. Diarrhoeal disease. World Health Organization. 2024. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>
31. WHO. Sepsis. World Health Organization. 2024. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sepsis>
32. Xia X, Wang Y, Xie M, Qiu S, Zhou J. Elevated neutrophil-to-monocyte ratio as a prognostic marker for poor outcomes in neonatal sepsis. *Heliyon*. 2022;8(10):e11181. doi:10.1016/j.heliyon.2022.e11181.