

## ARTÍCULO ORIGINAL

# Evaluación de los granulocitos inmaduros en el contexto del paciente séptico

Sierra Finoia, Fermín<sup>1\*</sup>; Oliva, Melina Soledad<sup>1</sup>; Marinovich, Joel Cristian Alejandro<sup>1</sup>; Schenkel, Verónica Vanesa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio Central, Hospital Municipal de Agudos "Dr. Leónidas Lucero". Bahía Blanca, Buenos Aires, Argentina.

Contacto: Sierra Finoia, Fermín, Laboratorio Central, Hospital Municipal de Agudos "Dr. Leónidas Lucero", Estomba 968, Bahía Blanca, Buenos Aires; ferminsierra22@gmail.com.

## Resumen

Introducción: la sepsis constituye la principal causa de muerte en pacientes críticamente enfermos y por eso, son cruciales un diagnóstico y un tratamiento precoz. Numerosos estudios muestran el significado clínico del recuento de granulocitos inmaduros y presentan resultados prometedores en la detección de sepsis. Objetivo: evaluar la utilidad clínica y diagnóstica de los granulocitos inmaduros en pacientes con diagnóstico presuntivo de sepsis. Materiales y métodos: se realizó un estudio observacional, de corte transversal y retrospectivo en pacientes que concurren al servicio de emergencias con solicitud de hemocultivos. Se recolectaron datos del recuento absoluto de neutrófilos y de granulocitos inmaduros, porcentaje de granulocitos inmaduros y se calculó la relación entre el recuento absoluto de granulocitos inmaduros y el de neutrófilos. Se evaluaron sus historias clínicas para corroborar el diagnóstico de sepsis, según criterios *Sequential Organ Failure Assessment*. Se obtuvieron las curvas *Receiver Operating Characteristic* y se calculó el valor predictivo negativo y positivo, sensibilidad y especificidad para cada parámetro. Resultados: se analizaron 350 historias clínicas. Para los parámetros porcentaje de granulocitos inmaduros, recuento absoluto de granulocitos inmaduros y la relación entre el recuento absoluto de granulocitos inmaduros y el de neutrófilos, se obtuvo un área bajo la curva de 0,76, 0,77 y 0,74 y un valor predictivo negativo de 92 %, 93 % y 92 % respectivamente. Conclusiones: los parámetros estudiados no presentaron diferencias significativas en su performance diagnóstica. Se obtuvo un valor predictivo negativo elevado, el cual permite descartar a aquellos pacientes con sospecha de sepsis que presenten valores de granulocitos inmaduros por debajo de los puntos de corte.

**Palabras clave:** sepsis, granulocitos inmaduros, biomarcador.

## Abstract

Introduction. Sepsis is one of the most common causes of in-hospital mortality, especially if not recognized early and/or treated promptly. Several studies have determined the effectiveness of immature granulocyte (IG) measurement as a predictor of infection, showing promising results in the detection of sepsis. Objective. To evaluate the clinical and diagnostic utility of IG count as a biomarker in patients suspected of having infection or sepsis. Materials and methods. A retrospective, observational and cross-sectional study was directed at patients who attended the emergency department of the Hospital Municipal de Agudos "Dr. Leónidas Lucero", Bahía Blanca, Argentina, asking for a blood culture test. At the time of enrollment, neutrophil count, IG count and IG percent were measured, and the relationship between absolute IG and neutrophil counts determined. Medical records were reviewed to determine the diagnosis of sepsis according to the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) criteria. Receiver Operating Characteristic (ROC) curves were used to compare the diagnostic value (positive and negative), and the sensitivity and the specificity for each parameter. Results. 350 medical records were examined. Regarding the parameters corresponding to IG%, IG-Abs and the relationship between absolute IG and neutrophil counts, the results showed an area under the ROC curve of 0.76, 0.77 and 0.74, and a negative predictive value of 92%, 93% and 92% respectively. Conclusions. The parameters studied showed no significant differences. However, a high negative predictive value was obtained, which allows concluding that patients with suspicions of sepsis presenting levels of IG below the cut-off may be classified as not having sepsis.

**Key words:** sepsis, immature granulocytes, biomarker.

## Introducción

La sepsis es considerada como la respuesta sistémica frente a la infección y constituye la principal causa de muerte en los pacientes críticamente enfermos, lo cual representa un gran reto para su diagnóstico y manejo, con estancias hospitalarias prolongadas y elevados costos de atención [1-4].

Según las Definiciones del Tercer Consenso Internacional para Sepsis y Shock Séptico [Sepsis-3], se define sepsis como “una disfunción orgánica, que amenaza la vida, originada por una respuesta desregulada del huésped frente a una infección.” El grupo de trabajo propone la puntuación SOFA [sigla en inglés de *Sequential Organ Failure Assessment*], que incluye una serie de criterios clínicos y de laboratorio. Éstos permiten evaluar distintas disfunciones orgánicas, a saber: respiratoria (PAFI), hematológica (plaquetas), hepática (bilirrubina), cardiovascular (PAM), neurológica (escala de Glasgow) y renal (creatinina y gasto urinario). De este modo, se considera un valor del score mayor o igual a dos puntos como indicativo de sepsis [2].

Es crucial un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado, para reducir de esta manera, la morbimortalidad que existe en estos pacientes [3]. No obstante, puede ser difícil distinguir la sepsis de otros estados no infecciosos, como los de pacientes con signos clínicos de inflamación aguda y resultados microbiológicos negativos [5].

Si bien el hemocultivo es sumamente necesario en el diagnóstico de sepsis, su principal desventaja es el período de incubación relativamente largo y la alta probabilidad de resultados de falsos negativos, que pueden deberse a condiciones de cultivo inapropiadas para microorganismos exigentes, una cantidad insuficiente de sangre y la presencia de antibióticos u otros factores inhibidores en la muestra [1-7]. Es por esto que es imprescindible contar con biomarcadores sensibles y específicos, para poder predecir estados de infección y sepsis.

Existen múltiples marcadores de inflamación que pueden sugerir un cuadro séptico como causa del estado de shock en un paciente. Entre ellos, podemos nombrar la proteína C reactiva (PCR), la procalcitonina (PCT) y la presepsina, que pueden identificar a pacientes críticamente enfermos, sin

embargo, éstos no diferencian un estado inflamatorio de procesos infecciosos en los cuales, sin duda, será necesario el empleo de una terapia antimicrobiana [3, 8-10]. La medición de otros marcadores bioquímicos más sofisticados, como son el factor de necrosis tumoral (FNT), interleucinas IL-1, IL-6, IL-8, tampoco son específicos y son bastante más costosos [4, 5].

Se han realizado estudios que muestran el significado clínico del recuento de granulocitos inmaduros (GI) como un nuevo marcador de la inflamación aguda [11]. Éstos incluyen: metamielocitos, mielocitos y promielocitos, sin tener en cuenta los neutrófilos en banda. La presencia de GI en una muestra de sangre periférica indica producción aumentada de células mieloides, que pueden ser el resultado de infección (especialmente de origen bacteriano) o enfermedad inflamatoria severa [1, 4].

Las mejoras técnicas aumentaron la capacidad de los autoanalizadores hematológicos para diferenciar con precisión neutrófilos segmentados y en banda de metamielocitos, mielocitos y promielocitos. Los equipos hacen esta distinción sobre la base de una diferencia bioquímica, en lugar de hacerla sobre características morfológicas [1]. Los GI tienen niveles más altos de ARN que los neutrófilos maduros, detectados a partir de su afinidad por un fluorocromóforo llamado polimetina [4]. Estudios preliminares han demostrado resultados prometedores en el uso del conteo de GI para la detección de sepsis e infección [1, 5, 7]. Adicionalmente, otros autores han definido la relación entre el recuento absoluto de granulocitos inmaduros y el recuento absoluto de neutrófilos como *índice IT*, el cual, al tener en cuenta el recuento de neutrófilos, se elevaría aún más en pacientes neutropénicos [7]. Kim et al. [12] reportaron una sensibilidad del 77 % y especificidad de 96 % con un punto de corte del porcentaje de GI (GI%) de 7,8 % como predictor de mortalidad en pacientes sépticos. En un trabajo similar al presentado, Buoro et al. [13] obtuvieron un punto de corte de 10 % para GI% con una sensibilidad de 72 % y especificidad de 75 % como diagnóstico de sepsis. Mientras que Park et al. [14] sugirieron que GI% es mejor marcador, para diferenciar entre presencia o ausencia de sepsis, que el recuento total

**Tabla I:** Desempeño diagnóstico de GI%, GI-Abs e IT.

Parámetro	ABC (IC 95%)	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
GI%	0,76 (0,68 – 0,84)	68 %	80 %	42 %	92 %
GI-Abs	0,77 (0,69 – 0,84)	74 %	69 %	33 %	93 %
IT	0,74 (0,66 – 0,82)	72 %	71 %	34 %	92 %

► GI%, recuento porcentual de granulocitos inmaduros; GI-Abs, recuento absoluto de granulocitos inmaduros; IT, índice IT o a relación entre granulocitos inmaduros absolutos y neutrófilos totales; ABC, área bajo la curva; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; IC, intervalo de confianza.

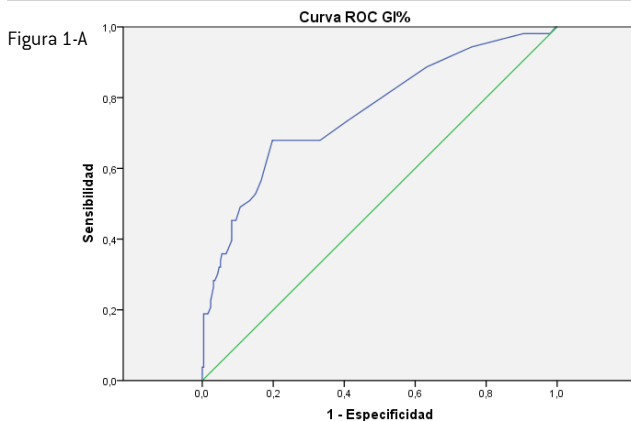
**Figura 1:** Curva ROC y coordenadas para el parámetro GI%.

Figura 1-B

GI %			
Positivo si es mayor o igual que	Sensibilidad	1 - Especificidad	Índice de Youden
0,65	0,736	0,411	0,325
0,75	0,679	0,332	0,347
0,85	0,679	0,257	0,422
0,95	0,679	0,198	0,482
1,05	0,566	0,166	0,4
1,15	0,528	0,15	0,378
1,25	0,509	0,134	0,375

► Figura 1-A, curva ROC para el parámetro GI%; figura 1-B, se muestran las respectivas coordenadas resaltándose el punto de corte con mejor desempeño diagnóstico; GI%, recuento porcentual de granulocitos inmaduros.

de glóbulos blancos o la proteína C Reactiva.

Por lo tanto, es de sumo interés evaluar la utilidad clínica y diagnóstica de los GI en pacientes con diagnóstico presuntivo de sepsis.

El objetivo primario del estudio fue evaluar el desempeño diagnóstico de los granulocitos inmaduros, en sangre periférica de pacientes en proceso séptico, que ingresaron en la guardia del Hospital Municipal de Agudos “Dr. Leónidas Lucero” (HMALL) de Bahía Blanca, desde octubre de 2017 a agosto de 2018. El objetivo secundario fue describir los gérmenes más frecuentemente aislados en pacientes sépticos.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional, de corte transversal y retrospectivo en pacientes que concurren al Servicio de Emergencias con solicitud de hemocultivos, desde octubre de 2017 a agosto de 2018.

Se incluyeron aquellos pacientes atendidos en la guardia, sin restricción etaria, con solicitud médica de hemocultivos y a los cuales se les hubiera realizado un hemograma con una diferencia de tiempo menor a 24 horas desde la toma de muestra para hemocultivos. Se excluyeron aquellos con tratamiento previo con antibióticos y/o con enfermedades oncohematológicas e inmunosuprimidos. Los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, pero cuyas historias clínicas estaban incompletas, fueron eliminados.

Se recolectaron los siguientes datos: recuento absoluto de neutrófilos (NT), recuento absoluto de granulocitos inmaduros (GI-Abs), el GI% y resultados de hemocultivos, obtenidos en el Laboratorio Central del HMALL. Se calculó el índice IT como la relación entre granulocitos inmaduros absolutos y neutrófilos totales [6].

$$IT = \frac{GI\ Abs}{NT}$$

Se evaluaron las historias clínicas de nuestra población, para corroborar el diagnóstico de sepsis, según los criterios SOFA, en los que un valor del score mayor o igual a dos puntos fue considerado indicativo de esta patología. Para los pacientes menores de 18 años, se utilizó un score SOFA adaptado, usado de forma frecuente en nuestro hospital [15].

Las muestras fueron recolectadas por punción venosa y/o arterial. Se utilizaron tubos con EDTA dipotásico como anticoagulante para la realización de los hemogramas y fueron procesados en un contador hematológico Sysmex XN-1000 SA-01. En el procesamiento de los hemocultivos, se utilizó el sistema automatizado BACTEC 9120, Becton-Dickinson®. La tipificación bacteriana se llevó a cabo en el Phoenix 100, BectonDickinson®.

Se consideraron positivos aquellos aislamientos de microorganismos que siempre son considerados patógenos en pacientes con clínica compatible y aquellos aislamientos múltiples de potenciales patógenos dentro de las 48 horas. Cuando se obtuvo un solo hemocultivo positivo con un microorganismo usualmente considerado microbiota de piel o ambiental, sin un foco infeccioso relacionado o con un potencial foco sin clínica compatible, se definió como contaminación [16].

Los datos fueron analizados estadísticamente a través del programa EPIDAT, con el cual se obtuvieron las curvas ROC [sigla en inglés de *Receiver Operating Characteristic*, ] para los diferentes parámetros estudiados, con un nivel de confianza del 95%. Las mismas se realizaron con el objetivo de determinar el punto de corte en el que se alcanzan la sensibilidad [S] y especificidad [E] más altas y comparar su desempeño diagnóstico.

Se determinó la mejor relación sensibilidad - especificidad, utilizando el Índice de Youden, calculado según la fórmula [sensibilidad + especificidad - 1] [17]. Gráficamente, éste corresponde al punto de la curva ROC más cercano al ángulo superior izquierdo del gráfico, es decir, donde la sensibilidad

**Figura 2:** Curva ROC y coordenadas para el parámetro GI-Abs.

Figura 2-A

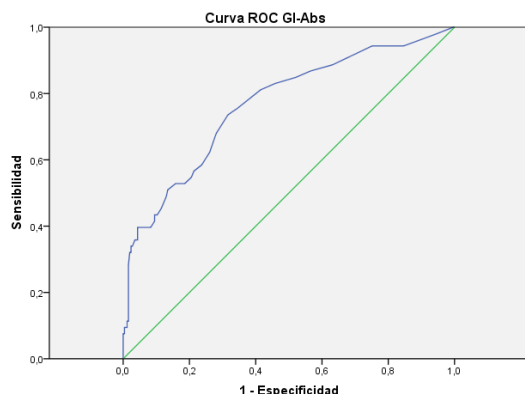


Figura 2-B

GI-Abs			
Positivo si es mayor o igual que	Sensibilidad	1 - Especificidad	Índice de Youden
0,075	0,83	0,458	0,372
0,085	0,811	0,415	0,396
0,095	0,755	0,344	0,411
0,105	0,736	0,316	0,42
0,115	0,679	0,281	0,399
0,125	0,623	0,261	0,362
0,135	0,585	0,237	0,348

► Figura 2-A, curva ROC para el parámetro GI-Abs; figura 2-B, se muestran las respectivas coordenadas resaltándose el punto de corte con mejor desempeño diagnóstico; GI-Abs, recuento absoluto de granulocitos inmaduros.

y la especificidad son 100% [9]. Cabe aclarar que dicho índice identifica el punto de corte que determina la sensibilidad y especificidad más altas conjuntamente, sin embargo, este punto de corte no necesariamente determina la sensibilidad ni la especificidad más altas que podría alcanzar el test.

Para evaluar el desempeño analítico de la determinación de GI se calcularon los siguientes parámetros:

- Sensibilidad: es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo, es decir, la capacidad del test para detectar la enfermedad.

$$S = \frac{\text{Verdaderos positivos (VP)}}{\text{VP} + \text{Falsos negativos (FN)}}$$

- Especificidad: es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano, es decir, que, para un sujeto sano, la prueba dé negativa.

$$\varepsilon = \frac{\text{Verdaderos negativos (VN)}}{\text{VN} + \text{Falsos positivos (FP)}}$$

- Valor predictivo positivo (VPP): es la probabilidad de padecer la enfermedad, si se obtiene un resultado positivo en el test.

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP}$$

- Valor predictivo negativo (VPN): es la probabilidad de que un sujeto con un resultado negativo en la prueba esté realmente sano.

$$VPN = \frac{VN}{VN + FN}$$

### Consideraciones éticas

Esta investigación cuenta con la aprobación del Comité de Bioética e Investigación del Hospital Municipal de Agudos Dr. Leónidas Lucero.

La identidad de los pacientes fue preservada para que de ninguna manera pudieran ser identificados, asegurando el anonimato de los mismos.

**Figura 3:** Curva ROC y coordenadas para el parámetro IT.

Figura 3-A

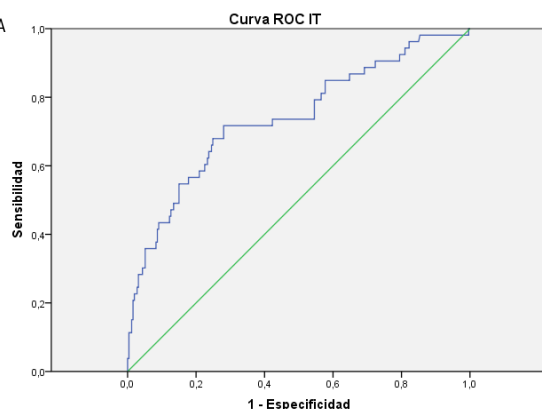


Figura 3-B

Índice IT			
Positivo si es mayor o igual que	Sensibilidad	1 - Especificidad	Índice de Youden
$9,89 \times 10^{-04}$	0,717	0,296	0,421
$10,00 \times 10^{-04}$	0,717	0,292	0,424
$10,08 \times 10^{-04}$	0,717	0,289	0,428
$10,12 \times 10^{-04}$	0,717	0,281	0,436
$10,17 \times 10^{-04}$	0,698	0,281	0,417
$10,22 \times 10^{-04}$	0,679	0,281	0,399
$10,28 \times 10^{-04}$	0,679	0,277	0,403

► Figura 3-A, curva ROC para el parámetro IT; figura 3-B, se muestran las respectivas coordenadas resaltándose el punto de corte con mejor desempeño diagnóstico; IT, índice IT.

**Tabla II.** Tablas de contingencia para GI%, GI-Abs; e índice IT.

A	SOFA > 2	SOFA < 2	TOTAL
GI% > 0.95%	36 (VP)	50 (FP)	86
GI% < 0.95%	17 (FN)	205 (VN)	222
TOTAL	53	255	308

B	SOFA > 2	SOFA < 2	TOTAL
GI-Abs > 0,105x10 <sup>3</sup> /μl	39 (VP)	80 (FP)	119
GI-Abs < 0,105x10 <sup>3</sup> /μl	14 (FN)	175 (VN)	189
TOTAL	53	255	308

C	SOFA > 2	SOFA < 2	TOTAL
IT > 10,12x10 <sup>-04</sup>	38 (VP)	74 (FP)	112
IT < 10,12x10 <sup>-04</sup>	15 (FN)	181 (VN)	196
TOTAL	53	255	308

► VP, verdaderos positivos; FP, falsos positivos; VN, verdaderos negativos; FN, falsos negativos.

## Resultados

Se analizaron 350 pacientes y se excluyeron 42, por presentar criterios de exclusión o eliminación, por lo que, finalmente, se incluyeron en el análisis 308 historias clínicas.

De la población en estudio, 51 % fueron hombres y 49 %, mujeres. La mediana de edad fue de 55 años con un rango entre 0 y 95 años. Presentaron criterios de sepsis, según el score SOFA, 53 pacientes, lo que representa un 17 % de la población estudiada.

Se calcularon las curvas ROC para los parámetros GI% (Figura 1-A), GI-Abs (Figura 2-A) e IT (Figura 3-A) y se obtuvo un área bajo la curva de 0,76 0,77 y 0,74, respectivamente (Tabla I). Utilizando el Índice de Youden, se obtuvieron los puntos de corte para GI% (Figura 1-B), GI-Abs (Figura 2-B) e IT (Figura 3-B) con valores de 0,95%, 0,105x10<sup>3</sup>/μl y 10,12x10<sup>-04</sup>, respectivamente. A partir de las tablas de contingencia para cada parámetro (Tabla II-A, II-B, II-C), se obtuvo un valor predictivo negativo, tanto para GI% como para IT, de 92 % y para GI-Abs, de 93 %. El valor predictivo positivo resultó menor al 50 %, en los tres parámetros. La sensibilidad para GI%, GI-Abs e IT fue de 68%, 74 % y 72 %, mientras que la especificidad fue de 80 %, 69 % y 71 %, respectivamente (Tabla I).

De los pacientes con diagnóstico de sepsis, en el 24 % se obtuvo aislamiento bacteriano en los hemocultivos y fueron los *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae* los microorganismos con mayor recuperación y, en menor medida, enterobacterias como *Proteus mirabilis* y *Escherichia coli*.

## Discusión

La población en estudio presentó un rango etario amplio y la proporción de hombres y mujeres fue similar. Respecto de la recuperación bacteriana en los pacientes con diagnóstico de sepsis, según SOFA, se obtuvo una baja proporción de hemo-

cultivos positivos. Es por ello, y teniendo en cuenta los largos períodos de incubación, que resulta de vital importancia contar con marcadores de laboratorio que nos ayuden precozmente a orientarnos ante un diagnóstico presuntivo de sepsis.

Los resultados obtenidos correlacionan bien con otros estudios, demostrando que tanto GI-Abs, GI% e IT pueden ser utilizados como una herramienta adicional a la hora de definir un paciente con signos y síntomas de sepsis [1, 5, 7].

Los parámetros estudiados no presentaron diferencias significativas en su performance diagnóstica. A pesar de que la sensibilidad y la especificidad resultaron ser bajas para los tres parámetros, se obtuvo un valor predictivo negativo elevado, el cual permite descartar a aquellos pacientes con sospecha de sepsis, con resultados de GI por debajo de los puntos de corte establecidos, resultados que concuerdan con los obtenidos por Seok et al [18].

Teniendo en cuenta que nuestra población abarcó distintos grupos etarios: pediátricos, adultos y gerontes, consideramos importante aclarar que no se observaron diferencias en el comportamiento de los parámetros estudiados en las poblaciones mencionadas.

Si bien existen múltiples biomarcadores que ayudan al abordaje diagnóstico de pacientes con sospecha de sepsis, como la procalcitonina, la proteína C reactiva, interleucinas y presepsina, ninguno de ellos puede ser utilizado de forma aislada para identificar este cuadro clínico.

Los GI se incluyen dentro de este grupo de biomarcadores, con la principal ventaja de ser un parámetro accesible y sin costos adicionales, por ser informado dentro del hemograma de equipos automatizados de nueva generación.

Finalmente, y teniendo en cuenta los resultados obtenidos, proponemos que el mejor uso de los GI es su excelente valor predictivo negativo como predictor de sepsis.

## Agradecimientos

Agradecemos al Jefe del Departamento de Epidemiología y Calidad de la Secretaría de Salud de Bahía Blanca, Bioqco. Ezequiel Jouglard; a la Bioqca. Patricia Barberio y a bioquímicos integrantes del Área de Hematología y Bacteriología del Laboratorio Central del Hospital Municipal de Agudos "Dr. Leónidas Lucero".

## Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés con respecto a la autoría y/o publicación de este artículo.

## Referencias bibliográficas

1. Ayres LS, Sgnaolin V, Munhoz TP. Immature granulocytes index as early marker of sepsis. *Int J Lab Hematol*. 2019 Jun; 41(3):392-396.
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer, M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8):801-810.
3. Karon BS, Tolan NV, Wockenfus AM, Block DR, Baumann NA, Bryant SC, et al. Evaluation of lactate, white blood cell count, neutrophil count, procalcitonin and immature granulocyte count as biomarkers for sepsis in emergency department patients. *Clin Biochem* 2017 Nov; 50(16-17):956-958.
4. Ha SO, Park SH, Park SH, Park JS, Huh JW, Lim CM, et al. Fraction of immature granulocytes reflects severity but not mortality in sepsis. *Scand J Clin Lab Invest*. 2015 Jan; 75(1):36-43.
5. Nierhaus A, Klatte S, Linssen J, Eismann NM, Wichmann D, Hedke J, et al. Revisiting the white blood cell count: immature granulocytes count as a diagnostic marker to discriminate between SIRS and sepsis - a prospective, observational study. *BMC Immunology* 2013; 14:8.
6. Gonzalez Nato RJ, Reinoso Perez KG. Relación de conteo de Granulocitos Inmaduros por Citometría de Flujo y niveles de Procalcitonina como indicadores tempranos de sepsis en pacientes adultos de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Carlos Andrade Marín. Universidad Central del Ecuador. Quito, 2014.
7. Iddles C, Taylor J, Cole R, Hill FGH. Evaluation of the Immature Granulocyte Count in the Diagnosis of Sepsis Using the Sysmex XE-2100 Analyser. *Sysmex J Int*. 2007; 17:20-29
8. Camargo Rubio RD, Fernández Chica D, Thomae R, Alcocer Olaciregui A y Vargas Moranth R. Diagnóstico y pronóstico de sepsis con presepsina en el Departamento de Urgencias. *Acta Colomb Cuid Intensivo* 2018; 18(2):92-99.
9. Gutiérrez Palomares ML, Iglesias Leboreiro J, Bernárdez Zapata I, Blanco Montero A, Rendón Macías ME. Procalcitonina como marcador diagnóstico en infecciones bacterianas por gramnegativos en pacientes pediátricos. *Rev Sanid Milit Mex* 2016; 70:273-279.
10. González Rangel D, Camacho Moreno G, Quintero Guevara O. Procalcitonina como marcador de sepsis en niños. *Rev Fac Med* 2016; 64(2):215-221.
11. Ansari-Lari MA, Kickler TS, Borowitz MJ. Immature granulocyte measurement using the Sysmex XE-2100. Relationship to infection and sepsis. *Am J Clin Pathol* 2003; 120(5):795-799.
12. Kim JW, Park JH, Kim DJ, Choi WH, Cheong JC, Kim JY. The delta neutrophil index is a prognostic factor for postoperative mortality in patients with sepsis caused by peritonitis. *PLoS ONE* 2017; 12(8):e0182325.
13. Buoro S, Mecca T, Vavassori M, Azzarà G, Apassiti Espósito S, Dominoni P, et al. Immature granulocyte count on the new Sysmex XN-9000: performance and diagnosis of sepsis in the intensive care unit. *Signa vitae* 2015; 10(2):4-0.
14. Park BH, Kang YA, Park MS, Jung WJ, Lee SH, Lee SK, et al. Delta neutrophil index as an early marker of disease severity in critically ill patients with sepsis. *BMC infectious diseases* 2011; (1):299.
15. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr* 2017; 171(10):e172352.
16. Soloaga R, Abiega C, Vilaró M. Hemocultivos, endocarditis, catéteres y sepsis. Herramientas para optimizar el diagnóstico microbiológico. 1ra ed. Argentina: Brujas; 2016.
17. Noguera Moreno TL. Metodología ROC en la Evaluación de Medidas Antropométricas como Marcadores de la Hipertensión Arterial. Universidad de Santiago de Compostela. España, 2010.
18. Seok Y, Choi JR, Kim J, Kim YK, Lee J, Song J, et al. Delta neutrophil index: A promising diagnostic and prognostic marker for sepsis. *Shock* 2012; 37(3):242-246.