

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Granulaciones tóxicas: un marcador clave en sepsis

Angel Isaias Pandashina Masabanda^{1,a} | María José Romero Pilacuan^{2,b} |
Erika Alejandra Vega Ramos^{2,b}

¹ Centro de Salud Tipo A Yatzaputzan, Ambato, Ecuador.

² Instituto Superior Tecnológico España, Ambato, Ecuador.

^a Médico General y Tecnólogo Superior en Laboratorio Clínico.

^b Tecnóloga Superior en Laboratorio Clínico.

Palabras clave:

sepsis; gránulos citoplasmáticos; biomarcadores; granulaciones tóxicas (fuente: DeCS-BIREME).

RESUMEN

Actualmente, la sepsis es considerada una disfunción orgánica potencialmente mortal que representa un desafío alarmante en la práctica médica, de manera especial en el manejo de pacientes en estado crítico. En este sentido, las granulaciones tóxicas en neutrófilos han surgido como un marcador ideal para facilitar su diagnóstico. Por ello, el objetivo del estudio fue analizar la importancia de las granulaciones tóxicas en el diagnóstico de la sepsis, su capacidad como marcador pronóstico y la incorporación en la práctica clínica diaria. Se realizó una revisión bibliográfica de estudios publicados entre 2019 y 2024 que evaluaron la relación de las granulaciones tóxicas con la sepsis. Las granulaciones tóxicas se relacionaron con una respuesta inflamatoria severa, tal como la sepsis, pero también se han observado en otras infecciones graves y algunos trastornos hematológicos, limitando su capacidad como único marcador. En conclusión, las granulaciones tóxicas constituyen una herramienta diagnóstica, pronóstica y de seguimiento esencial en la sepsis, a pesar de que se necesita más investigación para estandarizar su uso en la práctica clínica.

Toxic granulations: a key marker in sepsis

Keywords:

sepsis; cytoplasmic granules; biomarkers; granulation, toxic (source: MeSH-NLM).

ABSTRACT

Currently, sepsis is considered a potentially life-threatening organ dysfunction that represents an alarming challenge in medical practice, especially in the management of critically ill patients. In this regard, toxic granulations in neutrophils have emerged as an ideal marker to aid in its diagnosis. Therefore, the aim of the study was to analyze the importance of toxic granulations in the diagnosis of sepsis, their prognostic marker potential, and their incorporation into daily clinical practice. A literature review was conducted on studies published between 2019 and 2024 that assessed the relationship between toxic granulations and sepsis. Toxic granulations were associated with a severe inflammatory response, such as sepsis, but have also been observed in other severe infections and some hematological disorders, limiting their utility as a sole marker. In conclusion, toxic granulations are an essential diagnostic, prognostic, and follow-up tool in sepsis, although further research is needed to standardize their use in clinical practice.

Citar como: Pandashina-Masabanda AI, Romero-Pilacuan MJ, Vega-Ramos EA. Granulaciones tóxicas: un marcador clave en sepsis. Rev Peru Cienc Salud. 2025;7(1):62-8. doi: <https://doi.org/10.37711/rpcs.2025.7.1.563>

Correspondencia:

Angel Pandashina Masabanda
angelpm1999@gmail.com





INTRODUCCIÓN

La sepsis es definida como una disfunción orgánica potencialmente mortal ocasionada por una respuesta desregulada del huésped ante una infección⁽¹⁻³⁾; de esta manera, representa un desafío alarmante en la práctica médica, especialmente en el cuidado y manejo de pacientes en estado crítico. Aunque se han logrado avances importantes en el descubrimiento de nuevas herramientas diagnósticas y el conocimiento de la fisiopatología de la sepsis⁽⁴⁾, el diagnóstico temprano de esta patología sigue siendo difícil debido a las características clínicas inespecíficas que manifiestan los pacientes, sumado a la limitación inherente de los métodos de diagnóstico actuales⁽²⁾, pues aún no se cuenta con un estándar de oro para su diagnóstico y los cultivos utilizados requieren demasiado tiempo⁽¹⁾. Es así que los cambios morfológicos en los leucocitos representan un método atractivo, sencillo y económico para distinguir la sepsis⁽⁵⁾. Por ello, las granulaciones tóxicas que constituyen alteraciones citoplasmáticas características observadas en los neutrófilos durante procesos inflamatorios severos⁽⁶⁾ han surgido como un marcador valioso de interés en el diagnóstico de la sepsis⁽⁷⁾.

Las granulaciones tóxicas en los neutrófilos son inclusiones citoplasmáticas prominentes, formadas esencialmente por gránulos primarios o azurófilos⁽⁶⁾, que se hacen visibles bajo el microscopio durante procesos inflamatorios graves⁽⁸⁾, como la sepsis. Estas se diferencian por su color azul oscuro a negro observado en el citoplasma de los neutrófilos maduros y es indicativo de la activación intensa de los neutrófilos en infecciones bacterianas graves⁽⁹⁻¹²⁾. Se cree que su origen se debe a la acumulación de mucusustancias ácidas en los gránulos azurófilos⁽¹³⁾, lo que representa una respuesta inmune activa a una infección. Son visibles mediante tinciones, como Wright, Giemsa y Leishman^(9,13,14), y actúan como un marcador importante de estrés celular y respuesta inmune, indicando la capacidad que tiene el organismo para responder de manera eficaz a los patógenos.

Este artículo de revisión tuvo como objetivo analizar la importancia de las granulaciones tóxicas en el diagnóstico de la sepsis, la capacidad que esta tiene como marcador pronóstico y su incorporación en la práctica clínica diaria. Por medio de una síntesis crítica de información, se pretende mostrar su potencial como una herramienta de diagnóstico rápido, fácil y económico, a diferencia de otros marcadores más complejos y costosos. El presente análisis también tiene la intención de llenar vacíos en nuestro conocimiento acerca de este marcador, así como proponer nuevas líneas de investigación posibles en el ámbito del laboratorio clínico y la medicina.

La importancia de este artículo radicó en que este tema ha sido poco estudiado en la literatura científica a pesar de su importancia clínica. Su originalidad radica en revalorar un hallazgo de laboratorio tradicional desde la perspectiva de las necesidades actuales en el manejo de la sepsis. Por lo tanto, no solo buscó ampliar la comprensión sobre las granulaciones tóxicas, sino que también buscó contribuir a la creación de estrategias diagnósticas más rápidas y menos complejas que puedan mejorar el manejo de la sepsis.



MÉTODOS

Este artículo se basó en una revisión bibliográfica para analizar críticamente la literatura científica disponible sobre las granulaciones tóxicas y su papel en el diagnóstico de la sepsis. Se realizó una búsqueda en bases de datos académicas reconocidas (PubMed, Scopus y Google Académico), utilizando palabras clave como "neutrophil toxicity", "neutrophil toxic granules", "toxic granules in neutrophils", "sepsis" y las combinaciones posibles. La búsqueda se centró en artículos publicados entre 2019 y 2024 (excepto aquellos utilizados para definir algunos términos), en idioma inglés y español, para obtener fuentes recientes y relevantes. Fueron seleccionados únicamente estudios originales y recientes que abordaran las características clínicas, diagnósticas y pronósticas de la granulación tóxica en pacientes con sepsis (ver Figura 1).

Se utilizó un enfoque sistemático para seleccionar y analizar la información. Inicialmente, los artículos recuperados fueron revisados por título y resumen, para identificar su relevancia según los objetivos del estudio. Luego, fue realizada una revisión del texto completo donde se utilizó una tabla de extracción de datos creada en Excel, dentro de la cual fueron organizados los artículos por título, año de publicación, base de datos de publicación, hallazgos claves y conclusiones relevantes. Esto permitió reunir información importante y, de esta manera, poder realizar un análisis reflexivo que contribuya al conocimiento actual sobre las granulaciones tóxicas en el contexto de la sepsis.

Cabe señalar que, además de los estudios incluidos en el flujo de revisión bibliográfica, se utilizaron fuentes bibliográficas complementarias para enriquecer la información presentada en el trabajo.



RESULTADOS

En el presente artículo se analizaron 17 estudios recientes que abordaron la relación entre granulaciones tóxicas y su importancia como marcador diagnóstico

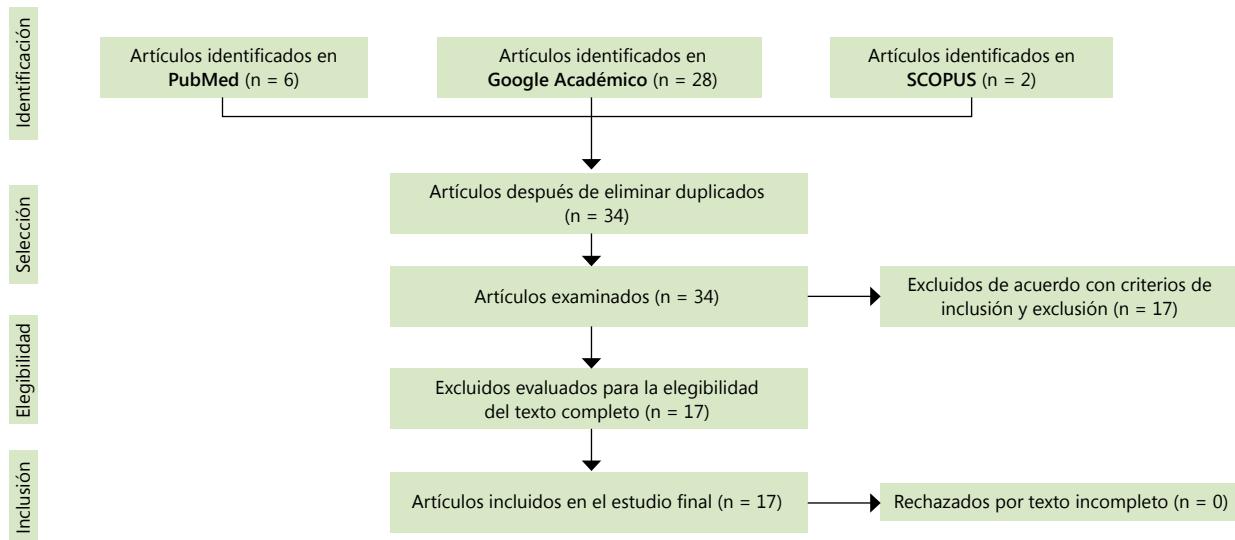


Figura 1. Flujograma de revisión bibliográfica

en la sepsis. En un principio, se identificaron 36 artículos mediante la búsqueda en bases de datos; sin embargo, tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión fueron seleccionados los estudios finales, constituidos por 7 estudios observacionales (estudios transversales, retrospectivos y prospectivos) y 10 revisiones bibliográficas.

Entre los estudios incluidos, 12 fueron publicados en inglés, mientras que los otros 5 fueron publicados en español. Estos desarrollados en diferentes países, entre los cuales China se destaca con dos estudios de gran relevancia para la sepsis y las granulaciones tóxicas, e igualmente India, con tres estudios, dos asociados directamente con el tema principal del análisis y el tercero que está menos asociado pero que aporta aspectos valiosos en torno a la sepsis. El resto de estudios fueron llevados a cabo en diferentes países, entre los que se destacan: Estados Unidos, Corea del Sur, Reino Unido, Egipto, Francia, Alemania, Canadá, México, Colombia, Paraguay y Ecuador. Aunque no están directamente relacionados con el tema principal de la investigación, estos estudios realizan un aporte significativo para definir algunos de los conceptos que ayudan a una comprensión completa del tema de investigación.

A continuación, se describen los hallazgos más relevantes sobre las granulaciones tóxicas según las fuentes bibliográficas revisadas.

Granulaciones tóxicas: descripción y relevancia clínica

El mecanismo preciso de formación de granulaciones tóxicas en neutrófilos no está bien definido aún hasta la fecha. Estudios recientes indican que estas granulaciones consisten principalmente en enzimas

encontradas en los gránulos primarios de los neutrófilos, lo que significa que su génesis podría atribuirse a estas estructuras^(6,15,16).

Las granulaciones tóxicas son hallazgos raros en frotis de sangre periférica que pueden observarse dentro del citoplasma de neutrófilos maduros, así como en sus formas inmaduras debidas a procesos inflamatorios, como por ejemplo la sepsis^(6,9). Están compuestas principalmente de gránulos primarios o azurófilos, que son de color azul oscuro o negro⁽⁹⁾. Su formación está relacionada con la acumulación de micosustancias ácidas en los gránulos azurófilos^(17,13), lo cual refleja la activación intensa de los neutrófilos ante una infección grave.

Los neutrófilos tienen varios tipos de gránulos que se activan y movilizan en respuesta a estímulos inflamatorios, como citoquinas y mediadores



Figura 2. Microfotografía a 1000 aumentos, donde se observa la presencia de neutrófilos en banda con granulación tóxica, teñidos con May-Grünwald-Giemsa modificada para uso en urgencias⁽¹⁷⁾

proinflamatorios⁽¹⁶⁾. Entre estos, los gránulos primarios o azúrofílos son de particular importancia, ya que contienen proteínas antimicrobianas, como la mieloperoxidasa (MPO), elastasa y α -defensinas, que son esenciales para las actividades tóxicas y bactericidas de los neutrófilos activados^(6,15,18).

Estos gránulos se movilizan durante la sepsis hacia la superficie celular o los fagosomas, para una rápida liberación del contenido tóxico de los gránulos. Este mecanismo, controlado por proteínas como Rab27 y Slp1, conduce al desarrollo de granulaciones tóxicas visibles en los neutrófilos⁽⁶⁾; un cambio morfológico característico de la intensa respuesta inmune que caracteriza las infecciones graves. Tales cambios son detectados por analizadores hematológicos o a través de procedimientos de laboratorio como el frotis de sangre periférica, mejorando así el diagnóstico de sepsis.

En la literatura científica existente, este hallazgo ha sido descrito de diversas maneras, como "granulación tóxica en neutrófilos"⁽²⁾ "gránulos tóxicos"⁽⁵⁾, "gránulos en el citoplasma de los neutrófilos"⁽¹⁹⁾ o "gránulos tóxicos en neutrófilos"⁽⁹⁾. Aunque no hay consenso sobre su nomenclatura, diversas publicaciones la describen como la presencia de gránulos grandes y oscuros en los neutrófilos segmentados^(2,5,9). Así pues, estos términos reflejan la toxicidad de su contenido frente a patógenos y son indicativos de una respuesta inmune alterada. Durante una respuesta inflamatoria severa, pueden observarse otros cambios citoplasmáticos, como los cuerpos de Döhle⁽²⁰⁾ y las vacuolas⁽²¹⁾, los cuales pueden confundirse con granulaciones tóxicas y deben ser diferenciados con precisión.

En los estudios revisados no se menciona de manera específica el descubrimiento ni la descripción inicial de las granulaciones tóxicas en neutrófilos, ni cuándo se hizo este hallazgo. Sin embargo, se sabe que estas inclusiones celulares han sido identificadas en situaciones de infecciones graves y trastornos específicos, como la sepsis⁽⁹⁾, COVID-19⁽²²⁻²⁴⁾, neoplasias hematológicas^(25,26), tuberculosis congénita⁽²⁷⁾, toxicidad por medicamentos⁽⁸⁾, y otras condiciones infecciosas agudas. Además, no hay datos disponibles sobre mortalidad en pacientes con sepsis que presenten granulaciones tóxicas.



DISCUSIÓN

La sepsis es una de las principales causas de mortalidad a nivel global y constituye un desafío para la práctica clínica, lo cual es debido a su naturaleza heterogénea y su rápida progresión. Afecta a todos los grupos etarios, desde los recién nacidos hasta los

adultos mayores, con un estimado de 50 millones de casos en todo el mundo cada año⁽²⁸⁾, y tiene una tasa de mortalidad del 25 % al 30 %, lo que representa una verdadera amenaza para la salud pública^(2,29). Por esta razón, un diagnóstico y manejo temprano de la sepsis es fundamental para reducir estas cifras⁽³⁰⁾.

Actualmente, el desarrollo de un método de diagnóstico precoz y eficaz que permita intervenir oportunamente esta patología sigue siendo un desafío para los investigadores. Esto se debe principalmente a la amplia variedad de síntomas y signos clínicos con los que puede presentarse esta enfermedad, la mayoría de los cuales son inespecíficos⁽³¹⁾. De tal manera que esto hace aún más difícil detectar la sepsis en sus etapas iniciales, lo que retrasa un tratamiento temprano y aumenta el riesgo de desenlaces adversos. Por ello, identificar con precisión y establecer un diagnóstico de sepsis de manera rápida, confiable y económica se ha convertido en una necesidad urgente en los laboratorios clínicos y la medicina⁽²⁾.

Hoy en día existen diversos métodos de diagnóstico utilizados en el contexto de la sepsis, como el hemocultivo, la proteína C reactiva (PCR), la procalcitonina (PCT) y la interleucina-6 (IL-6)^(2,19). Sin embargo, ninguno de ellos ha demostrado tener una alta sensibilidad y especificidad en la detección de la sepsis, pues la presencia de estos biomarcadores se ha visto en diferentes patologías inflamatorias e infecciosas⁽²⁾, lo que limita su capacidad para diferenciar con precisión entre infecciones sistémicas graves, como la sepsis, de otros procesos inflamatorios, así como para predecir el resultado clínico⁽³¹⁾. Por lo tanto, se requieren más estudios para encontrar biomarcadores más específicos que permitan un diagnóstico temprano y preciso.

La identificación de granulaciones tóxicas en neutrófilos se ha convertido en un hallazgo significativo en el diagnóstico de la sepsis. Estas inclusiones, producto de una respuesta inflamatoria severa, proporcionan un hallazgo claro de la activación de los neutrófilos frente a infecciones graves⁽²⁾. Diversos estudios han demostrado que su presencia está vinculada a una mayor carga bacteriana y una mayor gravedad de la infección, lo que las convierte en un marcador valioso para la identificación temprana de sepsis^(6,9).

En relación a esto, Sharman et al. encontraron que la presencia de gránulos tóxicos (55,8 % vs. 12,5 %; $p < 0,001$) fue significativamente mayor en el grupo con sepsis, en comparación con el grupo sin sepsis, concluyendo así que este cambio morfológico puede ser un hallazgo útil en el manejo temprano de los pacientes sépticos, especialmente en un entorno rural con recursos limitados⁽⁵⁾. No obstante, investigadores

como Chander et al.⁽⁹⁾, encontraron que, aunque ninguno de los parámetros individuales, como el recuento total de leucocitos, el recuento absoluto de neutrófilos o las granulaciones tóxicas es diagnóstico de sepsis por sí mismo, todos son complementarios entre sí para predecir el diagnóstico de sepsis. Es así que, aunque se requiere más investigación para estandarizar su diagnóstico, las granulaciones tóxicas ya comienzan a ser consideradas como un apoyo importante en el ámbito clínico.

En este sentido, las granulaciones tóxicas no solo se utilizan para el diagnóstico de la sepsis, sino que también pueden servir como indicadores pronósticos de los pacientes. Su presencia ha sido asociada con una mayor severidad con respecto a la infección, puesto que existe una correlación positiva significativa entre el valor de neutrófilos y la cantidad de granulaciones tóxicas, lo que se refleja en un color citoplasmático más oscuro en comparación con los niveles más bajos de neutrófilos⁽²⁾. Esto sugiere que la cantidad y posiblemente el tipo de granulaciones tóxicas pueden correlacionarse con el pronóstico, ayudando a predecir el riesgo de complicaciones y la mortalidad, lo cual es crucial para la toma de decisiones clínicas. A pesar de su utilidad, su valor pronóstico debe ser interpretado con precaución, dado que otros factores clínicos también juegan un rol en el resultado final del paciente⁽⁶⁾. De hecho, hasta la fecha no se ha establecido una tasa específica de mortalidad para los pacientes con sepsis que presentan granulaciones tóxicas en los neutrófilos, lo que resalta la complejidad de utilizar este marcador de manera aislada para determinar el pronóstico.

La capacidad de un marcador para monitorear y dar seguimiento de pacientes durante un tratamiento es una de las características esenciales que debe poseer un marcador eficaz. Este aspecto es especialmente crucial en patologías de alta gravedad, como la sepsis, donde la identificación temprana y el seguimiento de la terapéutica aplicada pueden marcar la diferencia entre la vida y la muerte. Es así que las granulaciones tóxicas en los neutrófilos no solo deben ser sensibles y específicas para el diagnóstico, sino también útiles para evaluar la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Un ejemplo de esta característica se evidencia en el estudio realizado por Feng et al.⁽¹⁹⁾, donde se observó que los gránulos en el citoplasma de los neutrófilos, indicadores de la citotoxicidad de las células inmunes, eran gruesos y densos antes del tratamiento. Sin embargo, estos gránulos disminuyeron significativamente tras la intervención terapéutica en diferentes pacientes sépticos. Este hallazgo refuerza el potencial de las granulaciones tóxicas como un marcador dinámico que puede guiar tanto el diagnóstico como el monitoreo continuo de la sepsis, contribuyendo así a

la toma de decisiones clínicas más precisas y efectivas durante el curso de la enfermedad.

Con todo, la integración de las granulaciones tóxicas en la práctica clínica diaria, como marcador para el diagnóstico y manejo de la sepsis, sigue siendo un desafío. Aunque su detección en frotis de sangre periférica podría ser relativamente sencilla, su implementación práctica depende de varios factores, como la disponibilidad de recursos, el tiempo y el trabajo, la experticia del personal y la variabilidad en la presentación clínica de la sepsis^(2,9). No obstante, su creciente reconocimiento como marcador diagnóstico y pronóstico promete mejorar la identificación temprana de la sepsis, contribuyendo así a un tratamiento más eficaz y a la reducción de la mortalidad. Sin embargo, aún es necesario un consenso más amplio sobre su integración en protocolos clínicos.

Sin embargo, es necesario recalcar que las granulaciones tóxicas en los neutrófilos son relativamente raras y, a pesar de ser un hallazgo relevante en la identificación de infecciones graves e inflamación sistémica, hasta el momento hay poca información disponible sobre diversos aspectos de este hallazgo. Aunque se ha informado de su asociación con varias afecciones, como sepsis, infecciones bacterianas graves y algunos trastornos hematológicos, su diagnóstico puede resultar difícil debido a la falta de una nomenclatura uniforme y a la confusión con otros cambios celulares. El origen, la frecuencia exacta y la relación con diferentes afecciones clínicas de la granulación tóxica siguen siendo poco conocidos, ya que estos estudios e informes son escasos.

Conclusiones

La detección temprana y el manejo oportuno de la sepsis siguen siendo el eje central en la atención médica, pues son aspectos cruciales para disminuir las elevadas tasas de mortalidad asociadas a esta patología. En este contexto, las granulaciones tóxicas representan una herramienta diagnóstica, pronóstica y de seguimiento valiosa, especialmente en entornos con recursos tecnológicos y económicos limitados. Aunque su detección en frotis de sangre periférica es accesible y relativamente sencilla, su aplicación enfrenta limitaciones relacionadas con la falta de estandarización, la variabilidad en su interpretación y la necesidad de personal de laboratorio capacitado.

Cabe señalar que las granulaciones tóxicas no son exclusivas de la sepsis, ya que pueden aparecer en otras patologías, lo que obliga a complementar su análisis con otras pruebas de laboratorio para obtener un diagnóstico certero. A pesar de los estudios preliminares que respaldan su utilidad, se requiere más investigación con muestras poblacionales más amplias para validar su eficacia y establecer directrices

claras para su integración en los protocolos clínicos. Alcanzar un consenso sobre su implementación permitirá optimizar su uso y mejorar los resultados en el manejo de la sepsis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kim M, Choi J. An update on sepsis biomarkers. *Infect Chemother*. [Internet]. 2020 [Consultado el 24 de mayo de 2024];52(1):1-18. <https://doi.org/10.3947/ic.2020.52.1.1>
2. Zhang W, Zhang Z, Pan S, Li J, Yang Y, Qi H, et al. The clinical value of hematological neutrophil and monocyte parameters in the diagnosis and identification of sepsis. *Ann Transl Med*. [Internet]. 2021 [Consultado el 24 de mayo de 2024];9(22):1680. Disponible en: <https://atm.amegroups.org/article/view/83998/html>
3. Meyer N, Prescott H. Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med*. [Internet]. 2024 [Consultado el 18 de diciembre de 2024];391(22):2133-46. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra2403213>
4. Giamarellos-Bourboulis E, Aschenbrenner A, Bauer M, Bock C, Calandra T, Gat-Viks I, et al. The pathophysiology of sepsis and precision-medicine-based immunotherapy. *Nat Immunol*. [Internet]. 2024 [Consultado el 18 de diciembre de 2024];25(1):19-28. doi: 10.1038/s41590-023-01660-5.
5. Sharma S, Pratima K, Ambedkar S, Kumar R, Kundan M. Morphological changes in white blood cells in systemic inflammatory response syndrome (SIRS) with and without sepsis: An observational study. *J Family Med Prim Care*. [Internet]. 2023 [Consultado el 24 de mayo de 2024];12(6):1179-1184. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_2512_22
6. Othman A, Sekheri M, Filep J. Roles of neutrophil granule proteins in orchestrating inflammation and immunity. *FEBS J*. [Internet]. 2022 [Consultado el 24 de noviembre de 2024];289(14):3932-3953. <https://doi.org/10.1111/febs.15803>
7. Kim Y, Park H, Rhee H, Hong J, Han K. Neutrophils with Toxic Granulation Show High Fluorescence with Bis(Zn²⁺-dipicolylamine) Complex. *Ann Clin Lab Sci*. [Internet]. 2009 [Consultado el 18 de diciembre de 2024];39(2):114-119. Disponible en: <http://www.annclinlabsci.org/content/39/2/114.long>
8. Sahota P, Spaet R, Bentley P, Wojcinski Z. The illustrated dictionary of toxicologic pathology and safety science [Internet]. Primera edición digital. Florida: Editorial CRC Press; 28 de mayo de 2019 [Consultado el 18 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://www.routledge.com/The-Illustrated-Dictionary-of-Toxicologic-Pathology-and-Safety-Science/Sahota-Spaet-Bentley-Wojcinski/p/book/9781498754712>
9. Chander S, Sharma R, Sharma A, Verma P. Toxic granules in neutrophils in sepsis patients: Does it really helpful? *Muller J Med Sci Res*. [Internet]. 2023 [Consultado el 24 de mayo de 2024];14(1):19-22. Disponible en: https://journals.lww.com/mjmr/fulltext/2023/14010/toxic_granules_in_neutrophils_in_sepsis_patients_.5.aspx
10. Van de Vyver A, Delpont E, Esterhuizen M, Pool R. The correlation between C-reactive protein and toxic granulation of neutrophils in the peripheral blood. *S Afr Med J*. [Internet]. 2010 [Consultado el 18 de diciembre de 2024];100(7):442-444. Disponible en: <https://www.ajol.info/index.php/samj/article/view/69671>
11. Al-Gwaiz L, Babay H. The Diagnostic Value of Absolute Neutrophil Count, Band Count and Morphologic Changes of Neutrophils in Predicting Bacterial Infections. *Med Princ Pract*. [Internet]. 2007 [Consultado el 18 de diciembre de 2024];16(5):344-347. <https://dx.doi.org/10.1159/000104806>
12. Salgado D, Carvalho R, Oliveira M, Santos E, Brito L. The investigation of the presence of toxic granulation for septicemia hematologic diagnostic. *Rev Bras Hematol Hemoter*. [Internet]. 2007 [Consultado el 18 de diciembre de 2024];29(4):373-377. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/H764dfZNnVkpN7NN5GkXztn/abstract/?lang=en&format=html>
13. Kabutomori O, Kanakura Y, Watani Y. Induction of toxic granulation in neutrophils by granulocyte colony-stimulating factor. *Eur J Haematol*. [Internet]. 2002 [Consultado el 24 de mayo de 2024];69(3):187-188. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12406015/>
14. Kabutomori O. Toxic Granulation Neutrophils and C-Reactive Protein. *JAMA Intern Med*. [Internet]. 2000 [Consultado el 18 de diciembre de 2024];160(21):3326-3327. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/526460>
15. Gigon L, Yousefi S, Karaulov A, Simon H. Mechanisms of toxicity mediated by neutrophil and eosinophil granule proteins. *Allergol Int*. [Internet]. 2021 [Consultado el 24 de mayo de 2024];70(1):30-38. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33277190/>
16. Faurschou M, Borregaard N. Neutrophil granules and secretory vesicles in inflammation. *Microbes Infect*. [Internet]. 2003 [Consultado el 24 de mayo de 2024];5(14):1317-1327. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14613775/>
17. DaFerRod. Cayado con granulación tóxica [Imagen]. León: Wikimedia Commons. Disponible en: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cayado_con_granulaci%C3%B3n_t%C3%BCxica.jpg
18. Naeim F, Rao P, Song S, Phan R. *Granulocytic Disorders. Atlas of Hematopathology: Morphology, Immunophenotype, Cytogenetics, and Molecular Approaches* [Internet]. Segunda edición digital. Londres: Editorial Elsevier Science; 1 de febrero de 2018 [Consultado el 18 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://www.callisto.ro/carte/atlas-of-hematopathology-morphology-immunophenotype-cytogenetics-and-molecular-approaches--i10094?lang=en>
19. Feng P, He Y, Guan P, Duan C, Huang J, Chai Z, et al. Serum Procalcitonin, Hematology Parameters, and Cell Morphology in Multiple Clinical Conditions and Sepsis. *J Clin Lab Anal*. [Internet]. 2024 [Consultado el 15 de junio de 2024];38(19-20):e25100. <https://doi.org/10.1002/jcla.25100>
20. Bain B, Bates I, Laffan M. *Hematología Práctica de Dacie y Lewis* [Internet]. 12^a ed. Barcelona: Editorial Elsevier; 2018 [Consultado el 18 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/book/9780702066962/dacie-and-lewis-practical-haematology>
21. Kroft S. Infectious diseases manifested in the peripheral blood. *Clin Lab Med*. [Internet]. 2002 [Consultado el 18 de diciembre de 2024];22(1):253-277. doi: 10.1016/s0272-2712(03)00074-x.
22. Bahadur S, Kalonia T, Kamini K, Gupta B, Kalhan S, Jain M. Changes in peripheral blood in SARS CoV-2 patients and its clinico-pathological correlation: A prospective cross-sectional study. *Int J Lab Hematol*. [Internet]. 2021 [Consultado el 15 de junio de 2024];43(6):1334-1340. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8653337/>
23. Aro P, Paredes R, Sánchez J, Estrada S, Reyes S, Tokumura C. Alteraciones en los parámetros hematológicos y anomalías morfológicas en células sanguíneas en pacientes hospitalizados con COVID-19. *Rev Hematología* [Internet]. 2023 [Consultado el 15 de junio de 2024];27(2):20-28. Disponible en: <https://revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/article/view/537/761>
24. Refaat L, Abdellateif M, Bayoumi A, Khafagy M, Kandeel E, Nooh H. Detection of abnormal lymphocytes in the peripheral blood of COVID-19 cancer patients: diagnostic

- and prognostic possibility. *Hematology* [Internet]. 2022 [Consultado el 18 de diciembre de 2024];27(1):745–756. <https://doi.org/10.1080/16078454.2022.2089830>
25. Palacio M, Jaramillo P, Gálvez K. Hallazgos morfológicos en síndromes mielodisplásicos. *Rev. Colomb. Hematol. Oncol.* [Internet]. 2021 [Consultado el 8 de julio de 2024];8(1):62–75. <https://doi.org/10.51643/22562915.117>
26. Bain B, Ahmad S. Chronic neutrophilic leukaemia and plasma cell-related neutrophilic leukaemoid reactions. *Br J Haematol.* [Internet]. 2015 [Consultado el 18 de diciembre de 2024];171(3):400–410. doi: 10.1111/bjh.13600.
27. Marín L, Martínez C. Tuberculosis congénita: a propósito de un caso. *Rev Inst Med Trop.* [Internet]. 2023 [Consultado el 8 de julio de 2024];18(2):51–61. <https://doi.org/10.18004/imt/2023.18.2.8>
28. Van der Poll T, Shankar-Hari M, Wiersinga W. The immunology of sepsis. *Immunity* [Internet]. 2021 [Consultado el 8 de julio de 2024];54(11):2450–2464. Disponible en: <http://www.cell.com/article/S1074761321004490/fulltext>
29. Laguado-Nieto M, Amaris-Vergara A, Vargas-Ordóñez J, Rangel-Vera J, García-León S, Centeno-Hurtado K. Actualización en sepsis y choque séptico en adultos. *MedUNAB.* [Internet]. 2019 [Consultado el 8 de julio de 2024];22(2):213–227. <https://doi.org/10.29375/01237047.3345>
30. Alvarado J, Saquicela C, Nieto J, García D. Conceptos actuales de sepsis y shock séptico. *J Am Health.* [Internet]. 2020 [Consultado el 18 de diciembre de 2024];3(2):102–116. Disponible en: <https://jah-journal.com/index.php/jah/article/view/38/78>
31. Velly L, Freund Y. Biomarkers of sepsis: An old story or an exciting future? *Emergencias* [Internet]. 2022 [Consultado el 8 de julio de 2024];34(6):474–5. doi: 10.55633/s3me/E014.2022.

Contribución de los autores

AIPM: diseño conceptual del estudio, identificación y selección de los artículos, análisis crítico de los estudios, elaboración, revisión y edición final del manuscrito, incluyendo gráficas.

MJRP: análisis de los artículos seleccionados y colaboración en la redacción de las secciones de introducción y discusión.

EAVR: análisis de los artículos seleccionados y colaboración en la redacción de las secciones de resultados y discusión.

Fuentes de financiamiento

La investigación fue realizada con recursos propios.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.