Globulinas totales y recuento linfocitario como marcadores de mortalidad en sepsis y *shock* séptico

Rodrigo Conlledo, Álvaro Rodríguez, Javiera Godoy, Carlos Merino y Felipe Martínez

Universidad de Valparaíso,
Valparaíso, Chile.

Fuente de financiamiento: ninguna.

Conflictos de interés: ninguno.

Recibido: 19 de enero de 2011

Aceptado: 30 de enero de 2012

Correspondencia a:

Rodrigo Conlledo Villalobos
rodrigoconlledo@hotmail.com

Total globulins and lymphocyte count as markers of mortality in sepsis and septic shock

Background: There are no studies probing if patients in sepsis or septic shock with lower levels of total plas-matic globulins and/or lymphocyte count have higher mortality. **Patients and Method:** Prospective cohort study of 103 patients admitted in Intensive Care Unit followed daily at the Dr. Gustavo Fricke Hospital between June and November of 2009, with sepsis or septic shock criteria. **Results:** There was association between mortality and lymphocytic count measured from the third day of their hospitalization ($P < 0.05$), but not when compared with the plasmatic globulin measurements ($P > 0.05$). The area under ROC curve for the mean lymphocyte count at the third day was 0.68 (95% CI 0.53-0.82), with a sensitivity of 75%, specificity of 52%, LR(+) 1.57 and LR(-) 0.48 for a cut-off at 510 lymphocytes/mm³, behaving also as an independent risk factor of mortality (OR 3.67, 95% CI 1.03-13.1). **Discussion:** Lymphocyte count is early and independently associated with increased mortality in patients with sepsis or septic shock.

Key words: Septic shock, mortality, lymphocytes count, serum globulins.

Palabras clave: *Shock* séptico, mortalidad, recuento linfocitario, globulinas plasmáticas.

Introducción

Sepsis es el síndrome clínico caracterizado por la respuesta inflamatoria sistémica que ocurre ante una infección^{1,2}, con estadios de gravedad progresivos en un continuo que va desde sepsis a sepsis grave y a *shock* séptico^{1,3-5}. Estas entidades, traducen una alta mortalidad en sus pacientes, siendo la sepsis considerada como la primera causa de muerte en los pacientes de UCIs médicas y quirúrgicas^{6,7}.

La incidencia anual de sepsis en países desarrollados es de 50-100/100.000 habitantes⁸⁻¹³. Diversos estudios señalan un aumento dramático en la incidencia de sepsis en las últimas décadas, que han ido desde 82,7/100.000 habitantes en los Estados Unidos de América (E.U.A.) el año 1979¹⁴⁻¹⁶ hasta llegar a alcanzar cifras tan altas como 240,4/100.000 habitantes en el año 2000^{11,14}, con una tasa de crecimiento de 1,5% anual en los próximos años^{11,14}. Presenta además una prevalencia de 1,38-2% en pacientes hospitalizados y hasta 75% en los pacientes en UCI^{11,13,14,17-20}, y una incidencia de *shock* séptico de 8,2 por 100 ingresos UCI¹². En Chile, la prevalencia de pacientes con sepsis en UCI es de 38,8%, de los cuales 40,2% cumple además criterios de *shock* séptico²¹.

La mortalidad por sepsis se incrementa a medida que aumenta la gravedad del cuadro²²⁻²⁷; se ha reportado una mortalidad de 20 a 50% en E.U.A.^{13,14,17-20} y de 25,9% a nivel nacional, para los pacientes que presentaron sepsis²¹,

alcanzando cifras de mortalidad de hasta 46 a 60% en aquellos pacientes con *shock* séptico¹². La alta mortalidad de esta entidad refleja la importancia de determinar qué factores se encontrarían asociados a un mayor riesgo de muerte.

Los eventos fisiopatológicos de la sepsis están determinados por múltiples factores (ambiente, microorganismos, y principalmente, la defensa del hospedero)²⁸, que generan el desequilibrio entre mediadores pro y anti-inflamatorios, amplificando la respuesta inflamatoria local normal frente a la infección; se genera así un proceso inflamatorio sistémico intravascular maligno²⁹, con compromiso de tejidos sanos a distancia, y de características autodestructivas, que, de perpetuarse, resulta en una disfunción multi-orgánica^{30,31}. En un individuo inmunocompetente, la respuesta pro-inflamatoria local vía interleukinas (FNT, IL-1) y su amplificación sistémica debido al desequilibrio que ocurre, determina la activación exagerada de eventos fisiológicos tales como: aumento en la producción de linfocitos T y B, incremento plasmático de inmunoglobulinas, activación de macrófagos, PMN y elevación de las proteínas de fase aguda, entre otros³¹⁻³³. Algunos de estos eventos fisiopatológicos sépticos son pesquisados y cuantificados mediante pruebas de laboratorio, tales como el recuento leucocitario, y la proteína C reactiva, entregando así información útil acerca del estado pro-inflamatorio en que se encuentra el paciente^{34,35}.

Investigaciones realizadas en el medio nacional y mundial han demostrado que existe asociación entre parámetros de laboratorio de manera independiente, tales como procalcitonina plasmática, bilirrubinemia, recuento plaquetario o creatininemia, y una mayor mortalidad por sepsis o *shock* séptico cuando estos parámetros se encuentran alterados^{35,36}. Sin embargo, no existen actualmente estudios nacionales que demuestren si pacientes en sepsis o *shock* séptico que presentan las globulinas totales y/o el recuento linfocitario plasmático disminuidos tendrían una mayor mortalidad.

Hipótesis

Pacientes con sepsis o *shock* séptico, que presentan globulinas plasmáticas y/o recuento linfocitario plasmático disminuido, tienen mayor mortalidad.

Objetivos

- Determinar si existe asociación entre niveles plasmáticos bajos de globulinas totales o recuento linfocitario y mayor mortalidad, en pacientes con sepsis o *shock* séptico.
- Determinar si niveles plasmáticos bajos de globulinas totales o recuento linfocitario son factores de riesgo de mayor mortalidad en pacientes con sepsis o *shock* séptico.

Pacientes y Método

Se trata de un estudio analítico de cohorte y prospectivo. Se consideraron en el estudio a los pacientes ingresados en la UCI del Hospital Dr. Gustavo Fricke de Viña del Mar, Chile, entre el 1 de junio del 2009 y el 30 de noviembre de 2009. Se reclutó a todos los ingresos que cumplieron con los criterios de inclusión definidos en este estudio.

Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años que al momento del ingreso a la UCI tenían el diagnóstico confirmado de sepsis, sepsis grave o *shock* séptico, de acuerdo a las definiciones categóricas de la American College of Chest Physicians^{1,3}(ACCP), lo que fue controlado por los investigadores.

Criterios de exclusión

Se excluyó a los pacientes con historia de inmunosupresión o inmunodeficiencias a su ingreso: uso actual de fármacos inmunosupresores (incluido uso de corticosteroides sistémicos en cualquier dosis); sometidos a trasplantes; insuficiencia renal crónica etapa III en adelante; pacientes en hemodiálisis crónica; pacientes con el antecedente de malnutrición calórico proteica

grave, evaluado a través de indicadores antropométricos: IMC < 16³⁷, perímetro muscular braquial < 60% del valor normal (hombre: 27,3; mujer: 20,7)³⁸, pliegue tricipital < 60% del valor normal (hombre: 10; mujer: 18)³⁸, y de valores séricos de albúmina < 2,5 g/L; transferrina < 100 mg/dL³⁹; infección por virus de inmunodeficiencia humana; síndromes linfoproliferativos; pacientes esplenectomizados; anemia aplásica; mieloptisis; y síndromes mielodisplásicos.

La recolección de datos fue realizada por dos observadores, mediante revisión de los registros de cada paciente admitido en el servicio antes señalado. Los pacientes fueron seguidos por los observadores diariamente desde su ingreso hasta el alta médica, traslado a un servicio de menor complejidad, o hasta su fallecimiento, con plazo límite de seguimiento a los 30 días de haber ingresado al servicio. Los datos de las variables en estudio se obtuvieron a partir de los exámenes tomados diariamente a los enfermos como parte de su cuidado habitual. Los datos recolectados fueron ingresados a una planilla creada con el Software FileMaker Pro v9.0, posteriormente llevados a una base de datos diseñada con el software Microsoft Excel 2007, y tabulados de acuerdo a su variable correspondiente, para su posterior análisis estadístico.

Se trabajó con las siguientes variables: edad, sexo, foco séptico, días UCI, mortalidad, APACHE II score al ingreso, SOFA score al ingreso, globulinas totales plasmáticas y recuento linfocitario plasmático.

Para el análisis estadístico se utilizó el software estadístico SPSS 16.0 y Stata 10.0, considerando como significativo un valor de $p < 0,05$. Para la descripción de variables continuas se utilizaron los estadígrafos media, desviación estándar (DS), mediana y rango intercuartil (RIC), según correspondiera. La descripción de variables cualitativas se realizó mediante frecuencias absolutas y relativas. Para determinar la distribución de las variables cuantitativas se ocupó la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las varianzas fueron comparadas mediante la prueba de Levene. Para determinar si existió asociación entre las variables se trabajó con la prueba de χ^2 para variables cualitativas, la prueba t de Student si la variable dependiente cuantitativa tuvo distribución normal, y la prueba U de Mann Whitney si la variable dependiente cuantitativa presentó distribución no normal. El recuento linfocitario plasmático y las globulinas totales plasmáticas fueron analizados mediante curva de características de receptor / operador (ROC) para conocer su capacidad diagnóstica en la predicción de mortalidad. Para determinar si existía diferencia entre las áreas bajo las curvas (ABC) ROC, éstas fueron comparadas mediante la prueba de χ^2 y mediante el test de Hanley y McNeil. Finalmente, se realizó un análisis multivariado mediante regresión logística con método *stepwise* para la estimación de riesgos, controlando por variables confundentes.

Tabla 1. Caracterización de los pacientes con sepsis. Hospital Dr. Gustavo Fricke, Chile (n: 103)

Parámetro	Sobrevivientes (n = 72)	Fallecidos (n = 31)	Valor de p
Sexo			0,59*
Femenino – n (%)	33 (32)	16 (15,5)	
Masculino – n (%)	39 (37,9)	15 (14,6)	
Edad (media ± DS)	55,7 ± 17,7	67,9 ± 10,1	< 0,001†
Días de estadía hospitalaria (media ± DS)	16,3 ± 11,3	9,8 ± 8,1	0,004†
Foco séptico – n (%)			0,72*
Respiratorio	31 (43,1)	13 (41,9)	
Digestivo	29 (40,3)	12 (38,7)	
Urinario	5 (6,9)	2 (6,5)	
Cutáneo	4 (5,6)	2 (6,5)	
Encefálico	2 (2,8)	0	
Cardiovascular	1 (1,4)	2 (6,5)	
Score APACHE (media ± DS)	17,5 ± 7,5	24,4 ± 6,7	< 0,001§
Score SOFA (media ± DS)	5,6 ± 3,2	8,1 ± 3,7	0,001§

*χ²; †U Mann Whitney; §t-Student.

Resultados

Cumplieron los criterios de inclusión e ingresaron al estudio 103 pacientes. De los 103 pacientes, hubo 72 (69,9%) sobrevivientes, 33 (32%) de sexo femenino. Hubo 31 (30,1%) fallecidos, de los cuales 16 (15,5%) fueron de sexo femenino. La mortalidad fue similar a la registrada en las publicaciones nacionales para este grupo de pacientes²¹. La media de edad del grupo de fallecidos fue de 67,9 ± 10,1 años (IC 95% 64,4-71,6)

mientras que en los sobrevivientes fue de 55,7 ± 17,7 años (IC 95% 51,5-59,8). Los sobrevivientes presentaron una estadía hospitalaria media de 16,3 ± 11,3 días, no así los fallecidos que tuvieron una media de sólo 9,8 ± 8,1 días. Hubo diferencia significativa al comparar la edad, estadía hospitalaria, y scores de APACHE y SOFA de los sobrevivientes vs fallecidos (valor de p < 0,05), acorde a lo publicado en la literatura mundial^{40,41}. Más resultados de ambos grupos se muestran en la Tabla 1.

Con respecto al foco séptico, en el grupo de pacientes que sobrevivieron el foco más frecuente fue respiratorio con 31 (43,1%) infectados, seguido por el digestivo con 29 (40,3%), urinario con 5 (6,9%), cutáneo con 4 (5,6%), encefálico con 2 (2,8%) y finalmente el cardiovascular con sólo 1 (1,4%) paciente. De los fallecidos, 13 (41,9%) fueron de foco respiratorio, 12 (38,7%) de foco digestivo, presentando los focos cutáneo, cardiovascular y urinario, 2 (6,5%) pacientes cada uno. Dichos resultados son concordantes a lo observado en otros trabajos, que informan que para sepsis y *shock* séptico, los sitios de infección más comunes, tanto intra como extra-hospitalarios son el pulmón, seguido del abdomen y tracto urinario^{42,43}.

En relación al análisis univariado de los datos, hubo asociación significativa en la mediana del recuento linfocitario diario medido a partir del 3^{er} día y mortalidad. También hubo diferencia entre el promedio acumulado del recuento linfocitario a partir de los cuatro primeros días, y el promedio del recuento linfocitario de la estadía completa, con mortalidad (valor de p < 0,05) (Tabla 2).

El ABC de la curva ROC del recuento linfocitario medido al 3^{er} día fue de 0,68 (IC 95% 0,53-0,82), con sensibilidad y especificidad de 75 y 52% respectivamente para un punto de corte de 510 linfocitos/mm³. El recuento linfocitario medido al cuarto día tuvo un ABC de 0,71 (IC 95% 0,59-0,84), con sensibilidad de 81% y especificidad

Tabla 2. Pacientes con sepsis. Recuento linfocitario según mortalidad. Hospital Dr. Gustavo Fricke, Chile (n: 103)

Medición	Sobrevivientes (n = 72)		Fallecidos (n = 31)		Valor de p*
	Mediana	RIC	Mediana	RIC	
Medición diaria del recuento linfocitario en el primer día	810	520-1.430	694	300-1.450	0,522
en el segundo día	759	490-1.301	730	320-1.470	0,728
en el tercer día	894	505-1.205	506	280-1.028	0,011
en el cuarto día	960	620-1.480	550	390-860	0,004
Promedio acumulado de los recuentos linfocitarios diarios de las primeras 48 hrs	697	277-1.380	608	395-1.091	0,570
de las primeras 72 hrs	936	566-1.320	553	350-1.283	0,088
de las primeras 96 hrs	936	633-1.479	598	417-1.283	0,032
de las primeras 120 hrs	948	623-1.403	560	388-1.283	0,018
Promedio de los recuentos linfocitarios diarios a los 30 días	1.006	752-1.483	658	437-1.280	0,012

*U Mann-Whitney.

de 57% para un punto de corte de 570 linfocitos/mm³ (Figura 1 y Tabla 3).

El ABC de la curva ROC para el promedio del recuento linfocitario de los cuatro primeros días fue de 0,63 (IC95% 0,51-0,76), mientras que el ABC del promedio del recuento de la estadía completa fue 0,66 (IC95% 0,53-0,78) (Figura 1 y Tabla 3).

Al comparar el ABC de las curvas ROC para las variables: recuento linfocitario al tercer día, recuento al cuarto día, promedio de los recuentos linfocitarios de los cuatro primeros días y promedio de la estadía completa, no se observó diferencia significativa entre ellas (valor de $p > 0,05$) (Figura 2).

Las mediciones diarias de las globulinas plasmáticas

Figura 1. Pacientes con sepsis. Curvas ROC del recuento linfocitario vs mortalidad.

Tabla 3. Pacientes con sepsis. Hospital Dr. Gustavo Fricke, Chile. Análisis de curvas ROC para recuento linfocitario vs mortalidad									
Medición	ABC	EE	Valor de p*	IC95%	Pto. corte	S	E	LR(+)	LR(-)
Medición diaria del recuento linfocitario en el tercer día	0,679	0,07	0,011	0,53-0,82	510	75%	52,2%	1,57	0,48
en el cuarto día	0,712	0,06	0,004	0,59-0,84	570	80,7%	57,1%	1,88	0,34
Promedio acumulado de los recuentos linfocitarios diarios de las primeras 96 hrs	0,634	0,07	0,032	0,51-0,76	601	80,2%	51,6%	1,66	0,38
Promedio de los recuentos linfocitarios diarios a los 30 días	0,657	0,06	0,012	0,53-0,78	716	79,2%	64,5%	2,23	0,32
*U Mann-Whitney.									

Figura 2. Pacientes con sepsis. Comparación entre curvas ROC de recuento linfocitario. $\chi^2 = 3,07$ (valor de $p = 0,38$); z de Hanley y McNeil $< 1,96$ (valor de $p > 0,05$).

Tabla 4. Pacientes con sepsis. Hospital Dr. Gustavo Fricke, Chile. Análisis multivariado del recuento linfocitario vs mortalidad

Medición	Sobrevivientes	Fallecidos	
	OR	OR (IC95%)	Valor de p
Recuento linfocitario en el primer día	1,00	3,67 (1,027-13,11)	0,045
en el segundo día	1,00	3,67 (1,025-13,14)	0,045
en el tercer día	1,00	3,67 (1,029-13,16)	0,034
en el cuarto día	1,00	3,67 (1,027-13,13)	0,05
SOFA score	1,00	0,66 (0,43-0,99)	0,045

no dieron diferencia significativa entre fallecidos y sobrevivientes en relación a mortalidad (valor $p > 0,05$). Sí se observó diferencia en el promedio acumulado de las mediciones diarias de las globulinas totales plasmáticas a partir del día 22 (valor de $p = 0,049$), y el promedio de las mediciones diarias de las globulinas durante la estadía completa, con la mortalidad (valor de $p = 0,042$). Sin embargo, se descartó profundizar en su análisis por no ser diferencias clínicamente relevantes.

Al realizar el análisis multivariado de los recuentos linfocitarios vs mortalidad, se consideraron como variables confundentes la edad, estadía, y *scores* APACHE y SOFA al ingreso. Sin embargo, el método *stepwise* sólo estimó el *score* SOFA como variable a considerar en el modelo de regresión logística. Al incluir las variables en estudio en el modelo de regresión, el recuento linfocitario bajo

medido desde el primer día apareció como factor de riesgo de mayor mortalidad (OR 3,67, IC 95% 1,027-13,11) (valor de $p < 0,05$) (Tabla 4). No hubo co-linealidad entre las variables del modelo.

Discusión

En el presente estudio se demostró una asociación significativa entre un recuento linfocitario bajo y mayor mortalidad a partir del tercer día de medición, pero también en el cálculo del promedio acumulado del recuento linfocitario a partir de los cuatro primeros días y en el promedio linfocitario del total de días que el paciente residió en UCI (valor de $p < 0,05$). Se determinó una capacidad diagnóstica global de 68% para la medición del recuento linfocitario al tercer día, con una sensibilidad aceptable (75%) y especificidad baja (52,2%). Estos resultados podrían a futuro permitir utilizar al recuento linfocitario como una herramienta diagnóstica que ayude al clínico a reconocer aquellos pacientes con mayor riesgo de fallecer, cuando se obtiene un recuento linfocitario menor a 510 linfocitos/mm³ en el tercer día de estadía en UCI. Estos hallazgos no deben ser interpretados con la intención de transmitir que la presencia de un recuento linfocitario bajo al tercer día deba sellar el pronóstico de un enfermo, ni fomentar una conducta menos agresiva en estos pacientes. La importancia de identificar pacientes con elevado riesgo de morir como consecuencia de la injuria séptica, a través de la determinación del recuento linfocitario, permitiría reconocer enfermos que podrían requerir monitoreo o intervenciones de mayor complejidad para reducir su mortalidad. En otras palabras, los potenciales resultados de esta investigación pueden constituir un elemento para optimizar el cuidado de los pacientes críticos con sepsis grave. El recuento de linfocitos bajos pareciera ser entonces sólo un marcador de gravedad de la injuria séptica, pero no debe entenderse como un factor pronóstico inicial (primeras 48 hrs).

La comparación entre curvas ROC para las mediciones de los recuentos linfocitarios a distintos días demostró que no existe un rendimiento significativamente diferente entre ellas. No obstante, en el contexto clínico de un paciente con sepsis o *shock* séptico, aquella medición que asocie precozmente un pronóstico más ominoso para el paciente será la herramienta más útil, y entre las analizadas, el recuento linfocitario a partir del tercer día se presenta como la medición más temprana y confiable. El análisis multivariado demostró además que el recuento linfocitario medido precozmente sería un parámetro independiente de riesgo de mayor mortalidad.

El recuento diario de globulinas plasmáticas bajo su valor normal no demostró una diferencia significativa

con mayor mortalidad. El promedio acumulado de las mediciones diarias de globulinas a los 22 y 30 días sí lo hizo, pero clínicamente no es útil ni relevante como parámetro predictor de mortalidad por ser muy tardío. Es posible que un tamaño de muestra insuficiente no haya permitido establecer una diferencia significativa, ó que exista un proceso fisiopatológico de base donde el papel de los linfocitos B productores de inmunoglobulinas no haya sido el principal evento en el proceso inflamatorio.

Los mecanismos y las bases moleculares para la inmunosupresión inducida por sepsis aún no están totalmente establecidos. Se han descrito alteraciones tanto en la respuesta inmune innata como adaptativa⁴⁴. Se ha observado, en forma particular, un aumento de la apoptosis de células efectoras inmunes⁴⁵. Dos importantes vías para la apoptosis son activadas: la extrínseca o mediada por el receptor iniciador de muerte caspasa-8, que involucra la superfamilia de los receptores de FNT; y la vía intrínseca o vía caspasa-9 mitocondrial, que interactúa con los miembros pro-apoptosis y los anti-apoptosis de la familia de los BCL-2⁴⁶. Se ha descrito además un *shift* desde un fenotipo inmune TH1 hacia un fenotipo TH2 anérgico, y se ha sugerido que podría existir una regulación hacia arriba de proteínas inhibitorias, ó una regulación hacia abajo de proteínas co-estimuladoras⁴⁷. Recientemente se han identificado moléculas que parecieran tener un rol inmunomodulador esencial, tales como el receptor PD-1 (*programmed death-1*), miembro de la superfamilia B7-CD28, expresada en la superficie de células T CD4 y CD8 y cuya activación inhibiría la proliferación de las células T, la producción de citoquinas, y atenuaría la función de las células T citotóxicas⁴⁷.

Se ha visto una marcada pérdida de linfocitos B, células T CD4 y células dendríticas, lo cual disminuye la producción de anticuerpos, activación de macrófagos y presentación de antígenos, respectivamente⁴⁸. Se ha observado además un aumento de las células T reguladoras y de células supresoras derivadas de líneas mieloides, que han sugerido un rol importante de estas células en la progresión y disfunción inmune⁴⁷. La importancia potencial de la depleción de linfocitos es ilustrada en estudios con animales, que muestran que la prevención de apoptosis de linfocitos aumentaría la sobrevivencia⁴⁹. El enfoque de los esfuerzos en el diseño de nuevas terapias dirigidas a bloquear el proceso pro-apoptótico, mejoraría entonces la sobrevivencia de los pacientes con sepsis.

El seguimiento de los pacientes por 30 días podría ser una limitación que este estudio presentó. Se requiere entonces de estudios que realicen seguimientos por un período de tiempo más largo. En cuanto a la recolección

de datos, un estudio multicéntrico permitiría extrapolar las conclusiones obtenidas a una población mayor. Respecto al tamaño de muestra, sería conveniente aumentar el número de participantes en el estudio para disminuir posibles errores aleatorios.

Sería interesante a futuro estudiar la asociación entre recuento linfocitario bajo y mayor mortalidad, analizando según el origen de la sepsis. Además sería sugestivo considerar dicha asociación por subgrupos de linfocitos, ya que el papel fisiopatológico de este tipo de leucocito pudiese ser distinto según el origen de la sepsis.

Nuestros resultados orientan hacia nuevas líneas de investigación que busquen la existencia de un posible mecanismo inhibitorio o bloqueador de la apoptosis linfocitaria en sepsis, el cual podría mejorar la sobrevivencia en este grupo de pacientes.

Agradecimientos. Cordialmente agradecemos a Carlos Merino, médico Intensivista y Hematólogo del Hospital Dr. Gustavo Fricke, a Victoria Novik, Endocrinóloga del Hospital Dr. Gustavo Fricke, y a Felipe Martínez, becario de Medicina Interna de la Universidad de Valparaíso, por su constante colaboración, esfuerzo y dedicación en la corrección y análisis de este trabajo; y a todos los médicos y becarios residentes de la Unidad de Cuidados Intensivos de dicho hospital por su disposición.

Resumen

Introducción: No existen estudios que demuestren si pacientes en sepsis o *shock* séptico que presentan globulinas plasmáticas totales y/o recuento linfocitario plasmático disminuidos, tendrían mayor mortalidad. **Pacientes y Método:** Estudio de cohorte prospectivo de 103 pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos, que cumplían criterios de sepsis o *shock* séptico, seguidos diariamente en el Hospital Dr. Gustavo Fricke entre junio y noviembre de 2009. **Resultados:** Hubo asociación entre mortalidad y recuento linfocitario medido a partir del tercer día (valor $p < 0,05$), pero no al comparar mortalidad con mediciones de globulinas plasmáticas (valor $p > 0,05$). El área bajo la curva ROC del recuento linfocitario medido al tercer día fue 0,68 (IC 95% 0,53-0,82), con una sensibilidad de 75%, especificidad 52%, LR(+) 1,57 y LR(-) 0,48 para un punto de corte de 510 linfocitos/mm³, comportándose además como factor de riesgo independiente de mortalidad (OR 3,67, IC 95% 1,03-13,1). **Discusión:** El recuento linfocitario se asocia precozmente y en forma independiente al pronóstico de mayor mortalidad en estos pacientes.

Referencias

- 1.- Levy M M, Fink M P, Marshall J C, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/SICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31 (4): 1 250-6.
- 2.- Rudiger A, Stotz M, Singer M. Cellular processes in sepsis. *Swiss Medical Weekly* 2008; 138 (43-44): 629-34.
- 3.- American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine. Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-74.
- 4.- Balk R A. Severe sepsis and septic shock. Definitions, epidemiology, and clinical manifestations. *Crit Care Clin* 2000; 16: 179-92.
- 5.- Neviere R, Parsons P, Wilson K. Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome: Definitions, epidemiology, and prognosis. *De uptodate.com*. 2008: 1-14. (Consultado el 22 de Septiembre de 2009).
- 6.- Bone R, Grodzin J, Balk R. Sepsis: A new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997; 112: 235-43.
- 7.- Schultz M, Determann R. PCT and sTREM-1: The markers of infection in critically ill patients? *Medical Science Monitor* 2008; 14 (12): 241-7.
- 8.- Finfer S, Bellomo R, Lipman J, French C, Dobb G, Myburgh J. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med* 2004; 30: 589-96.
- 9.- Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson N D, Gordo F, Honrubia T, Penuelas O, et al. Incidence and outcome of sepsis in an health area from Madrid, Spain. Program and Abstracts 100th International Conference, American Thoracic Society, May 21-26, 2004. Orlando, Florida, USA, page A846 poster C94.
- 10.- Flaaten H. Epidemiology of sepsis in Norway in 1999. *Crit Care* 2004; 8: 180-4.
- 11.- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303-10.
- 12.- Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre M C, Guidet B; CUB-Réa Network. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Réa Network. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 165-72.
- 13.- Padkin A, Goldfrad C, Brady A R, Young D, Black N, Rowan K. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hours in intensive care units in England, Wales and Northern Ireland. *Crit Care Med* 2003; 31: 2332-8.
- 14.- Martin G S, Mannino D M, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 1546-54.
- 15.- Kreger B E, Craven D E, Carling P C, McCabe W R. Gram-negative bacteremia. III. Reassessment of etiology, epidemiology and ecology in 612 patients. *Am J Med* 1980; 68: 332-43.
- 16.- Shubin H, Weil M H. Bacterial shock. *JAMA* 1976; 235: 421-4.
- 17.- Dombrovskiy V Y, Martin A A, Sunderram J, Paz H L. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007; 35: 1244-50.
- 18.- Esper A, Martin G S. Is severe sepsis increasing in incidence and severity?. *Crit Care Med* 2007; 35: 1414-5.
- 19.- Vincent J L, Sakr Y, Sprung C L, Ranieri V M, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006; 34: 344-53.
- 20.- Dombrovskiy V Y, Martin A A, Sunderram J, Paz H L. Facing the challenge: decreasing case fatality rates in severe sepsis despite increasing hospitalizations. *Crit Care Med* 2005; 33: 2555-62.
- 21.- Dougnac A, Mercado M, Cornejo R. Prevalencia de sepsis grave en las Unidades de Cuidado Intensivo. Primer estudio nacional multicéntrico. *Rev Med Chil* 2007; 135: 620-30.
- 22.- Bone R C, Fisher C J Jr, Clemmer T P, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; 317: 653-8.
- 23.- Ziegler E J, Fisher C J Jr, Sprung C L, Straube R C, Sadoff J C, Foulke G E, et al. Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1991; 324: 429-36.
- 24.- Abraham E, Wunderink R, Silverman H, Perl T M, Nasraway S, Levy H, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome. A randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. TNF-alpha MAb Sepsis Study Group. *JAMA* 1995; 273: 934-41.
- 25.- Dhainaut J F, Vincent J L, Richard C, Lejeune P, Martin C, Fierobe, et al. CDP 571, a humanized antibody to human tumor necrosis factor: Safety, pharmacokinetics, immune response, and influence of the antibody on cytokine concentrations in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1995; 23: 1461-9.
- 26.- Bone R C, Balk R A, Fein A M, Perl T M, Wenzel R P, Reines H D, et al. A second large controlled clinical study of E5, a monoclonal antibody to endotoxin: Results of a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 1995; 23: 994-1006.
- 27.- Rangel-Frausto M S, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis C S, Wenzel R P. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273: 117-23.
- 28.- Guidet B, Barakett V, Vassal T, Petit J C, Offenstadt G. Endotoxemia and bacteremia in patients with sepsis syndrome in the intensive care unit. *Chest* 1994; 106 (4): 1194-201.
- 29.- Pinsky M R, Matuschak G M. Multiple organ failure: Failure of host defense homeostasis. *Crit Care Clin* 1989; 5: 199-220.
- 30.- Bone R C. Immunologic dissonance: A continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med* 1996; 125: 680-7.
- 31.- Neviere R. Pathophysiology of sepsis. *De uptodate.com*. 2008: 1-14. (accedido el 22 de septiembre de 2009).
- 32.- Van Der Poll T, Lowry S F. Tumor necrosis factor in sepsis: Mediator of multiple organ failure or essential part of host defense. *Shock* 1995; 3: 1-12.
- 33.- Pinsky M R, Vincent J L, Deviere J, Alegre M, Kahn R J, Dupont E. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest* 1993; 103: 565-75.
- 34.- Hatherill M, Tibby S, Sykes K, Turnes C, Murdoch IA. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child* 1999; 81: 417-21.
- 35.- Claeys R, Vinken S, Spapen H, ver Elst K, Decocchez K, Huyghens L, et al. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: Clinical and biological correlates. *Crit Care Med* 2002; 30 (4): 757-62.
- 36.- Marshall J C, Cook D J, Christou N V, Bernard G R, Sprung C L, Sibbald W J. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995; 23 (10): 1638-52.
- 37.- James W P T, Ferro-Luzzi A, Waterlow J C. Definition of chronic energy deficiency in adults. *Eur J Clin Nutr* 1988; 42: 969-81.
- 38.- Frisancho A R. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 2540-5.
- 39.- Blackburn G L, Thornton P A. Nutritional assessment of the hospitalized patient. *Med Clin North Am* 1979; 63: 1103-15.
- 40.- Capuso M, Valpondi V, Sgarbi A, Bortolazzi S, Pavoni V, Gilli G, et al. Validation of severity scoring systems SAPS II and APACHE II in a single-center population. *Intensive Care Med* 2000; 26 (12): 1779-85.
- 41.- Minne L, Abu-Hanna A, de Jonge E. Evaluation

- of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. *Crit Care*. 2008; 12 (6): R161. Epub 2008 Dec 17. Review.
- 42.- Sands K E, Bates D W, Lanken P N, Graman P S, Hibberd P L, Kahn K L, et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers: Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. *JAMA* 1997; 278: 234-40.
- 43.- Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults: a multicenter prospective study in intensive care units: French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA* 1995; 274: 968-74.
- 44.- Pugin J. Immunoestimulation is a rational therapeutic strategy in sepsis. *Novartis Found Symp* 2007; 280: 21-7.
- 45.- Hotchkiss R S, Nicholson D W. Apoptosis and caspases regulate death and inflammation in sepsis. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 813-22.
- 46.- Ayala A, Wesche-Soldato D E, Perl M, Lomas-Neira J L, Swan R, Chung C S. Blockade of apoptosis as a rational therapeutic strategy for the treatment of sepsis. *Novartis Found Symp* 2007; 280: 37-49.
- 47.- Brahmamdam P, Inoue S, Unsinger J, Chang K C, McDunn J E, Hotchkiss R S. Delayed administration of anti-PD-1 antibody reverses immune dysfunction and improves survival during sepsis. *J Leukoc Biol* 2010; 88 (2): 233-40.
- 48.- Hotchkiss R S, Karl I E. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348: 138-50.
- 49.- Oberholzer C, Oberholzer A, Bahjat F R, Minter R M, Tannahill C L, Abouhamze A, et al. Targeted adenovirus-induced expression of IL-10 decreases thymic apoptosis and improves survival in murine sepsis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 11503-8.