

## Patrón de respuesta de linfocitos en sepsis severa y su asociación con mortalidad en el paciente crítico

**María del Rosario Muñoz Ramírez,\* Carlos Eduardo Chávez Pérez,‡ Luis Ángel Aguilar Ríos,§ Josué Alejandro Campos Díaz,|| Víctor Manuel Sánchez Nava†**

### RESUMEN

**Antecedentes:** La inmunosupresión inducida por sepsis es un mecanismo severo que ocurre no sólo de manera sistémica, sino también a nivel local. Las alteraciones incluyen linfopenia severa, disminución de la proliferación de células T y la producción de citoquinas.

**Material y métodos:** Es un estudio retrospectivo realizado durante seis meses. Se revisaron los expedientes de todos los pacientes adultos consecutivos con sepsis grave y estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos mayor a siete días y que tuvieron al menos dos hemogramas completos. La linfopenia se definió como cualquier valor por debajo de  $0.8 \times 10^9/L$ , los pacientes fueron divididos de acuerdo a la cuenta de linfocitos ( $< 800$  y  $> 800^9/L$ ).

**Resultados:** Se incluyeron 38 pacientes. La edad media fue de  $60.45 \pm 19.45$  años, (68.4%) eran hombres. Diagnósticos de ingreso: médicos 52.6, 18.4% quirúrgicos y trauma 28.9%. APACHE II y SOFA fueron  $17 \pm 4.75$  y  $6 \pm 2.8$  respectivamente. La media de la ventilación mecánica fue de  $7 \pm 6.7$  días. La duración de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos fue de  $12.5$  días  $\pm 8.15$ . Siete pacientes (18.4%) murieron. Se encontró una asociación con la cuenta de linfocitos  $<$  de  $800^9/L$  y mortalidad a su ingreso y egreso. El análisis de regresión logística mostró que la cuenta de linfocitos al ingreso tuvo una mayor asociación con mortalidad  $p=0.073$ .

**Conclusiones:** La linfopenia persistente se asoció con la mortalidad sin significancia estadística. Un fallo para normalizar la linfopenia se asoció con la mortalidad. La

### SUMMARY

**Background:** Sepsis-induced immunosuppression is a severe mechanism occurring not only systematically but also locally. Alterations include severe lymphopenia, decreased T-cell proliferation and cytokine production.

**Material and methods:** A retrospective study was performed during a 6 months period. Data were collected from the records of all consecutive adult patients with severe sepsis who stayed for more than seven days in Intensive Care Unit and had at least two complete blood counts. We divided the patients by lymphocyte count ( $< 800$  and  $> 800^9/L$ ). Lymphopenia was defined as any value below  $0.8 \times 10^9/L$ .

**Results:** 38 patients were included. Mean age was  $60.45 \pm 19.45$  years, (68.4%) were males. Admission diagnosis: medical 52.6%, surgical 18.4% and trauma 28.9%. Mean APACHE II and SOFA score were  $17 \pm 4.75$  and  $6 \pm 2.8$  respectively. The mean of mechanical ventilation was  $7 \pm 6.7$  days. The length of stay in Intensive Care Unit was  $12.5$  days  $\pm 8.15$ . Seven patients (18.4%) died during hospitalization. Logistic regression analysis showed that admission count of lymphocytes had greater association with mortality  $p=0.073$ .

**Conclusions:** Persistent lymphopenia is associated with mortality without statistically significance. A failure to normalize lymphopenia is associated with mortality. Preventing lymphocyte dysfunction, specifically preventing its apoptosis following sepsis has been shown to improve mortality.

\* Profesor titular de la residencia de Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

‡ Profesor asociado de la residencia Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

§ Residente de segundo año de Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

|| Residente de cuarto año Medicina Interna.

† Director del programa de Residencia Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital San José-Tecnológico de Monterrey

Fecha de recepción: 15 de agosto 2013

Fecha de aceptación: 12 de septiembre 2013

prevención de la disfunción de los linfocitos, específicamente la prevención de la apoptosis después de la sepsis se ha demostrado que mejora la mortalidad.

**Palabras clave:** Linfocitos, sepsis, mortalidad.

## INTRODUCCIÓN

El proceso patológico séptico, es el cual comprende varias entidades desde el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), sepsis, sepsis grave y choque séptico, con alta incidencia en la población, y que además comparten características fisiopatológicas en su desarrollo.<sup>1</sup>

Los pacientes sépticos tienen alteraciones sustanciales, incluso que amenazan la vida; existe una heterogeneidad significativa en la respuesta inflamatoria, algunos con hiperestimulación inmune, mientras que otros parecen suprimidos. Esta heterogeneidad también afecta las líneas celulares, mientras los neutrófilos funcionan adecuadamente en algunos pacientes, en otros las manifestaciones pueden abarcar la apoptosis linfocitaria.<sup>2,3</sup>

Sin embargo, se considera que la respuesta inmunitaria inicial en los procesos sépticos es proinflamatoria; sin embargo, posteriormente, la sepsis es acompañada por la aparición de un fallo inmunológico sistémico<sup>4</sup> caracterizado principalmente por disminución en la expresión de HLA-DR, así como disminución en la cuenta de linfocitos-B y linfocitos CD4.<sup>5</sup> La apoptosis de linfocitos y en el caso de persistir ésta, es de mal pronóstico al paciente.<sup>6</sup>

Las alteraciones de los linfocitos inducidas por la sepsis incluyen linfopenia severa debido al aumento de la apoptosis, la disminución de la proliferación de células T y de la producción de citoquinas además del aumento del porcentaje de células T reguladoras. La presencia de éstas se asocian con aumento de la mortalidad y el riesgo de las infecciones nosocomiales.<sup>4</sup>

En los pacientes con shock séptico con un desenlace fatal, el porcentaje de CD19 + CD23 + fue menor que en los pacientes de supervivencia. La expresión de células B fue mayor en los pacientes con sepsis grave y se asoció con mortalidad.<sup>7</sup>

Los mecanismos moleculares que se prevé sean los causantes de los fenómenos de apoptosis, mediados por la disminución de la expresión de proteínas antiapoptóticas en pacientes sépticos posteriormente a cinco días de evolución, así como la reducción de la actividad de la caspasa.<sup>8</sup>

En el contexto del paciente crítico, se ha observado que la presencia de apoptosis linfocitaria es

**Key words:** *Lymphocytes, sepsis, mortality.*

un factor predictivo de mortalidad,<sup>6</sup> así como también la disminución en el número de linfocitos, la disminución de los NK (*Natural Killer*) y la incapacidad de recuperación de la linfopenia son también asociados a aumento de la mortalidad.<sup>9,10</sup>

En el presente trabajo, buscamos encontrar la relación entre el patrón del conteo de linfocitos con la mortalidad en los pacientes con sepsis severa.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Características del estudio:

- Observacional, retrospectivo, transversal.

### Población de estudio:

- Pacientes ingresados a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital San José Tec Salud.

### Muestra:

Por conveniencia, los pacientes que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva durante el periodo comprendido del 1º de enero hasta el 30 de agosto de 2012.

### Criterios de ingreso:

- Pacientes con diagnóstico de sepsis severa mayores de 18 años.
- Estancia superior a siete días y, por lo menos,
- Dos determinaciones de biometría hemática completa durante su estancia.

### Criterios de exclusión:

- Pacientes que no cuentan con los datos necesarios para el estudio.
- Pacientes con antecedentes de enfermedades hematológicas.

### Metodología:

- Se realizó la selección de pacientes mediante los criterios de ingreso. Se revisaron los expe-

dientes obteniéndose variables demográficas, clínicas y hematológicas: edad, sexo, diagnóstico de ingreso, APACHE II y SOFA, duración de la estancia y la mortalidad en la Unidad de Cuidados Intensivos. También se obtuvieron los resultados de los hemogramas realizados, y se dividieron en grupos de acuerdo al recuento de linfocitos < 800 y > 800<sup>9/L</sup>. Posteriormente se realizó su captura en hojas de cálculo por Microsoft Excel y consecutivamente su procesamiento estadístico con el software SPSS. Se realizaron tablas de contingencia para realizar correlaciones.

## RESULTADOS

Se incluyó un total de 38 pacientes, de los cuales 26 (68.4%) son del género masculino y 12 (31.6%) del género femenino (*Figura 1*), la edad promedio fue de 57.32 años ± 19.45.

El motivo de ingreso más frecuente fue el médico con 20 pacientes (52.6%), seguidos por el traumático con 11 pacientes (28.9%) y el quirúrgico con siete pacientes (18.4%) (*Figura 2*).

APACHE II de ingreso de 16.92 puntos ± 4.75, SOFA 5.5 ± 2.82. Requirieron ventilación mecánica 37 pacientes (97.4%), con un promedio de días de 9.45 días DE 6.709; requirieron vasopresor 57.9% (22 pacientes), y esteroide 26 pacientes (68.4%).

La estancia promedio de los pacientes en la Unidad de Terapia Intensiva fue de 14.4 ± 8.1 días, con una mortalidad de 18.4% (siete pacientes).

La cifra de leucocitos inicial fue de 15,470 cel / mm<sup>3</sup> ± 8,700, la cifra al egreso fue 10,450 cel/mm<sup>3</sup>, ± 3.99. La cifra de linfocitos inicial fue de 1,274 cel/mm<sup>3</sup> ± 655, al egreso 1,505 cel/mm<sup>3</sup> ± 774.

Ochenta y uno por ciento de los pacientes tenía un conteo inicial de linfocitos mayor de 800 cel, al egreso.

Se realizó correlación entre las cifras iniciales y finales de los linfocitos contra la mortalidad, donde encontramos entre los pacientes con cifras iniciales de linfocitos menores a 800 células, un OR 2.57 (intervalo de confianza 0.46-14.3) con RR 2.1 y p= 0.39. En el caso de los pacientes con cifras al egreso menores de 800 células encontramos OR 3.12 (intervalo de confianza 0.54-17.84) con RR 2.4 y p= 0.4.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Dentro de los resultados obtenidos encontramos que nuestra serie está compuesta por pacientes

de gravedad por APACHE II, encontrándose que el 50% de éstos son con choque séptico.

La estancia promedio supera a la registrada con anterioridad en nuestro centro,<sup>11</sup> probablemente por la gravedad de los pacientes.

En el patrón de los linfocitos, remarcar la presencia de linfopenia desde su ingreso; sin embargo, pocos pacientes con cifras menores de 800 células/mm<sup>3</sup>. Esto corresponde a lo descrito por otros autores.<sup>5</sup>

Observamos en nuestro análisis que la no recuperación de la cuantía de los linfocitos, la cual fue observada por el conteo final de éstos, está asociada a mortalidad en el grupo de paciente séptico. Datos similares a los encontrados por Monneret.<sup>4</sup>

Concluimos que, la linfopenia persistente se asoció con mortalidad sin significancia estadística. Un fallo para normalizar la linfopenia se asoció con la mortalidad. La prevención de la disfunción de linfocitos, específicamente la prevención de la apoptosis después de la sepsis se ha demostrado que mejora la mortalidad.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Departamento de Estadística y Archivo del Hospital San José Tec de Monterrey su disposición, colaboración y la valiosa ayuda que nos brindaron para la realización de este protocolo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Vincent JL, Martinez EO, Silva E. Evolving concepts in sepsis definitions. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2011;23(1):29-39. doi:10.1016/j.ccell.2010.12.002.
2. Remick DG. Pathophysiology of sepsis. *Am J Pathol*. 2007;170(5):1435-1444. doi:10.2353/ajpath.2007.060872.
3. Monneret G, Venet F, Pachot A, Lepape A. Monitoring immune dysfunctions in the septic patient: a new skin for the old ceremony. *Mol Med*. 2008;14(1-2):64-78.
4. Monneret G, Venet F. A rapidly progressing lymphocyte exhaustion after severe sepsis. *Crit Care*. 2012;16(4):1-2.
5. Gogos C, Kotsaki A, Pelekanou A, et al. Early alterations of the innate and adaptive immune statuses in sepsis according to the type of underlying infection. *Crit Care*. 2010;14(3):1-12.
6. Le Tulzo Y, Pangault C, Gacouin A, et al. Early circulating lymphocyte apoptosis in human septic shock is associated with poor outcome. *Shock*. 2002;18(6):487-494.
7. Monserrat J, de Pablo R, Diaz-Martín D, et al. Early alterations of B cells in patients with septic shock. *Crit Care*. 2013;17(3):R105. doi:10.1186/cc12750.
8. Paunel-Görgülü A, Kirichevska T, Lögters T, Windolf J, Flohé S. Molecular mechanisms underlying delayed apoptosis in neutrophils from multiple trauma patients with and without sepsis. *Mol Med*. 2012;18(1):325-335.

9. Heffernan DS, Monaghan SF, Thakkar RK, Machan JT, Cioffi WG, Ayala A. Failure to normalize lymphopenia following trauma is associated with increased mortality, independent of the leukocytosis pattern. *Crit Care*. 2012;16(1):R12.
10. Andaluz-Ojeda D, Iglesias V, Bobillo F, et al. Early natural killer cell counts in blood predict mortality in severe sepsis. *Crit Care*. 2011;15(5):R243.
11. Nava VMS, Ramírez M del RM, Chávez CE. Impacto de la aplicación del protocolo FASTHUG con mortalidad en los

pacientes con falla orgánica. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int*. 2012;26(1):21-25.

*Correspondencia:*

Dra. María del Rosario Muñoz Ramírez  
Canadá Núm. 320-4,  
Col. Vista Hermosa, Monterrey, N.L. 64620  
Tel: 818-3625674  
E-mail: charom66@hotmail.com