

# Uso de inmunoglobulina en choque séptico. Estudio retrospectivo de cohorte en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Ángeles Pedregal

Alejandro Enriquez Vidal,\* Christopher Hernández Cortés,\* Silvia Del Carmen Carrillo Ramírez,\* Juan Gerardo Esponda Prado\*

## RESUMEN

**Introducción:** El uso de las inmunoglobulinas como tratamiento adyuvante en choque séptico llega a ser una opción terapéutica como inmunomodulador, además de presentar un mecanismo de bloqueo de la apoptosis.

**Método:** Se revisó de forma retrospectiva, expedientes con el diagnóstico de choque séptico a su ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva, del 1 de agosto de 2014 al 31 de julio de 2015. Se integraron dos grupos uno con inmunoglobulina como coadyuvante. Se buscó medir la supervivencia por medio del método de Kaplan-Meier, con análisis de comparación de Mantel-Cox.

**Resultados:** El universo lo conformaron 18 pacientes con diagnóstico de choque séptico, distribuidos en dos grupos de nueve pacientes cada uno. El grupo 1 (inmunoglobulina): 22% de mortalidad con una mediana de 15 días en comparación con el grupo 2 (no inmunoglobulina): 55% de mortalidad con una mediana de ocho días, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.004$ ).

**Conclusiones:** Nuestro estudio mostró que hubo un aumento en la supervivencia en los pacientes que recibieron inmunoglobulina en comparación con aquellos que no. Sin embargo, se requieren de estudios prospectivos aleatorizados para recomendar su uso.

**Palabras clave:** Inmunoglobulinas, choque séptico, inmunomodulación.

## SUMMARY

**Introduction:** The use of immunoglobulins as adjunctive therapy in septic shock becomes a therapeutic option as an immunomodulator, and as a blocking mechanism of apoptosis.

**Method:** We reviewed retrospectively, patient's charts with the diagnosis of septic shock on admission to the ICU, from August 1, 2014 to July 31, 2015. Two groups were formed, one with immunoglobulin as an adjuvant. We sought to measure the statistical survival through Kaplan-Meier analysis comparing its significance with Mantel-Cox.

**Results:** The cohort was formed of 18 patients diagnosed with septic shock. Both groups were formed with 9 patients each. Group 1 (immunoglobulin): had a mortality of 22% with a median of survival of 15 days compared to the Group 2 (no immunoglobulin): mortality of 55% with a median of 8 days, with a statistically significant difference ( $p = 0.004$ ).

**Conclusions:** Our study showed that there was an increase in survival in patients receiving immunoglobulin compared to those without it. However, we believe that more prospective randomized trials should be made to recommend its use.

**Key words:** Immunoglobulin, septic shock, immunomodulation.

## INTRODUCCIÓN

El uso de las inmunoglobulinas como tratamiento adyuvante a las medidas conocidas y manejadas por las unidades de terapia intensiva en choque séptico es un tema de discusión actual. En varios estudios, esta opción terapéutica logró reducir la mortalidad asociada con choque séptico, la cual se estima como de 60% en las unidades de terapia intensiva del mundo. El uso de inmunoglobulinas es una opción terapéutica en busca de mejorar el pronóstico de estos pacientes.<sup>1,2</sup>

Los pacientes con choque séptico presentan una respuesta inflamatoria sistémica en cascada por li-

beración de componentes microbianos, endotoxinas, peptidoglicanos, ácido teicoico, exotoxinas y citoquinas como factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ), interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6). El uso de inmunomodulación con inmunoglobulinas intravenosas da la opción de frenar dicha respuesta inflamatoria, con otros efectos beneficiosos como: estimulación leucocitaria, opsonización e inactivación de toxinas.<sup>2-6</sup>

Los mecanismos de modulación permiten disminución de citoquinas proinflamatorias (IL-6, IL-1 y FNT- $\alpha$ ), modulación de la actividad de linfocitos B y T (CD4+ y CD8+) y la prevención de una excesiva activación del complemento. La modulación también incluye un mecanismo de bloqueo de la apoptosis al inhibir interacción con el receptor Fas (CD95) mediador de apoptosis celular.<sup>7-10</sup>

Diferentes estudios sustentan el uso de inmunoglobulina humana en choque séptico, en especial enriquecida con IgM. Algunos de ellos reportan mejores resultados con inicio en las primeras 24 horas, presentando menor mortalidad en sus grupos con relación a inicio tardío.<sup>11-17</sup>

El presente estudio muestra el uso de inmunoglobulina humana intravenosa en pacientes de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Ángeles Pedregal.

## MÉTODO

Se revisaron de forma retrospectiva, expedientes de pacientes con el diagnóstico de choque séptico a su ingreso en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Ángeles Pedregal, durante el periodo del 1 de agosto de 2014 al 31 de julio de 2015. Se tomó como criterio de inclusión todos los pacientes que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva con el diagnóstico de choque séptico (basados en los criterios diagnósticos de Surviving Sepsis 2012).<sup>18</sup> Se excluyó a aquellos que fueron trasladados a otra unidad o a aquellos en los que se utilizó la inmunoglobulina como tratamiento de cuadro no infeccioso. Nuestra cohorte se conformó de 18 pacientes. Se integraron dos grupos: grupo 1; grupo inmunoglobulina: a quienes se les inició inmunoglobulina humana IV, a dosis recomendada en la literatura de 0.4 a 0.6 g/kg peso día por cuatro a seis días. Grupo 2; grupo no inmunoglobulina: aquellos a los que no se les administró dosis de inmunoglobulinas.

## Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y de dispersión para describir las caracte-

\* Hospital Ángeles Pedregal.

terísticas generales de ambas poblaciones. Se utilizaron pruebas no paramétricas debido a que el sesgo y la curtosis demostraron que no había una distribución normal. Se utilizó el análisis de U de Mann-Whitney para descartar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, así como el método estadístico de Kaplan-Meier para determinar la mortalidad de ambos. Posteriormente, se utilizó el análisis de Mantel-Cox para determinar si hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, tomando como significativo valores de p menores a 0.05. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS v.19.

## RESULTADOS

La cohorte se conformó de 18 pacientes con diagnóstico de choque séptico. El grupo 1 (inmunoglobulinas) se conformó de nueve pacientes. De ellos, 7 (77.8%) eran del sexo masculino y dos (22.2%) del femenino. Con edades entre los 16 y los 76 años de edad (mediana de 61 años, percentil 25 de 54 años y 75 de 73 años; rango de 60 años). Al ingreso presentaron una mediana de 5 puntos en la escala de SOFA (evaluación secuencial del fallo orgánico)<sup>19</sup> (percentil 25: 3.5 puntos, percentil 75: 9 puntos), con un mínimo y un máximo puntaje de 2 y 10 puntos respectivamente. Con respecto a la escala de SAPS 3 (puntuación simplificada de fisiología aguda),<sup>20,21</sup> presentaron una mediana de 36.5 puntos (percentil 25 de 18% de mortalidad y percentil 75 de 63% de mortalidad). En estos pacientes, uno (11.1%) presentó el antecedente de diabetes mellitus tipo 2, dos (22.2%) de cáncer y siete (38.9%) de hipertensión arterial sistémica.

El grupo al que no se le administró inmunoglobulina (grupo 2) estuvo integrado por nueve pacientes. En este grupo, seis (66.7%) fueron del sexo masculino y tres (33.3%) del femenino. Con edades que fueron de los 40 a los 87 años de edad (mediana de 71 años, percentil 25 de 50 años y 75 de 79 años; rango de 47 años). Al ingreso presentaron una mediana en escala de SOFA de 7 (percentil 25: 3.50 puntos, percentil 75: 8.50 puntos), con un mínimo y un máximo puntaje de 1 y 16, respectivamente. Con respecto a la escala de SAPS 3, presentaron una mediana de 37

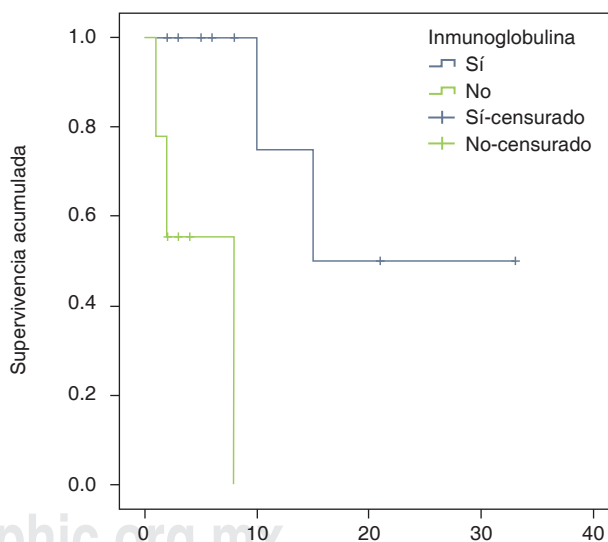
puntos (percentil 25 de 23 puntos y percentil 75 de 59 puntos). En este grupo, tres (33.3%) pacientes presentaron antecedente de diabetes mellitus 2, cuatro (44.4%) de cáncer y cinco (55.6%) de hipertensión arterial sistémica.

Se utilizó U de Mann-Whitney para confirmar que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (*Cuadro I*).

Por medio del análisis de Kaplan-Meier se calcularon y compararon las mortalidades de ambos grupos. (*Cuadro II*). El grupo 1 (inmunoglobulina) presentó 22% de mortalidad con mediana de 15 días en comparación con el grupo 2, que presentó 55% de mortalidad con mediana de ocho días (*Figura 1*), con diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.004$ ) (*Cuadro III*).

**Cuadro II. Comparación de medianas de tiempo de supervivencia entre grupo 1 y 2. (UTI-HAP 2014-2015).**

Inmunoglobulina	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
Sí	15.000			
No	8.000	.000		
Global	10.000	3.823	2.508	17.492



**Figura 1. Comparación en mortalidad por Kaplan-Meier entre el grupo 1 y 2 (UTI-HAP 2014-2015).**

**Cuadro I. Comparación entre grupos de estudio (UTI-HAP 2014-2015).**

	Grupo inmunoglobulina	Grupo no inmunoglobulina	p
Sexo	M 7 (77.8%) F 2 (22.2%)	M 6 (66.7%) F 3 (33.3%)	0.609*
SAPS 3	36.5	37	0.723*
SOFA	5	7	0.722*

\* U de Mann-Whitney.

**Cuadro III. Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia. (UTI-HAP 2014-2015).**

	Comparaciones globales		
	Chi-cuadrado ( $\chi^2$ )	gL	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	8.188	1	0.004

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Nuestro estudio mostró que hubo aumento en la supervivencia en los pacientes que recibieron inmunoglobulina en comparación con aquellos que no lo recibieron. Sin embargo, son varias las limitaciones a las que nos enfrentamos en este estudio; el primero y probablemente el de mayor peso, es que el estudio realizado fue de manera retrospectiva, por lo que los resultados presentan las limitaciones propias de estos estudios.

Ejemplo de esto se puede ver en la discrepancia en el tiempo de administración de la inmunoglobulina, la cual varió desde las 12 horas a los 10 días después del ingreso del paciente. Interesantemente notamos que en aquellos casos en los que se administró de forma tardía (mayor a los cuatro días) se presentó una alta mortalidad, lo cual concuerda con lo escrito ya en la literatura.<sup>2</sup> Sin embargo, debido a que la cantidad de pacientes en los que ocurrió dicha situación es mínima (dos sujetos), no nos atrevemos a realizar conclusiones con respecto a lo mismo, aunque creemos que debiese ser un punto a profundizar en estudios posteriores.

Otra gran limitación a la que nos enfrentamos, es el pequeño número de integrantes de nuestros grupos, esto, debido a un alto costo del tratamiento de inmunoglobulina.

Aunque nuestro estudio demostró que el uso de inmunoglobulina en el choque séptico favorece el pronóstico de estos pacientes, no nos atrevemos a recomendar el uso rutinario del mismo; creemos que hacen falta estudios prospectivos aleatorizados que ayuden a valorar este recurso.

## BIBLIOGRAFÍA

- Loza-Vázquez A, León-Gil C, León-Regidor A. Nuevas alternativas terapéuticas para la sepsis grave en el paciente crítico. *Med Intensiva*. 2011;35(4):236-245.
- Conlledo R, Rodríguez A, Godoy J, Merino C, Martínez F. Globulinas totales y recuento linfocitario como marcadores de mortalidad en sepsis y shock séptico. *Rev Chilena Infectol*. 2012;29(2):192-199.
- Mogica-Martínez MD. Uso terapéutico actual de la inmunoglobulina intravenosa. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2006;44(Supl 2):81-86.
- Berrón R, Espinosa F, Márquez MP, Sainos A, Marfil J, Selva J, et al. Consenso de expertos en el uso terapéutico actual de la inmunoglobulina intravenosa. *Rev Alerg Mex*. 2005;52(1):42-50.
- Salinas J, Fica A. Inmunoglobulinas en sepsis y shock séptico. *Rev Chil Infectol*. 2005;22(1):21-31.
- Montoya GCJ, Sorensen RU. Lecciones sobre el uso de gamaglobulina humana endovenosa. *Boletín LAGID*. 2001(23):971-1010.
- Ozcan PE, Senturk E, Orhun G, Gumru S, Arican N, Orhan N, et al. Effects of intravenous immunoglobulin therapy on behavior deficits and functions in sepsis model. *Ann Intensive Care*. 2015;5(1):62.
- Esen F, Senturk E, Ozcan PE, Ahishali B, Arican N, Orhan N, et al. Intravenous immunoglobulins prevent the breakdown of the blood-brain barrier in experimentally induced sepsis. *Crit Care Med*. 2012;40(4):1214-1220.
- Capasso L, Borrelli AC, Parrella C, Lama S, Ferrara T, Coppola C, et al. Are IgM-enriched immunoglobulins an effective adjuvant in septic VLBW infants? *Ital J Pediatr*. 2013;39:63.
- Vincent JL. Emerging therapies for the treatment of sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015;28(4):411-416.
- Nakamura K, Doi K, Okamoto K, Arai S, Ueha S, Matsushima K, et al. Specific antibody in IV immunoglobulin for postsplenectomy sepsis. *Crit Care Med*. 2013;41(8):e163-e170.
- Toth I, Mikor A, Leiner T, Molnar Z, Bogar L, Szakmany T. Effects of IgM-enriched immunoglobulin therapy in septic-shock-induced multiple organ failure: pilot study. *J Anesth*. 2013;27(4):618-622.
- Soares MO, Welton NJ, Harrison DA, Peura P, Shankar-Hari M, Harvey SE, et al. An evaluation of the feasibility, cost and value of information of a multicentre randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin for sepsis (severe sepsis and septic shock): incorporating a systematic review, meta-analysis and value of information analysis. *Health Technol Assess*. 2012;16(7):1-186.
- Esen F, Tugrul S. IgM-enriched Immunoglobulins in sepsis. (Chapter) In: Vincent JL, editor. *Intensive Care Medicine Annual Update*. New York: Springer-Verlag; 2009. pp. 102-110.
- Di Rosa R, Pietrosanti M, Luzi G, Salemi S, D'Amelio R. Polyclonal intravenous immunoglobulin: an important additional strategy in sepsis? *Eur J Intern Med*. 2014;25(6):511-516.
- Welte T, Dellinger RP, Ebel H, Ferrer M, Opal SM, Schliephake DE, et al. Concept for a study design in patients with severe community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial with a novel IgM-enriched immunoglobulin preparation - The CIGMA study. *Respir Med*. 2015;109(6):758-767.
- Almansa R, Tamayo E, Andaluz-Ojeda D, Nogales L, Blanco J, Eiros JM, et al. The original sins of clinical trials with intravenous immunoglobulins in sepsis. *Crit Care*. 2015;19:90.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39(2):165-228.
- Moreno R, Vincent JL, Matos R, Mendonça A, Cantraine F, Thijs L, et al. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multi-centre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM. *Intensive Care Med*. 1999;25(7):686-696.
- Metnitz PG, Moreno RP, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: objectives, methods and cohort description. *Intensive Care Med*. 2005;31(10):1336-1344.
- Metnitz PG, Moreno RP, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3-From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med*. 2005;31(10):1345-1355.

### Correspondencia:

Alejandro Enriquez Vidal

Residente de Terapia Intensiva, Universidad La Salle.

Camino a Santa Teresa Núm. 1055,

Héroes de Padierna, 10700, Magdalena Contreras,

Ciudad de México.

Tel: 55 42 91 58 63

E-mail: alejandro\_en\_vi@hotmail.com