

El papel de la paradoja de la obesidad y el conteo linfocitario en sepsis

The role of the obesity paradox and lymphocytic count on sepsis

O papel do paradoxo da obesidade e contagem de linfócitos na sepse

Alma Rosa Contreras Contreras,* Eduardo Alberto Nájera González,* Ana Beatriz Bolio Ruiz,* Braulia Aurelia Martínez Díaz,* Juvenal Franco Granillo,* Janet Silvia Aguirre Sánchez*

RESUMEN

Introducción: La obesidad es un factor protector para mortalidad en la sepsis, a este fenómeno se le conoce como «paradoja de la obesidad». La obesidad es un estado inflamatorio crónico, que incluye mediadores de la inmunidad innata y adaptativa. Un marcador de inmunidad adaptativa es la linfopenia, ésta es relacionada con peor evolución y mayor mortalidad.

Objetivo: Determinar la relación del índice de masa corporal (IMC) con conteo linfocitario y su relación con supervivencia en pacientes sépticos.

Material y métodos: Estudio de cohortes, retrospectivo, en pacientes con sepsis y/o choque séptico mayores de 18 años, sin enfermedades autoinmunes, ni tratamiento inmunosupresor, determinando IMC y linfopenia.

Resultados: Se incluyeron 206 pacientes, 8.7% con peso bajo, 46.6% peso normal, 24.8% con sobrepeso, 19.9% con obesidad. El grupo de mayor mortalidad con linfopenia tuvo los menores valores de IMC 21.37 kg/m². El análisis de supervivencia reveló que un IMC < 22.5 kg/m² y linfopenia son factores de riesgo independientes para mortalidad.

Conclusiones: La obesidad se relaciona con mayor conteo linfocitario y mayor supervivencia en sepsis y choque séptico, por lo que el IMC y el conteo linfocitario son factores independientes para mortalidad estadísticamente significativos, proponemos la escala APACHE II ajustada con estas variables.

Palabras clave: Paradoja de la obesidad, linfopenia, sepsis.

ABSTRACT

Introducción: Obesity is a mortality protector factor in sepsis; this phenomenon is known as «obesity paradox». Furthermore, obesity is a chronic inflammatory state in which adaptive and innate immunity mediators play key roles. Lymphopenia is an adaptive immunity marker and it has been related to poor outcomes and greater mortality.

Objective: To determine the relationship between body mass index and lymphocyte count and its association with the survival of septic patients.

Methods and materials: A cohort retrospective study of patients older than 18 years old with sepsis, septic shock and no history of autoimmune diseases nor immunosuppressor treatments. Outcomes included determining BMI and lymphopenia.

Results: 206 patients were included, 8.7% with low weight, 46.6% with normal weight, 24.8% with normal weight, 19.9% with obesity. The group with the lowest BMI (median of 21.37) and lymphopenia was associated with the greatest mortality. The survival analysis revealed that a BMI lower than 22.5 and lymphopenia are independent risk factors for mortality.

Conclusions: Obesity is associated to a higher lymphocyte count and a greater survival in sepsis and septic shock. Since BMI and lymphocyte count are statistically significant independent risk factors for mortality, we propose an APACHE II score adjusted to these variables.

Keywords: Obesity paradox, lymphopenia, sepsis.

RESUMO

Introdução: Na sepse, a obesidade é um fator de proteção para mortalidade, denominando esse fenômeno de «paradoxo da obesidade». A obesidade é um estado inflamatório crônico, incluindo mediadores da imunidade inata e adaptativa. Um marcador de imunidade adaptativa é a linfopenia, que está relacionada a uma evolução desfavorável e maior mortalidade.

Objetivo: Determinar a relação do índice de massa corporal (IMC) com a contagem de linfócitos e sua relação com a sobrevida em pacientes sépticos.

Material e métodos: Estudo de coorte, retrospectivo em pacientes com sepse e / ou choque séptico com mais de 18 anos, sem doenças autoimunes ou tratamento imunossupressor, determinando o IMC e a linfopenia.

Resultados: Foram incluídos 206 pacientes, sendo 8.7% com baixo peso, 46.6% com peso normal, 24.8% com sobrepeso, 19.9% com obesidade. O

grupo com maior mortalidade com linfopenia apresentou os menores valores de IMC de 21.37 kg/m². A análise de sobrevivência revelou que um IMC < 22.5 kg/m² e a linfopenia são fatores de risco independentes para a mortalidade.

Conclusão: A obesidade está relacionada à maior contagem de linfócitos e maior sobrevida em sepse e choque séptico. Como o IMC e a contagem de linfócitos são fatores independentes para mortalidade estatisticamente significante, propomos a escala APACHE II ajustada com essas variáveis.

Palavras-chave: Paradoxo da obesidade, linfopenia, sepse.

INTRODUCCIÓN

A lo largo de la historia, la visión de la obesidad ha sido dinámica. Antes del siglo XX, el exceso de peso estaba asociado con mejor salud, opulencia y fortaleza; a partir de los años 60, la percepción de la obesidad cambió, vinculándose con problemas de salud.¹ Sin embargo, en el ámbito mundial ha incrementado en las últimas décadas. Se ha presentado un aumento de la prevalencia de 72.5% en México, misma tendencia que se ha presentado de manera internacional.²

Cerca de un tercio de aquéllos que ingresan a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) son obesos,³ diversos estudios han mostrado una asociación entre la obesidad y el aumento de la utilización de recursos en la UTI, secundario a mayor estancia y mayores días de ventilación mecánica.⁴ Debido a la mayor cantidad de tejido adiposo en ellos, tienen factores físicos y fisiológicos que implican cierta atención especial para su manejo y monitorización,³ por lo que debemos considerarlos como una población que amerita especial atención, y con entendimiento de su comportamiento biológico y fisiológico ante las distintas enfermedades que los llevan a un estado crítico.

El estudio Framingham en 1948 expuso que la obesidad se relaciona con múltiples enfermedades cardiovasculares y, por lo tanto, tienen más tiempo viviendo en condiciones de comorbilidad,⁵ en teoría son susceptibles para desarrollar más alteraciones fisiológicas, y tener menor reserva orgánica para compensar el estrés en una enfermedad crítica.⁶ No obstante, a pesar de estos factores, no se han logrado demostrar de manera contundente los efectos adversos de la obesidad en enfermos críticos, por el contrario, existen múltiples reportes que sugieren un efecto protector de la obesidad, también llamado, «supervivencia paradójica de la obesidad».

Dicho fenómeno se describió por primera vez en 1999 por el Dr. Fleischmann y colaboradores en pacien-

* Hospital ABC «The American British Cowdray».

tes con hemodiálisis.⁷ Desde entonces, esta paradoja que presenta la obesidad se ha reportado en múltiples estudios: los enfermos críticos con sobrepeso y obesidad presentan menor mortalidad con respecto a los pacientes con peso normal y bajo.⁸ Algunas investigaciones reportan un patrón de la supervivencia en forma de U, es decir, con un aumento en la mortalidad en aquéllos que se encuentran en los extremos del IMC (< 18.5 y > 40 kg/m²) y con menor mortalidad en quienes presentan sobrepeso y obesidad grado 1 y 2.^{9,10} Aunque esto se ha reportado en diversos estudios multicéntricos, no se han logrado realizar estudios sistemáticos, con cohortes representativas, y las consecuencias negativas o positivas de la obesidad no pueden ser aplicadas a todos los subgrupos de enfermos críticos. Estas discrepancias entre los estudios reportados pueden ser explicadas por la heterogeneidad que lleva *per se* alguien en estado crítico; además de no tener 100% claras las causas de este fenómeno.¹¹

Una de las poblaciones en las cuales se tiene mayor reporte de la paradoja de la obesidad, es en sépticos. Existen diversas teorías que tratan de explicar la causalidad de este fenómeno con múltiples hechos biológicos y fisiológicos de la grasa corporal,⁹ que a continuación mencionaremos:

- Presentan mayor actividad del sistema renina-angiotensina, con efecto hemodinámico protector por disminución del requerimiento de mayor reanimación hídrica y vasopresora.⁹
- Los niveles de lipoproteínas y tejido adiposo se unen e inactivan a los lipopolisacáridos u otros productos dañinos bacterianos, y sirven como proveedores de precursores para la síntesis de esteroides adrenales en la enfermedad crítica.¹¹
- Tienen más reservas energéticas nutricionales, con más sustrato durante el catabolismo.³
- Son tratados de manera más agresiva y con mayor precaución, porque los médicos están sensibilizados con la comorbilidad asociada con ellos.¹²
- El tejido adiposo tiene una gran función inmunológica, con un incremento de la producción de Interleucina 10 (IL-10), y con el aumento tanto del factor de necrosis tumoral (TNF) como del receptor soluble a este TNF.⁹
- El rol de las adipocinas como leptina, adiponectina, resistina y visfatina es uno de los más comentados en la literatura. Niveles más altos de adiponectina se relacionan con mayor supervivencia en sépticos.¹² La leptina se ha encontrado elevada en enfermedades críticas, por lo que se relaciona con mayor supervivencia,¹³ quizá por la estabilización de la temperatura corporal, mejoría de la respuesta inmune celular y reducción de su respuesta proinflamatoria.¹⁴ Por lo tanto, se piensa que las adipocinas antiinfla-

matorias modulan de manera favorable la respuesta inflamatoria, y las proinflamatorias crean un estado inflamatorio precondicionado.³

A propósito de este precondicionamiento inmunológico, se sabe que la obesidad *per se* es un estado inflamatorio crónico; sin embargo, esta inflamación inducida por exceso metabólico es diferente y está fuera de la fisiopatología de la respuesta inflamatoria clásica, que se despierta en el huésped ante el reconocimiento de patógenos.¹⁵ La respuesta inflamatoria encontrada en los obesos es de una naturaleza distinta, es constante y de mayor duración.¹⁶ Para diferenciar este estado inflamatorio del clásico, se ha propuesto llamar a la inflamación causada por la obesidad como «metainflamación».^{15,16} En esta «metainflamación», a diferencia de lo ya conocido en el inicio de la inflamación clásica, no se tiene claro, de manera íntegra, cómo el insulto inicia la respuesta o a través de qué vías de señalización se origina dentro de las células especializadas de manera metabólica (adipocitos, hepatocitos o miocitos). Se cree que las células no inmunes tienen sus propios mecanismos de defensa, por lo que son capaces de crear una señalización inflamatoria y responder ante un agente.

Gregor y Hotamisligil propusieron una teoría que explica el origen de la respuesta inflamatoria en la obesidad, en la cual se expone que durante el ciclo alimentación/ayuno se produce una respuesta inflamatoria pulsátil en las células metabólicas, estas señales leves se amplifican con cada exposición a nutrientes, y deterioran las vías metabólicas normales de manera gradual.¹⁶ Asimismo, en esta metainflamación, los macrófagos han sido los que por primera vez se identificaron en el tejido adiposo hipertrófico; sin embargo, la evidencia reciente marca un rol relevante de los linfocitos B y T en el tejido graso.¹⁵

En la sepsis también actúan procesos proinflamatorios y antiinflamatorios, con alteraciones en la inmunidad innata y adaptativa, donde se ven afectados los linfocitos,¹⁷ principalmente en trastornos de su función y diferenciación, aumento de su apoptosis, y una redistribución grave de las subpoblaciones de linfocitos circulantes.¹⁸ Se ha reportado en múltiples investigaciones que en presencia de linfopenia se tiene mayor mortalidad, por lo que se debe analizar este efecto al ingreso a la UTI y en días posteriores.¹⁹

Al tener clara la participación de la inmunidad adaptativa, tanto en la sepsis como en el sobrepeso y obesidad, nos pareció prudente observar esta relación de supervivencia del fenómeno de la paradoja de obesidad con un marcador disponible en un estudio de rutina, como lo es el número de linfocitos totales. Este marcador ayudaría a prever el curso clínico y pronóstico, y así orientar la toma de decisiones para el manejo adecuado y precoz, así como a abrir campos para la investigación

de nuevas terapéuticas basadas en la respuesta inmune de aquéllos con sepsis y choque séptico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo de cohortes.

El objetivo primario fue determinar la relación del índice de masa corporal con conteo linfocitario y su relación con supervivencia en sépticos. Los objetivos secundarios fueron: establecer la relación de obesidad y conteo linfocitario con los días de estancia hospitalaria, escalas pronósticas de UTI, los niveles de proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT) y con lesión renal aguda (LRA), definiéndose esta última, de acuerdo a lo reportado en las guías KDIGO, 2012.²⁰

Se analizaron los expedientes de los ingresos al Departamento de Medicina Crítica, de agosto de 2012 a 2016, con previo permiso del Comité de Ética del Hospital. Los criterios de inclusión fueron: mayores de 18 años con diagnóstico de sepsis o choque séptico, con o sin foco identificado, que tuvieran el historial completo de las variables requeridas para este estudio. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con enfermedades autoinmunes, o con tratamiento inmunosupresor antes o al momento del análisis. De los seleccionados, se obtuvieron los datos del ingreso a la UTI: edad, género, peso, talla, conteo linfocitario, creatinina, APACHE II, SOFA, procalcitonina, PCR, y los datos de seguimiento: creatinina, días de estancia hospitalaria y mortalidad. Se calculó IMC y se clasificó según la OMS; asimismo, se determinó si tenían o no linfopenia de acuerdo a un conteo linfocitario: $< 1,200$ cels/ μ L.

El análisis estadístico fue descriptivo para las variables numéricas que incluyeron medidas de tendencia central y dispersión, media o mediana y desviación estándar o rangos intercuantiles (RIQ). Las variables categóricas fueron representadas como frecuencias absolutas y relativas, y probabilidades de riesgo con intervalos de confianza de 95%. Las pruebas de hipótesis para variables lineales fueron t-Student y ANOVA o U de Mann Whitney, y Prueba de Kruskal-Wallis de acuerdo a la distribución de frecuencias y número de grupos comparados; para las variables categóricas χ^2 o prueba exacta de Fisher.

En el análisis multivariado, las variables de obesidad y linfopenia fueron incluidas en la construcción de modelos de regresión con la mortalidad como variable dependiente. La fuerza de asociación expresada mediante odds ratios (OR) o hazard ratios (HR) e intervalos de confianza de 95% en ambos casos. El análisis de supervivencia se obtuvo mediante el cálculo de las medianas de supervivencia con las pruebas de riesgos proporcionales de Cox y construcción de curvas de supervivencia por método de Kaplan-Meier.

El rendimiento de las variables generadas y escalas analizadas para discriminar mortalidad fue estudiado con la construcción de curvas de características operativas del receptor (ROC), y las comparaciones de sus áreas bajo la curva (AUC), así como la identificación de puntos de corte con mayor rendimiento. Todas las pruebas de hipótesis tuvieron un error alfa ajustado para una $p < 0.05$. La paquetería estadística utilizada fue STATA SE 11.0.

RESULTADOS

Fueron 206 sujetos, 41.7% mujeres y 58.3% hombres, con edad 70.4 ± 14.5 años, con un IMC promedio de 25.48 ± 5.99 kg/m², 18 (8.7%) con peso bajo, 96 (46.6%) normal, 51 (24.8%) con sobrepeso, 41 (19.9%) con obesidad. Con una media de 11.3 días de estancia hospitalaria (DE 11.7), 122 (59.2%) tuvieron linfopenia, con una media del puntaje SOFA de 7.5 (DE 3.9) y de APACHE II 18.9 (DE 6.8), 127 (61.7%) presentaron LRA. La mortalidad global fue de 29.1% en 30 personas.

Asociación entre el IMC y el conteo linfocitario para mortalidad

Al estratificar los grupos de supervivencia de acuerdo a la presencia de linfopenia o conteo linfocitario normal y comparar los niveles de IMC, observamos que el grupo de mayor mortalidad con linfopenia tuvo los menores valores de IMC 21.37 kg/m² (DE 3.35), $p < 0.001$ (Tabla 1).

El análisis de supervivencia reveló que un IMC < 22.5 kg/m² es un factor de riesgo independiente para mortalidad HR = 2.1 (IC_{95%} 1.24-3.74, $p = 0.006$) y también la linfopenia HR = 10.3 (3.09-34.7, $p < 0.001$) (Figura 1).

Factores de riesgo para lesión renal aguda

El análisis multivariado reveló que un puntaje de SOFA ≥ 8 es predictivo para la aparición de LRA OR = 4.154 (IC_{95%} 2.035-8.48, $p < 0.001$). El índice de masa corporal no tuvo capacidad predictiva para LRA, la linfopenia tuvo tendencia hacia la significancia estadística.

Asociación entre IMC, linfopenia con escalas pronósticas, marcadores de inflamación y estancia hospitalaria

Al estratificar a los pacientes de acuerdo al IMC como mayor y menor a 30 y linfopenia, las escalas de SOFA y APACHE II con mayores puntajes se observaron en el grupo de IMC < 30 kg/m² y con linfopenia, con SOFA 8.3 (DE 4.1) $p = 0.010$ y APACHE II 20.1 (DE 6.9) $p = 0.002$. La procalcitonina tuvo niveles mayores en el grupo de linfopenia sin obesidad versus el resto, con mediana 3.54 (RIQ 0.64-14.7, $p = 0.015$), la PCR sin diferencias esta-

dísticamente significativas. Los días de estancia fueron mayores en el grupo de obesidad con linfopenia con mediana de 17 (RIQ 9.5-26, $p = 0.024$) (Tabla 2).

Propuesta de corrección de APACHE II para predecir mortalidad con IMC y conteo linfocitario

Las variables IMC, linfocitos y marcadores de inflamación fueron sometidos a modelos de regresión logística binaria para identificar la capacidad predictiva de mortalidad. Una vez que se obtuvieron los coeficientes B de la ecuación, junto con el obtenido del APACHE II en el modelo multivariado, realizamos una corrección para el puntaje de APACHE II integrando las variables de IMC y conteo linfocitario y se genera un nuevo puntaje, el cual se obtuvo con la siguiente fórmula:

$$\text{APACHE II ajustado} = \text{APACHE II} * 0.155 + \text{Linfocitos} * -0.001 + \text{IMC} * -0.148$$

Al comparar el AUC de las variables originales contra el nuevo puntaje propuesto, observamos que la sugerencia realizada tiene un mejor rendimiento para predecir mortalidad que las variables que lo componen por separado, para $AUC_{\text{APACHE II ajustado}} = 0.873$ (IC_{95%} 0.82-0.92) contra $AUC_{\text{APACHE II}} = 0.746$ (IC_{95%} 0.677-0.816), $p < 0.001$ (Figura 2).

DISCUSIÓN

Como parte de la globalización actual, México ha presentado un aumento de padecimientos que antes se consideraban sólo de primer mundo, y continúa con enfermedades propias de países en vías de desarrollo, lo cual puede ejemplificarse con la obesidad y las enfermedades infecciosas que llevan a sepsis. Estos padecimientos son conocidos con alta morbimortalidad; sin embargo, en este estudio se investigó la obesidad como factor protector para mortalidad en pacientes con sepsis.

Con nuestros resultados participamos de manera positiva en la controversia de la «paradoja de la obesidad» en sepsis y choque séptico, con los cuales encontramos que a mayor índice de masa corporal mayor supervivencia; estos coinciden con los reportados por múltiples autores y metaanálisis.^{4,6,9,12} Nosotros, a diferencia de los autores que han reportado el comportamiento de la mortalidad de este fenómeno en forma de U,^{9,10} encontramos una relación lineal entre IMC y mortalidad; es decir, entre menor

IMC se presenta mayor mortalidad, podríamos decir tiene forma de J. Obtuvimos como factor de riesgo de mayor mortalidad un IMC < 22.5 kg/m², valor más bajo que los puntos de corte reportados en estudios previos (IMC < 25 y < 27 kg/m²).^{12,21} Es un tema que genera controversia y existen estudios que no apoyan este fenómeno; sin embargo, en el metaanálisis de Akinnusi y su equipo²² consideraron sólo dos grupos de acuerdo al IMC, lo cual lleva a resultados con mayor heterogeneidad. Por otro lado, el metaanálisis de Olivers y Villamor demostró riesgo de mortalidad sólo para aquéllos con bajo peso.²³

Las causas del fenómeno de la paradoja de la obesidad aún siguen siendo poco claras. Nosotros apostamos por el preconditionamiento inmunológico como la posible causa de mayor supervivencia en un estado crítico, lo que relaciona esta teoría con el conteo total linfocitario, por el antecedente de los reportes de la mala evolución y mayor mortalidad de quienes presentan linfopenia;^{19,24} esto demuestra total correlación de la siguiente manera: a mayor IMC, mayor conteo linfocitario y mayor supervivencia. Este marcador es un parámetro de laboratorio de fácil acceso y que se realiza de manera usual en los pacientes de la UTI, el cual podría ser un elemento relevante del control inmunológico de pacientes sépticos o incluso de todos los pacientes que sufren una lesión inflamatoria y en riesgo de desarrollar infecciones secundarias. La falla inmunológica no evaluada de rutina, puede representar una falla orgánica persistente con prolongación de la enfermedad de base y empeoramiento del pronóstico del paciente.¹⁷

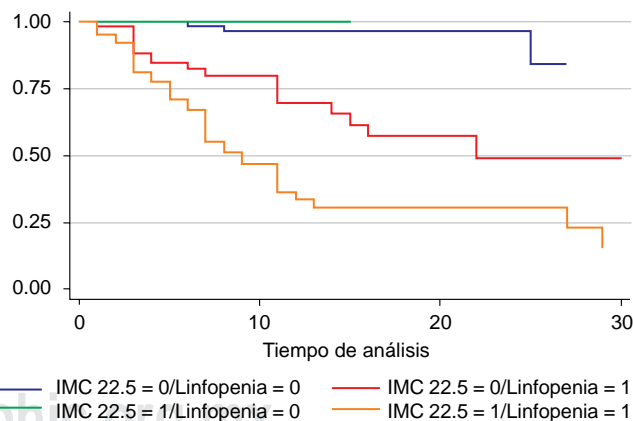


Figura 1: Estimado de supervivencia de Kaplan-Meier para linfopenia e índice de masa corporal < 22.5 kg/m².

Tabla 1: Índice de masa corporal estratificado de acuerdo a la presencia de mortalidad y linfopenia.

	Supervivientes (n = 146)		Mortalidad (n = 60)		p*
	Linfocitos > 1,200 (n = 85)	Linfocitos < 1,200 (n = 65)	Linfocitos > 1,200 (n = 3)	Linfocitos < 1,200 (n = 57)	
IMC, media (DE)	30.26 (5.53)	23.02 (4.00)	27.96 (2.64)	21.37 (3.35)	< 0.001

* Estadístico F de ANOVA de un factor.

Tabla 2: Escalas pronósticas y marcadores de inflamación estratificados por índice de masa corporal y linfopenia.

	IMC < 30				IMC > 30				p*
	Linfocitos > 1,200		Linfocitos < 1,200		Linfocitos > 1,200		Linfocitos < 1,200		
SOFA, media (DE)	6.200	3.0	8.30	4.1	6.90	3.7	5.50	1.7	0.010
APACHE II, media (DE)	15.900	5.3	20.10	6.9	18.60	7.5	22.00	2.9	0.002
PCT, md (RIQ), mg/dL	1.070	15-4.4	3.53	0.64-14.7	1.23	0.17-7.43	0.34	0.11-0.82	0.015
PCR, md (RIQ), mg/dL	13.700	6.8-28.47	13.30	7.5-21.7	14.60	8.5-23.4	6.00	1.7-15.0	0.430
Días en UCI, md (RIQ)	9.000	5-14	7.00	4-11	11.00	6-15	17.00	9.5-26.0	0.024

* Estadístico F de ANOVA de un factor o prueba de Kruskal-Wallis de acuerdo a la distribución de frecuencias.

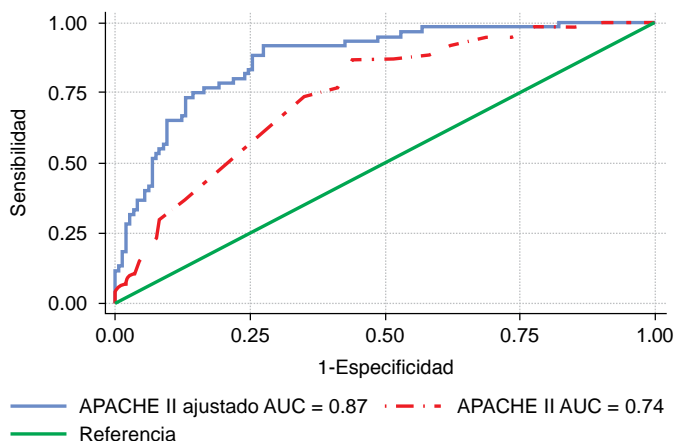


Figura 2: Áreas bajo la curva de APACHE II y corrección con linfocitos e índice de masa corporal para discriminar mortalidad.

De acuerdo a nuestros objetivos secundarios, los resultados obtenidos son compatibles con los reportados por otros autores en mayores días de estancia,⁸ en aquéllos con obesidad y linfopenia, con una mediana de 17 días, hallazgos que Sakr y su grupo⁶ atribuyen a tener más días de ventilación mecánica, complicaciones en procedimientos y mayor riesgo de adquirir infecciones; sin embargo, esto último no se ha comprobado. Con respecto a escalas pronósticas, encontramos que el IMC < 30 kg/m² y linfopenia, que son las variables que determinan peor pronóstico en este trabajo, se correlacionan de manera significativa con mayores puntajes tanto en SOFA como en APACHE II, a diferencia de los resultados por Sakr y su equipo⁶ al respecto de la procalcitonina, ya que el grupo de linfopenia sin obesidad tuvo mayores niveles versus el resto de los grupos, no tenemos conocimiento sobre estudios que aborden esta relación. En el caso de la PCR, no se encontraron diferencias entre los grupos estudiados, lo que podría corroborar que dicho marcador de la inflamación clásica no es útil para evaluar la metainflamación de la obesidad, ya que ésta tiene un origen, comportamiento y resultados finales diferentes. De acuerdo a la relación de obesidad y linfopenia con LRA, tuvimos resultados diferentes a lo descrito en la literatura, nosotros no encontramos al IMC mayor como nefroprotector.²⁵

En esta investigación, encontramos dos variables independientes para predecir mortalidad en pacientes sépticos, el IMC y el conteo linfocitario, dos elementos de fácil acceso a toda la comunidad médica.

Una limitación de nuestro estudio es que usamos el IMC como el determinante de obesidad, y quizás no estamos midiendo el grado de adiposidad y el riesgo metabólico que conlleva la morbimortalidad. Otra limitación es que muchas veces en la UTI, el peso es estimado, y no es el real, lo que pudo haber llevado a categorización de pacientes de manera incorrecta; dicha limitación es reportada en diferentes estudios y metaanálisis.⁹

Con los resultados de esta cohorte, creemos que se necesita realizar estudios grandes prospectivos internacionales para elucidar el rol específico de la linfopenia y obesidad en sepsis y choque séptico, así como validar la escala propuesta de APACHE II ajustada para mortalidad en sepsis. Un entendimiento preciso del impacto de nuestras variables en pacientes con sepsis podría permitir con mayor exactitud la estratificación del riesgo de mortalidad, y sus implicaciones para el desarrollo de estrategias de prevención y tratamiento.

CONCLUSIONES

La obesidad se relaciona con mayor conteo linfocitario y mayor supervivencia en aquéllos con sepsis y choque séptico. La posible causa de la paradoja de la obesidad es la metainflamación crónica que otorga un preconditionamiento inmunológico, por lo que los huéspedes deben estar preparados para enfrentarse a un estado crítico, como es la sepsis. El IMC y el conteo linfocitario son factores independientes para mortalidad significativos en cuanto a la estadística; proponemos la escala APACHE II ajustada para valorar mortalidad en sepsis. Sin embargo, se necesitan más estudios para describir las respuestas inflamatorias y la medición de mediadores inflamatorios específicos en esta población, así como la validación de la escala propuesta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Eknoyan G. A history of obesity, or how what was good became ugly and then bad. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2006;13(4):421-427.

2. *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016*. Instituto Nacional de Salud Pública, Secretaría de Salud, 2016.
3. Patel JJ, Rosenthal MD, Miller KR, Codner P, Kiraly L, Martindale R. The critical care obesity paradox and implications for nutrition support. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016;18(9):45.
4. Sakr Y, Elia C, Mascia L, Barberis B, Cardellino S, Livigni S, et al. Being overweight or obese is associated with decreased mortality in critically ill patients: a retrospective analysis of a large regional Italian multicenter cohort. *J Crit Care*. 2012;27(6):714-721.
5. Khan SS, Ning H, Wilkins JT, Allen N, Carnethon M, Berry JD, et al. Association of body mass index with lifetime risk of cardiovascular disease and compression of morbidity. *JAMA Cardiol*. 2018;3(4):280-287.
6. Sakr Y, Alhussami I, Nanchal R, Wunderink RG, Pellis T, Wittebole X, et al. Being overweight is associated with greater survival in ICU patients: results from the intensive care over nations audit. *Crit Care Med*. 2015;43(12):2623-2632.
7. Fleischmann E, Teal N, Dudley J, May W, Bower JD, Salahudeen AK. Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1999;55(4):1560-1567.
8. Nguyen AT, Tsai CL, Hwang LY, Lai D, Markham C, Patel B. Obesity and mortality, length of stay and hospital cost among patients with sepsis: a nationwide inpatient retrospective cohort study. *PLoS One*. 2016;11(4):e0154599.
9. Pepper JD, Sun J, Welsh J, Cui X, Suffredini AF, Eichacker PQ. Increased body mass index and adjusted mortality in ICU patients with sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2016;20(1):181.
10. Kitahara CM, Flint AJ, Berrington de Gonzalez A, Bernstein L, Brotzman M, MacInnis RJ, et al. Association between class III obesity (BMI of 40-59 kg/m²) and mortality: a pooled analysis of 20 prospective studies. *PLoS Med*. 2014;11(7):e1001673.
11. Tremblay A, Bandi V. Impact of body mass index on outcomes following critical care. *Chest*. 2003;123(4):1202-1207.
12. Wang S, Liu X, Chen Q, Liu C, Huang C, Fang X. The role of increased body mass index in outcomes of sepsis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol*. 2017;17(1):118.
13. Bornstein SR, Licinio J, Tauchnitz R, Engelmann L, Negrão AB, Gold P, et al. Plasma leptin levels are increased in survivors of acute sepsis: associated loss of diurnal rhythm, in cortisol and leptin secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(1):280-283.
14. Siegl D, Annecke T, Johnson BL 3rd, Schlag C, Martignoni A, Huber N, et al. Obesity-induced hyperleptinemia improves survival and immune response in a murine model of sepsis. *Anesthesiology*. 2014;121(1):98-114.
15. O'Rourke RW, Lumeng CN. Obesity heats up adipose tissue lymphocytes. *Gastroenterology*. 2013;145(2):282-285.
16. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:415-445.
17. Zorio V, Venet F, Delwarde B, Floccard B, Marcotte G, Textoris J, et al. Assessment of sepsis-induced immunosuppression at ICU discharge and 6 months after ICU discharge. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):80.
18. Monserrat J, de Pablo R, Reyes E, Díaz D, Barcenilla H, Zapata MR, et al. Clinical relevance of the severe abnormalities of the T cell compartment in septic shock patients. *Crit Care*. 2009;13(1):R26.
19. Drewry AM, Samra N, Skrupky LP, Fuller BM, Compton SM, Hotchkiss RS. Persistent lymphopenia after diagnosis of sepsis predicts mortality. *Shock*. 2014;42(5):383-391.
20. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney International Supplements*. 2012;2(1):1-138.
21. Afzal S, Tybjaerg-Hansen A, Jensen GB, Nordestgaard BG. Change in body mass index associated with lowest mortality in Denmark, 1976-2013. *JAMA*. 2016;315(18):1989-1996.
22. Akinnusi ME, Pineda LA, El Solh AA. Effect of obesity on intensive care morbidity and mortality: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2008;36(1):151-158.
23. Oliveros H, Villamor E. Obesity and mortality in critically ill adults: A systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(3):515-521.
24. Inoue S, Suzuki-Utsunomiya K, Okada Y, Taira T, Iida Y, Miura N, et al. Reduction of immunocompetent T cells followed by prolonged lymphopenia in severe sepsis in the elderly. *Crit Care Med*. 2013;41(3):810-819.
25. Sleeman P, Patel NN, Lin H, Walkden GJ, Ray P, Welsh GI, et al. High fat feeding promotes obesity and renal inflammation and protects against post cardiopulmonary bypass acute kidney injury in swine. *Crit Care*. 2013;17(5):R262.

Patrocinios y conflicto de intereses: El trabajo no recibió patrocinios, por lo tanto, no existe conflicto de intereses que aclarar.

Correspondencia:

Alma Rosa Contreras Contreras
 Sur 136 Núm. 116, Col. Las Américas,
 Alcaldía Álvaro Obregón, 01120,
 Ciudad de México.
 E-mail: draalmacontreras@gmail.com