



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, OFTALMOLOGÍA,
OTORRINOLARINGOLOGÍA Y FISIOTERAPIA.

TESIS DOCTORAL:

**VALOR DEL HEMOGRAMA EN EL PRONÓSTICO DEL
SHOCK SÉPTICO**

Presentada por Dña. Gema Ruíz López del Prado para optar al
grado de doctora por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

Dr. Jesús F. Bermejo Martín, Dr. Eduardo Tamayo Gómez y

Dra. M^a Fe Muñoz Moreno



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, OFTALMOLOGÍA,
OTORRINOLARINGOLOGÍA Y FISIOTERAPIA.

TESIS DOCTORAL:

**VALOR DEL HEMOGRAMA EN EL PRONÓSTICO DEL
SHOCK SÉPTICO.**

Presentada por Dña. Gema Ruíz López del Prado para optar al
grado de doctora por la Universidad de Valladolid.

Dirigida por:

Dr. Jesús F. Bermejo Martín, Dr. Eduardo Tamayo Gómez y

Dra. M^a Fe Muñoz Moreno



Universidad de Valladolid

AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE TESIS

D. JESÚS F. BERMEJO MARTÍN con D.N.I. nº 09.344.393E, Doctor en Medicina y Cirugía, coordinador de la Unidad de Apoyo a la Investigación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, D. EDUARDO TAMAYO GÓMEZ con D.N.I. nº 13.088.744I, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor Titular del Área de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid, Y Dña. M^a FE MUÑOZ MORENO con D.N.I. nº 08.112.775P, Doctora por la Universidad de Valladolid, Licenciada en Estadística, Bioestadística de la Unidad de Apoyo a la Investigación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, como Directores de la Tesis Doctoral titulada “VALOR DEL HEMOGRAMA EN EL PRONÓSTICO DEL SHOCK SÉPTICO” presentada por Dña. GEMA RUÍZ LÓPEZ DEL PRADO alumna del programa de ciencias de la salud impartido por el Departamento de Cirugía, Oftalmología, Otorrinolaringología y Fisioterapia, autorizan la presentación de la misma, considerando que el trabajo reúne los requisitos de originalidad necesarios para poder ser presentado como Tesis Doctoral y que la autora ha demostrado un adecuado manejo del método científico como para poder optar al grado de Doctor por la Universidad de Valladolid.

Valladolid,.....de.....de 2015

Los Directores de la Tesis,

Dr. E. Tamayo Gómez

Dr. JF. Bermejo Martín

Dña. MF Muñoz Moreno

A mis padres, por darme la libertad de elegir.

A Juan, por dirigirme en mi elección.

AGRADECIMIENTOS

Creo que he tenido suerte.

Iniciar una nueva especialidad, cambiar de ciudad, el nacimiento de mi cuarta hija y hacer la tesis doctoral, no ha sido tarea fácil. Las circunstancias no fueron favorables, pero las personas con las que he coincidido para realizar este proyecto sí lo fueron. Y se merecen por su ayuda desinteresada y por la generosidad de su tiempo mi más sincero agradecimiento, destacando en primer lugar a los Directores de esta Tesis, el Dr. Eduardo Tamayo por la confianza que puso en mí prácticamente sin conocerme, al Dr. Jesús F. Bermejo por su apoyo y colaboración incondicional, por ceder a mi trabajo horas de su vida personal, por ilusionarme, por demostrarme que se puede hacer una investigación de excelencia en España y sobre todo por su infinita paciencia. Y a la Dra. M^a Fe Muñoz Moreno que con una amabilidad y profesionalidad suprema supo orientarme y simplificar el arduo camino del doctorando. Gracias por tus consejos, tu ayuda y tu amistad.

En segundo lugar quisiera agradecer y destacar a todas aquellas personas que han participado en que este proyecto: al Dr. Alberto Pérez Rubio por sus sabios consejos, al Dr. David Andaluz porque junto a él hemos demostrado que el tándem intensivista-anestesiista da grandes resultados, a Verónica Iglesias por la minuciosidad de su trabajo, a los miembros del Servicio de Medicina Preventiva del HCUV, muy especialmente al Dr. Plácido López Encinar porque se empeñó en que no me absorbiera la rutina, a Lourdes Moreno porque una vez me dijo “si alguien puede, eres tú” y a Irene Andrés por su perfeccionismo lingüístico. A la Dra. Clara Berbel, a la que admiro profundamente por su capacidad para hacer fácil lo difícil, por comprender mi situación y animarme a seguir, a la Dra. Isabel González por motivarme con su experiencia y a la Dra. Ana Almaraz, de la que tengo tanto que aprender, por darme la oportunidad de cumplir un deseo.

Y en tercer lugar quisiera agradecer a mis padres su apoyo, porque siempre me ayudan y nunca se quejan, a mis hijos Elena, Julia, Carlos e Isabel que son mi principal motivación para trabajar y para quienes deseo ser un ejemplo a seguir. A Maribel y a Mariano que me facilitan el día a día. Y a mi marido, Juan, que sabía lo feliz que me haría ser Doctora y supo encontrar la forma de que lo consiguiera.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Ranking de las causas de muerte en EE.UU 2011 según CDC.	27
Tabla 2: Denominaciones según ACCP/SCCM 2001.	32
Tabla 3: Criterios diagnósticos de sepsis.	33
Tabla 4: Criterios de Sepsis Grave.	34
Tabla 5: Clasificación de los principales índices de gravedad.	35
Tabla 6: Sistema de gravedad APACHE II (Knaus WA. 1985)	37
Tabla 7: Posibles marcadores en sepsis. (Adaptada de Marshall JC, et al. (67) y actualizada de Semicycuc 2001)	45
Tabla 8: Evaluación de nuevos biomarcadores en sepsis.	46
Tabla 9: Modelo de Hemograma del laboratorio de urgencias con las referencias utilizadas en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid.	49
Tabla 10: Factores de riesgo asociados a sepsis (adaptada de Picard KM. et al.).	54
Tabla 11: Variables recogidas por Slotman GJ. et al. en pacientes de cirugía y traumatología con sepsis severa.	55
Tabla 12: Sistema de Gravedad APACHE II	73
Tabla 13: Análisis Descriptivo de las variables clínicas y analíticas de los pacientes con shock séptico. Comparativa entre los que sobreviven y fallecen a los 28 días.	84
Tabla 14: Continuación del Análisis Descriptivo de las variables clínicas y analíticas de los pacientes con shock séptico. Comparativa entre los que sobreviven y fallecen a los 28 días.	85
Tabla 15: Regresión de Cox Univariante. Variables clínicas y analíticas.	87
Tabla 16: Regresión de Cox univariante para la variable neutrófilos absolutos categorizada por deciles.	93
Tabla 17: Regresión de Cox univariante para la variable monocitos absolutos categorizada por deciles.	94
Tabla 18: Regresión de Cox univariante para la variable basófilos absolutos categorizada por deciles.	95
Tabla 19: Regresión de Cox univariante para la variable eosinófilos absolutos categorizada por deciles.	96
Tabla 20: Regresión de Cox univariante para la variable linfocitos absolutos categorizada por deciles.	97
Tabla 21: Tiempo medio de supervivencia, IC95% y p-valor de la comparación de las variables analizadas mediante el análisis de Kaplan-Meier.	108
Tabla 22: Regresión de Cox multivariante para el "Contaje de Neutrófilos Circulantes".	110
Tabla 23: Regresión de Cox multivariante ajustado por APACHE II, para el "Contaje de Neutrófilos Circulantes".	111
Tabla 24: Regresión de Cox multivariante, ajustado por edad, sexo y APACHE II, para neutrófilos.	112
Tabla 25: Regresión de Cox multivariante para el "Contaje de Monocitos Circulantes".	113
Tabla 26: Regresión de Cox multivariante ajustado por APACHE II, para "Contaje de Monocitos Circulantes".	114
Tabla 27: Regresión de Cox multivariante, ajustado por edad, sexo y APACHE II, para monocitos.	115
Tabla 28: Regresión de Cox multivariante, ajustado por edad, sexo y APACHE II, para basófilos.	116
Tabla 29: Regresión Cox multivariante para neutrófilos. Estudio GRECIA.	117
Tabla 30: Análisis descriptivo de los microorganismos más frecuentes en pacientes con shock séptico.	119
Tabla 31: Valores de referencia de la serie blanca en función de la edad.	126
Tabla 32: Principales patógenos en el shock séptico. Comparativa entre nuestros datos y la literatura revisada.	138

LISTA DE ILUSTRACIONES

<i>Ilustración 1: Incidencia de la sepsis en Reino Unido. Critical Care 2006.</i>	24
<i>Ilustración 2: Incidencia y mortalidad de la sepsis en EE.UU según National Center for Health Statistics 2011.</i>	25
<i>Ilustración 3: Breve historia de la sepsis. Adaptada de Namas R. Journal of Critical Care 2012.</i>	29
<i>Ilustración 4: Teorías de la fase proinflamatoria y fase antiinflamatoria de la sepsis. A: modelo tradicional. B: modelo actual. XiaoW. J ExpMed 2011.</i>	39
<i>Ilustración 5: Evolución del proceso inflamatorio en la sepsis. Esquema adaptado de Reinhart K. Clin Microbiol Rev 2012.</i>	41
<i>Ilustración 6: Activación del endotelio. Interacción célula-célula durante el proceso inflamatorio.</i>	42
<i>Ilustración 7: Unión entre receptores de los polimorfonucleares y endotelio mediada por selectinas.</i>	43
<i>Ilustración 8: Curva de supervivencia según el conteo de eosinófilos. Adaptada de Terradas R. PLoS ONE 2012.</i>	50
<i>Ilustración 9: Prevalencia de pacientes hospitalizados con infección comunitaria en el HCUV, según la especialidad. Fuente: EPINE-EPPS 2013 (estudio transversal).</i>	56
<i>Ilustración 10: Coeficiente de correlación de Spearman entre neutrófilos y monocitos.</i>	89
<i>Ilustración 11: Coeficiente de correlación de Spearman entre neutrófilos y basófilos.</i>	90
<i>Ilustración 12: Coeficiente de correlación Spearman entre neutrófilos y linfocitos.</i>	90
<i>Ilustración 13: Coeficiente de correlación Spearman entre monocitos y basófilos.</i>	91
<i>Ilustración 14: Coeficiente de correlación Spearman entre monocitos y linfocitos.</i>	91
<i>Ilustración 15: Coeficiente de correlación Spearman entre basófilos y eosinófilos.</i>	92
<i>Ilustración 16: Coeficiente de correlación de Spearman entre linfocitos y eosinófilos.</i>	92
<i>Ilustración 17: Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según el percentil 20 del conteo de neutrófilos circulantes.</i>	98
<i>Ilustración 18: Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según el percentil 10 del conteo de neutrófilos circulantes.</i>	100
<i>Ilustración 19: Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según el conteo de monocitos circulantes.</i>	101
<i>Ilustración 20: Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según el conteo de basófilos circulantes.</i>	102
<i>Ilustración 21: Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según la presencia de FRAO en el momento del diagnóstico del SS.</i>	103
<i>Ilustración 22: Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según la presencia de neoplasia como antecedente en el momento del diagnóstico del SS.</i>	104
<i>Ilustración 23: Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según el tipo de cirugía (general, cardíaca, otras).</i>	105
<i>Ilustración 24: Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según cirugía urgente o programada.</i>	107
<i>Ilustración 25: Validación de los resultados del estudio actual-descubrimiento. Curvas de Kaplan-Meier y regresión de Cox multivariante. CNC (Contaje de Neutrófilos Circulantes) ajustado por edad, sexo y APACHE II.</i>	118
<i>Ilustración 26: Distribución por tipo de microorganismo.</i>	120
<i>Ilustración 27: Frecuencia de pacientes (N) con presencia de microorganismos Gram positivos según la localización.</i>	121
<i>Ilustración 28: Frecuencia de pacientes (N) con presencia de microorganismos Gram negativos según la localización.</i>	121
<i>Ilustración 29: Frecuencia de pacientes (N) con presencia de hongos según la localización.</i>	122
<i>Ilustración 30: Ejemplo de hemograma aparentemente normal.</i>	127
<i>Ilustración 31: Modelo de migración de neutrófilos en el endotelio vascular. Adaptada de Circulation 2009.</i>	133

LISTA DE ABREVIATURAS

ACCP: American College of Chest Physicians / Colegio Americano de Cirujanos torácicos.

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CNC: Contaje de Neutrófilos Circulantes

CMC: Contaje de Monocitos Circulantes

CEC: Contaje de Eosinófilos Circulantes

CBC: Contaje de Basófilos Circulantes

CLC: Contaje de Linfocitos Circulantes

DAMPs: Patrones moleculares asociados al daño/Damage associated molecular patterns.

EPIC II: European Prevalence of Infection in Intensive Care

EXPRESS: Expresión Génica de Sepsis

FRAO: Fracaso renal agudo oligúrico

GRECIA: Grupo de Estudios y Análisis en Cuidados Intensivos

G-CSF: Factor estimulante de Colonias de Granulocitos

HCUV: Hospital Clínico Universitario de Valladolid

IC: Inmunocomplejos

PAMPs: Patrones moleculares asociados al patógeno / Pathogen associated molecular patterns.

PAM: Presión Arterial Media

PAS: Presión Arterial Sistólica

PCR: Proteína C Reactiva

PCT: Procalcitonina

Pro-ADM: Proadrenomedullin

SRIS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica.

SSC: Surviving Sepsis Campaign / Campaña sobrevivir a la sepsis

SS: shock séptico

SCCM: Society of Critical Care Medicine Consensus Conference / Conferencia de Consenso de la Sociedad de Medicina Crítica.

SMART: Systemic Mediator Associated Response Test

sTREM: Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1

suPAR: Soluble urokinase-type plasminogen receptor

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

RESUMEN

El shock séptico es una patología de gran complejidad causante de la mayoría de las muertes en las Unidades de Cuidados Intensivos. En la actualidad su incidencia y mortalidad continúan incrementándose, superando incluso las de otras enfermedades de gran impacto social como el sida o el cáncer de mama. En España la letalidad por shock séptico alcanza el 45,8% de los casos.

Los actuales estudios sobre sepsis centran sus esfuerzos en la búsqueda de biomarcadores diagnósticos y pronósticos, cuya medición es cara y está basada en tecnología compleja, que permitan una mayor celeridad en el diagnóstico y en el tratamiento. Actualmente no existe ningún biomarcador que haya demostrado especificidad o sensibilidad suficientes para pronosticarla mortalidad en la sepsis. Parece evidente, por tanto, la necesidad de identificar aquellos pacientes con más riesgo de mortalidad lo antes posible para iniciar una monitorización precoz y un tratamiento rápido.

El objetivo de este estudio es analizar la influencia de las subpoblaciones leucocitarias del hemograma en el pronóstico de muerte del shock séptico.

Para ello se realizó un estudio observacional prospectivo donde se analizaron los datos de 195 pacientes postquirúrgicos que ingresaron en la Unidad de Reanimación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid entre los años 2008-2013 y que fueron diagnosticados de shock séptico.

Metodológicamente se realizó un minucioso análisis descriptivo de los factores de riesgo de mortalidad de los pacientes seleccionados. Posteriormente se realizó un análisis de regresión de Cox univariante y análisis de supervivencia con las curvas de Kaplan-Meier. Finalmente se crearon diferentes modelos de regresión de Cox multivariante para conocer la magnitud y significación estadística de la influencia que tienen cada una de las variables seleccionadas sobre la supervivencia a 28 días. Se observaron los siguientes resultados:

De los 195 pacientes que presentaron shock séptico sobrevivieron 125 (64,1%) y fallecieron 70 (35,9%). La edad media de estos pacientes fue de 71,6 años con predominio del sexo masculino. Entre los antecedentes personales que presentaron los pacientes sépticos destacaron por frecuencia la hipertensión arterial, seguida de las cardiopatías o la presencia de neoplasia concomitante. Un total de 130 pacientes (66,6%) fueron sometidos a cirugía general urgente en los días previos al diagnóstico del shock séptico. El foco más frecuente de infección (58,9% de los casos) se observó a nivel abdominal.

Desarrollar fracaso renal agudo oligúrico (FRAO) durante el shock séptico se asoció a 1,98 veces más riesgo de muerte ($p = 0,008$) y presentar como antecedente una neoplasia suponía 1,94 veces más riesgo de muerte ($p = 0,009$) respecto de no tenerla. El antecedente de cirugía urgente incrementaba el riesgo de muerte en 1,74 veces ($p = 0,046$). El tiempo medio *global* de supervivencia observado mediante las curvas de Kaplan-Meier fue de 21,5 días para aquellos pacientes con criterios de shock séptico.

Respecto al análisis del leucograma se observó que existía casi el doble de riesgo de fallecer cuando el número absoluto de neutrófilos circulantes en sangre en el momento del diagnóstico del shock séptico era inferior a **7226,5 células/mm³**, que cuando se superaba esta cifra. El recuento de monocitos circulantes en sangre inferiores a **295,5 células/mm³** se asoció a 2,25 veces más riesgo de fallecer ($p = 0,002$). El recuento de basófilos circulantes en sangre superiores a **125,5 células/mm³** se asoció a 2,11 veces más riesgo de fallecer ($p = 0,019$). El número absoluto de eosinófilos y linfocitos en el momento del diagnóstico no mostró asociación estadísticamente significativa en el análisis univariante.

Los resultados se validaron utilizando una cohorte paralela y multicéntrica de 194 pacientes con shock séptico de origen mayoritariamente médico. Ambos grupos fueron sometidos a un análisis de supervivencia censurado a 28 días en función del conteo de neutrófilos circulantes en sangre y a un modelo de regresión de Cox multivariante ajustando el conteo de neutrófilos por edad, sexo y APACHE II.

La conclusión del trabajo fue que el número absoluto de las subpoblaciones leucocitarias en sangre se considera una herramienta valiosa y accesible para predecir la evolución de los pacientes con shock séptico.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	21
I.1. SITUACIÓN ACTUAL DE LA SEPSIS	23
I.1.1. Breve historia de la sepsis	28
I.2. DEFINICIONES DE CONSENSO	31
I.2.1. Sistema de clasificación de gravedad	34
I.3. CONSIDERACIONES INMUNOLÓGICAS SOBRE LA SEPSIS	38
I.4. FACTORES PRONÓSTICOS DE SEPSIS	47
I.4.1. La importancia del hemograma	48
I.4.2. ¿Es Usted susceptible a la sepsis?	52
I.5. SITUACIÓN DE LA SEPSIS EN EL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID	56
II. HIPÓTESIS.....	59
III. OBJETIVOS.....	63
III.1. OBJETIVO PRINCIPAL.....	65
III.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	65
IV. MATERIAL Y MÉTODO	67
IV.1. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	69
IV.1.1. Población a estudio.....	69
IV.1.2. Metodología de recogida de datos	70
IV.2. VARIABLES DEL ESTUDIO	71
IV.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	73
IV.4. ASPECTOS ÉTICOS Y DEONTOLÓGICOS	75
IV.5. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.....	76
V. RESULTADOS	81
V.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO	83
V.2. ANÁLISIS DE REGRESIÓN DE COX UNIVARIANTE	87
V.3. CURVAS KAPLAN-MEIER.....	98
V.4. ANÁLISIS DE REGRESIÓN DE COX MULTIVARIANTE.....	109
V.5. RESULTADOS DE MICROORGANISMOS.....	119
VI. DISCUSIÓN	123
VI.1. EL HEMOGRAMA COMO HERRAMIENTA PRONÓSTICA EN EL SHOCK SÉPTICO.	125
VI.2. COMPARACIÓN DE NUESTROS RESULTADOS CON OTROS INDICADORES PRONÓSTICOS.	130
VI.3. EL PAPEL DEL NEUTRÓFILO, MONOCITO Y BASÓFILO EN LA SEPSIS.....	132
VI.4. ETIOLOGÍA	136
VI.5. LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	138
VII. CONCLUSIONES.....	143
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	147
IX. RENDIMIENTO CIENTÍFICO	163
X. ANEXOS.....	171
ANEXO I: Consentimiento Informado para la recogida de datos.....	173
ANEXO II: Sintaxis para SPSS del cálculo del índice APACHE II.....	177

I. INTRODUCCIÓN

I.1. SITUACIÓN ACTUAL DE LA SEPSIS

La sepsis es un Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) en presencia, o como resultado, de infección sospechada o confirmada. Se asocia por tanto a fallo de múltiples órganos incluido el sistema inmunológico. Es una patología de gran complejidad responsable de la mayoría de las muertes en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). La mortalidad por shock séptico (SS) oscila entre el 40% y el 70%, afecta a todas las edades, tanto a pacientes procedentes de la comunidad como a pacientes hospitalizados a cargo de cualquier especialidad médica (1).

La magnitud de este problema lo sitúa en uno de los principales temas de investigación mundial, ya que es responsable de más fallecimientos que el cáncer de mama, próstata o el infarto agudo de miocardio. Gracias al consenso hallado en las definiciones y los estadios de la sepsis, en los últimos años hemos conocido datos más precisos acerca de su epidemiología, elevada incidencia y mortalidad (2) (3).

Desde el punto de vista epidemiológico en Estados Unidos Martin GS y Marinno DM realizaron un estudio donde analizaron más de 10.000 casos de sepsis entre los años 1979 y 2000, observando que la incidencia de la sepsis, la sepsis grave y el shock séptico continua aumentando a razón de 750.000 casos por año, sobretodo en hombres de raza negra y con gran protagonismo microbiológico de las bacterias Gram positivas y hongos (4).

Un dato importante en los estudios de cohortes con análisis retrospectivo realizados en Estados Unidos es que tanto la incidencia de la sepsis como la mortalidad varían enormemente según la edad del paciente. Así Angus DC y Linde-Zwirble WT reportan 0,2 casos/1.000 habitantes en niños a 26,2 casos/1.000 en mayores de 85 años, con sendas mortalidades del 10% al 38,4%. Se estima un aumento de la sepsis grave en Estados Unidos de 800.000 a 1.600.000 casos para el año 2050, con un incremento de la población del 33% (5).

En Europa, el estudio SOAP (6) (*Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients*) confirma en una muestra amplia y heterogénea de hospitales que la sepsis es quizá la enfermedad más frecuente que se atiende en la UCI en la actualidad y que se distingue de otras enfermedades atendidas en UCI por su mayor gravedad, disfunción de órganos, necesidad de medidas diagnósticas y terapéuticas invasivas y mortalidad.

Aunque harían falta registros exactos sobre epidemiología de la sepsis en Europa Occidental, la evidencia científica indica que la incidencia se está incrementando de forma global (7).

Algunos países como Reino Unido presentan unas estadísticas fiables que confirman el aumento de esta enfermedad (**Ilustración 1**) (8).

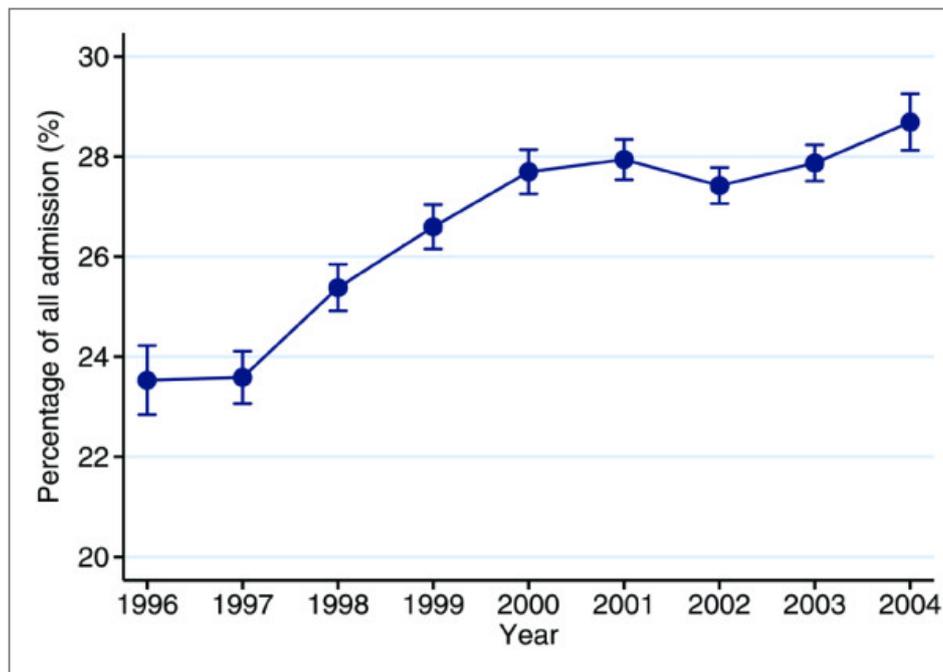


Ilustración 1: Incidencia de la sepsis en Reino Unido. Critical Care 2006.

La estimación de Davies A, *et al.* en estadísticas oficiales habla de una incidencia de sepsis grave en países de la Unión Europea que oscila entre 218.000-289.000 casos anuales, con una mortalidad cercana a los 128.000 habitantes por año. Lo más impactante es que el 40% de los costes de una UCI lo absorben los pacientes sépticos (9).

El editorial de la revista Lancet 2012 alerta sobre los 18 millones de casos de sepsis que ocurren cada año en el mundo. Esto equivale a las sumas de las poblaciones de Dinamarca, Finlandia, Irlanda y Noruega. Sólo en Reino Unido mueren 37.000 personas al año por sepsis (10).

En el meta-análisis de Friedman G, *et al.* (11) realizado entre 1958 y 1997 sobre todos los artículos relevantes que hablaban de la mortalidad de la sepsis, se determinó que un 49,7% de fallecimientos eran atribuibles al shock séptico.

En España, aunque no disponemos de estudios epidemiológicos globales sobre sepsis, extrapolando los que se disponen de otros países similares se calculó que se producirían 74.000 casos de sepsis al año, de los cuales un 40% presentarían shock séptico (29.600 casos) con una mortalidad de un 35% (26.000 casos) (12).

En el 2007, Esteban A, *et al.* publicó un artículo en Critical Care Medicine sobre la incidencia y mortalidad de la sepsis en España. Se trataba de un estudio de cohortes prospectivo, realizado durante 4 meses consecutivos en el año 2003 en tres hospitales de Madrid. La mortalidad de los pacientes con shock séptico fue del 45,8%. Las estimaciones que se realizaron a raíz de este estudio aportaron una información preocupante sobre la dimensión del problema en nuestro país: 50.000 casos nuevos de sepsis grave cada año, una incidencia de shock séptico de 31 casos/100.000 habitantes-año y 17.000 fallecimientos anuales por sepsis (13).

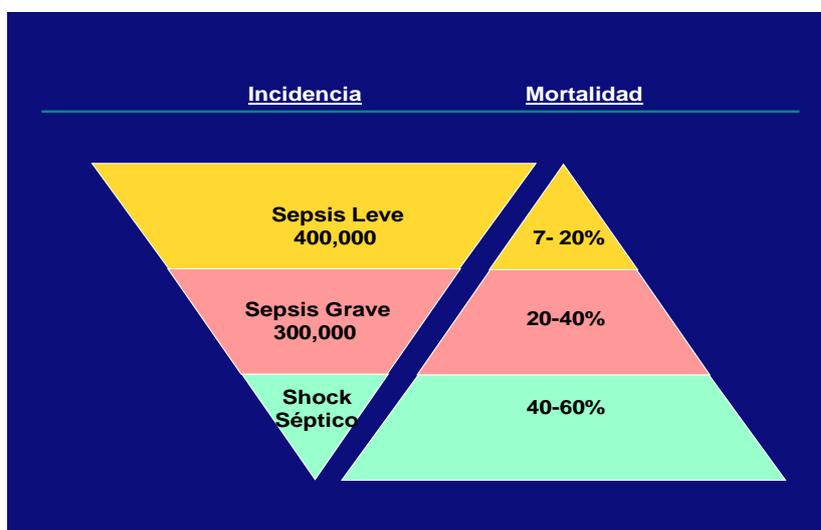


Ilustración 2: Incidencia y mortalidad de la sepsis en EE.UU según National Center for Health Statistics 2011.

Más del 70% de las muertes por sepsis ocurren en los tres primeros días desde el momento del diagnóstico (14).

La mortalidad a corto plazo (28 días) varía con la gravedad: así las bacteriemias sin más factores de riesgo tienen una mortalidad del 10%, la sepsis leve del 20%, la sepsis grave entre el 20-40% y el shock séptico entre el 40-60% (**Ilustración 2**).

Un 9% de los pacientes con sepsis progresan a sepsis grave y el 3% de las sepsis graves evolucionan a shock séptico. El distrés respiratorio agudo por sepsis tiene una mortalidad del 60% y el fallo renal agudo instaurado en la UCI del 80% (15).

Desde el punto de vista etiológico, clásicamente la causa más frecuente eran las infecciones por bacterias Gram negativas, aunque en los últimos años ha aumentado la incidencia por bacterias Gram positivas, alcanzando un 52,1% de los casos en algunas series. Actualmente las infecciones por Gram negativos condicionan el 37% de los casos de sepsis. La etiología de la infección condiciona la mortalidad: las infecciones causadas por *Candida* y/o *Enterococcus* son las que presentan mayores tasas de mortalidad (30-40%), mientras que las causadas por *Staphylococcus* coagulasa negativa son las más benignas (15-20%). El pronóstico empeora si la causa de la sepsis es una infección nosocomial (16).

Aunque los avances terapéuticos puedan disminuir el porcentaje de pacientes que fallecen a consecuencia de la sepsis, el aumento de su incidencia está dando lugar a un incremento en el número total de fallecimientos. En España el consumo de recursos asociados a la sepsis es muy elevado, estimándose un coste anual de 345 millones de euros (17).

Se ha llamado a la sepsis el gran desastre oculto de la sanidad pública (18).

Los pacientes que sobreviven a la sepsis tienen un deterioro físico y psíquico infravalorado y tienen más del doble de riesgo de morir en los siguientes cinco años en comparación con los controles estudiados (19).

A pesar de los grandes esfuerzos en investigación por entender la fisiopatogénesis de esta enfermedad y por mejorar los tratamientos, la septicemia continúa liderando los primeros puestos de causas de muerte (**Tabla 1**) (20) (21).

Tabla 1: Ranking de las causas de muerte en EE.UU 2011 según CDC.

Ranking 2011	Causas de muerte (Clasificación Internacional de Enfermedades)
1°	Enfermedades cardiovasculares
2°	Neoplasias malignas
3°	Enfermedades respiratorias crónicas
4°	Enfermedades cerebrovasculares
5°	Accidentes
6°	Enfermedad de Alzheimer
7°	Diabetes Mellitus
8°	Neumonía
9°	Nefritis, sd. Nefrótico y Nefrosis
10°	Suicidios
11°	Septicemia
12°	Cirrosis y enf. hepáticas crónicas
13°	Hipertensión arterial
14°	Enfermedad de Parkinson
15°	Neumonitis

Por otro lado, los que sobreviven a esta enfermedad presentan una reducción importante en su calidad de vida (22) (23).

El envejecimiento de la población, los pacientes inmunosuprimidos o el aumento del número de procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos han contribuido paulatinamente al incremento global y constante de esta enfermedad. Las cifras de incidencia y mortalidad de la sepsis superan las de otras enfermedades de gran impacto social como el sida o el cáncer de mama (24) (25).

I.1.1. Breve historia de la sepsis

Desde los orígenes de la palabra “sepsis” hace aproximadamente 2700 años en la palabra griega “σηψις” (descomposición de la materia orgánica animal o vegetal en presencia de bacterias), nuestra visión de la sepsis ha progresado a través de diferentes etapas(26).

El término “*sepo*” se encuentra en los escritos del médico y filósofo Hipócrates. La sepsis se ve como una descomposición peligrosa y maloliente del cuerpo que generaba una autointoxicación. Sus observaciones fueron la base de la teoría griega de la putrefacción. Posteriormente los romanos, para los cuales la salud e higiene eran primordiales, pusieron en marcha iniciativas para eliminar pantanos y crear suministros de agua. Sin embargo no llegaron a desarrollar la teoría de la transmisión de las enfermedades infecciosas por contacto (27).

El siglo XIX marcó el comienzo de una era de crecimiento exponencial en lo que al origen y transmisión de enfermedades infecciosas se refiere. Joseph Lister, Ignaz Semmelweiss, Louis Pasteur y Robert Koch fueron los médicos de la época que contribuyeron a los avances del origen de la sepsis.

El más antiguo de ellos fue Ignaz Semmelweiss (1818-1865), médico en Viena que trabajó en una sala de maternidad de un hospital austríaco y observó la alta tasa de muertes por fiebre puerperal, también llamada sepsis. Las mujeres cuyos partos fueron atendidos por matronas tenían una menor tasa de infecciones respecto a los asistidos por estudiantes de medicina (2% *versus* 16%). Éstos últimos realizaban las autopsias de las mujeres que habían muerto el día anterior y sin lavarse las manos atendían posteriormente los partos (28).

Semmelweiss instauró una política de lavado de manos en su sala de maternidad, obteniendo un descenso en la tasa de infecciones inferior al 3%. A pesar de estos impresionantes resultados el concepto del lavado de manos no fue acogido con gran entusiasmo por el personal médico.

A mediados del siglo XIX crecen exponencialmente los procedimientos quirúrgicos, en gran medida gracias al desarrollo de los anestésicos. Sin embargo

la incidencia de la sepsis aumenta paralelamente al incremento de las intervenciones quirúrgicas (29).

Con el descubrimiento de la penicilina, Alexander Fleming (1881-1955) abre las compuertas a la era de oro de los antibióticos y, por tanto, a una alternativa terapéutica para las infecciones. Por su trabajo combinado en el campo de los antimicrobianos, Fleming, Florey y Chain fueron galardonados con el Premio Nobel en 1945 (30).

La controversia sobre la fisiopatología de la sepsis surge desde los primeros momentos. A comienzos del siglo XX se comienza a hablar de “endotoxinas”, “sistema de coagulación”, “citoquinas”, “óxido nítrico” o “interferón”. No es hasta 1932 cuando Rich y Lewis introducen en escena a los neutrófilos y macrófagos como elementos beneficiosos en la defensa frente a la infección (31) (32).

Comienza entonces a investigarse sobre la modulación del sistema inmune.

Avances posteriores condujeron al desarrollo de pautas de diagnóstico bastante rígidas basadas en la respuesta del huésped a la infección, directrices desarrolladas, en parte, como respuesta a la incapacidad para frenar la sepsis (**Ilustración 3**) (33).

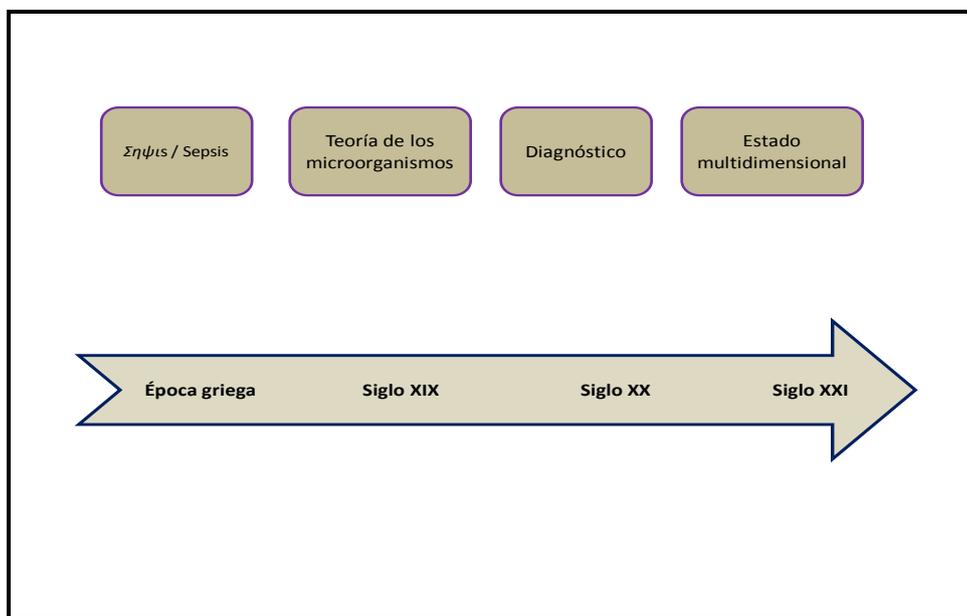


Ilustración 3: Breve historia de la sepsis. Adaptada de Namas R. *Journal of Critical Care* 2012.

En 1990 tras veinte años de experiencia en cuidados intensivos con pacientes sépticos y cuarenta años de antisepsia, la teoría de los patógenos sugiere que muchos pacientes morían a pesar de los antibióticos y del soporte vital. Se comienza a gestar la idea de que la respuesta inflamatoria del huésped podría ser la clave para entender la sepsis (34).

El desarrollo más reciente ha sido la aparición de una perspectiva de los sistemas multi-dimensionales de las interacciones entre huésped y patógeno en los órganos, tejidos, células y moléculas, así como la aplicación a la clínica de los análisis multivariantes como herramienta para plantear asociaciones estadísticas (35) (36).

Muchos autores han concentrado sus esfuerzos en explicar la complejidad de este proceso inflamatorio donde conviven endotoxinas, citoquinas, hormonas, leucocitos o disfunciones neuroendocrinas, para concluir finalmente que la fisiopatología de la sepsis necesita nuevas perspectivas que nos permitan comprender las interacciones que confluyen en esta enfermedad (37).

I.2. DEFINICIONES DE CONSENSO

En la Conferencia de Consenso del Colegio Americano de Cirujanos del Tórax y de la Sociedad Americana de Medicina Crítica de 1992, se define el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), sepsis, sepsis grave, shock séptico (SS) y fallo multiorgánico (38) (**Tabla 2**).

Hasta entonces no se disponía de una terminología unificada para designar los procesos relacionados con la sepsis y establecer criterios diagnósticos. En el año 2001 una nueva conferencia de consenso acordó validar las definiciones de 1992; pero estableciendo la necesidad de “criterios diagnósticos de sepsis” más concretos. Éstos se publicaron en 2003 (39).

Con el objetivo de disminuir la mortalidad causada por la sepsis grave y el shock séptico diferentes organizaciones entre las que se encuentran la “Sociedad Europea de Medicina y Cuidados Intensivos”, el “Foro de Sepsis Internacional”, o la “Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos”, pusieron en marcha una serie de iniciativas, como las guías internacionales de la “*Campaña para sobrevivir a la Sepsis*” (SSC) publicadas en 2004 tanto en *Critical Care Medicine* (40) como en *Intensive Care Medicine* (41) donde se resumen las pautas de actuación clínica sobre sepsis grave y shock séptico, con la última actualización en 2012. Los resultados de esta intervención demostraron que se puede reducir la mortalidad causada por esta patología (42).

Fruto de aquel consenso se unificaron las definiciones que permiten diagnosticar y tratar de manera homogénea los diferentes tipos de sepsis (leve, grave y shock séptico), así como unificar criterios diagnósticos y terapéuticos.

La última actualización de las recomendaciones de la “*Campaña para sobrevivir a la sepsis para el tratamiento de la sepsis grave y el shock séptico*” data de 2012 (publicada en 2013). En este documento se recogen los criterios diagnósticos de cada una de estas patologías (43) (44):

- La sepsis se define como la presencia (posible o documentada) de una infección junto con manifestaciones sistémicas de infección (**Tabla 3**).

- La sepsis grave se define como sepsis sumada a disfunción orgánica inducida por sepsis o hipoperfusión tisular (**Tabla 4**).
- La hipotensión inducida por sepsis se define como presión arterial sistólica (PAS) < 90mm Hg o presión arterial media (PAM) < 70mm Hg o una disminución de la PAS > 40mm Hg o menor a dos desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad en ausencia de otras causas de hipotensión. En el conjunto de recomendaciones, el umbral de la PAM es ≥ 65 mm Hg.
- El shock séptico se define como hipotensión inducida por sepsis que persiste a pesar de la reanimación adecuada con fluidos. La hipoperfusión tisular inducida por sepsis se define como hipotensión inducida por infección, lactato elevado u oliguria.

Tabla 2: Denominaciones según ACCP/SCCM 2001.

DENOMINACIÓN	CRITERIOS
SRIS	Temperatura > 38°C o < 36°C Frecuencia Cardíaca ≥ 90 lpm Frecuencia Respiratoria ≥ 20 rpm (o PaCO ₂ <32 mmHg) Contaje de Leucocitos $\geq 12.000/\mu\text{l}$ o $\leq 4.000/\mu\text{l}$ o >10% de formas inmaduras
SEPSIS	Al menos 2 criterios de SRIS causados por una infección conocida o sospechada
SEPSIS GRAVE	Sepsis + disfunción de órganos (incluido hipoperfusión o hipotensión) causada por sepsis
SHOCK SÉPTICO	Sepsis con hipotensión persistente o refractaria o hipoperfusión tisular a pesar de la fluidoterapia adecuada
DISFUNCIÓN MULTIÓRGANICA	Presencia de disfunción orgánica en paciente con patología aguda cuya homeóstasis no puede ser mantenida sin intervención

Tabla 3: Criterios diagnósticos de sepsis.

Infección, documentada o sospechosa, y los siguientes factores:

Variables generales

Fiebre ($> 38,3^{\circ}\text{C}$)
Hipotermia (temperatura base $< 36^{\circ}\text{C}$)
Frecuencia cardíaca $> 90/\text{min}^{-1}$ o más de dos sd por encima del valor normal según la edad
Taquipnea
Estado mental alterado
Edema importante o equilibrio positivo de fluidos ($> 20\text{mL}/\text{kg}$ ml/kg durante más de 24h)
Hiperglucemia (glucosa en plasma $> 140\text{mg}/\text{dL}$ o $7,7\text{ mmol}/\text{l}$) en ausencia de diabetes

Variables inflamatorias

Leucocitosis (recuento de glóbulos blancos $[\text{WBC}] > 12\ 000\ \mu\text{L}^{-1}$)
Leucopenia (recuento de glóbulos blancos $[\text{WBC}] < 4\ 000\ \mu\text{L}^{-1}$)
Recuento de WBC normal con más del 10% de formas inmaduras
Proteína C reactiva en plasma superior a dos sd por encima del valor normal
Procalcitonina en plasma superior a dos Sd por encima del valor normal

Variables hemodinámicas

Presión arterial sistólica (PAS) $< 90\text{mm Hg}$, PAM $< 70\text{mm Hg}$ o una disminución de la PAS $> 40\text{mm Hg}$ en adultos o inferior a dos sd por debajo de lo normal según la edad)

Variables de disfunción orgánica

Hipoxemia arterial ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 300$)
Oliguria aguda (diuresis $< 0,5\text{ml}/\text{kg}/\text{h}$ durante al menos 2 horas a pesar de una adecuada reanimación con fluidos)
Aumento de creatinina $> 0,5\text{mg}/\text{dL}$ o $44,2\ \mu\text{mol}/\text{L}$
Anomalías en la coagulación ($\text{RIN} > 1,5$ o $\text{aPTT} > 60\text{ s}$)
Íleo (ausencia de borborrigmos)
Trombocitopenia (recuento de plaquetas $< 100\ 000\ \mu\text{L}^{-1}$)
Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total en plasma $> 4\text{mg}/\text{dL}$ o $70\ \mu\text{mol}/\text{L}$)

Variables de perfusión tisular

Hiperlactatemia ($> 1\ \text{mmol}/\text{L}$)
Reducción en llenado capilar o moteado

WBC = glóbulo blanco; PAS = presión arterial sistólica; PAM = presión arterial media; RIN = razón internacional normalizada; aPTT = tiempo de tromboplastina parcial activado. Los criterios para el diagnóstico de sepsis en la población pediátrica son signos y síntomas de inflamación e infección con hipertermia o hipotermia (temperatura rectal $> 38,5^{\circ}\text{C}$ o $< 35^{\circ}\text{C}$), taquicardia (puede no observarse en pacientes hipotérmicos) y al menos alguna de las siguientes indicaciones de función orgánica alterada: estado mental alterado, hipoxemia, aumento del nivel de lactato en suero o pulso saltón.
Adaptación de Levy MM, Fink MP, Marshall JC, *et al.* 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003; 31: 1250–1256.

Los participantes de la Conferencia para la definición de Sepsis sugirieron que los pacientes con sepsis también deberían ser estratificados por el laboratorio y por criterios clínicos de acuerdo a cuatro aspectos fundamentales: los factores predisponentes, la infección, la respuesta del huésped y la disfunción de órganos (45).

Tabla 4: Criterios de Sepsis Grave.

Definición de Sepsis Grave = hipoperfusión tisular o disfunción orgánica inducida por sepsis (cualquiera de los siguientes casos debido a la infección).

Hipotensión inducida por sepsis

Lactato por encima de los límites máximos normales de laboratorio

Diuresis < 0,5ml/kg/h durante más de 2 h a pesar de una reanimación adecuada con fluidos

Lesión pulmonar aguda con PaO₂/FIO₂ < 250 con ausencia de neumonía como foco de infección

Lesión pulmonar aguda con PaO₂/FIO₂ < 200 por neumonía como foco de infección

Creatinina > 2,0mg/dL (176,8 µmol/L)

Bilirrubina > 2mg/dL (34,2 µmol/L)

Recuento de plaquetas < 100 000 µL Coagulopatía (razón internacional normalizada > 1.5)

Adaptación de Levy MM, Fink MP, Marshall JC, *et al*: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003; 31: 1250–1256.

I.2.1. Sistema de clasificación de gravedad.

Es evidente que las definiciones aportadas por la conferencia de consenso unificaron la terminología de la sepsis. Sin embargo, es necesario añadir la puntuación de algún índice de clasificación de gravedad para verificar la homogeneidad de los grupos de pacientes o para comparar la mortalidad predecible y la mortalidad observada en ambos grupos.

Los índices de gravedad fueron creados a partir de amplias bases de datos y validados mediante técnicas estadísticas precisas. Existen dos formas de construir un índice de gravedad: por consenso de expertos o por métodos estadísticos objetivos. Generalmente, los índices de gravedad tienen en consideración variables recogidas durante el primer día de hospitalización. Algunas puntuaciones, como los sistemas de fallos viscerales, se calculan todos los días.

Antes de construir un índice de gravedad corresponde preguntarse de qué depende el pronóstico de un paciente tratado en una unidad de cuidados intensivos. Las variables del primer día pueden clasificarse en crónicas y agudas. Las crónicas son la edad y las enfermedades crónicas anteriores. Las agudas son los desórdenes fisiológicos o las disfunciones viscerales y las enfermedades agudas.

La clasificación de los principales índices de gravedad podemos verla en la **Tabla 5**.

Tabla 5: Clasificación de los principales índices de gravedad.

		INDICE	MODELO DE PROBABILIDAD
Índices del 1^{er} día	Subjetivos	SAPS I	NO
		APACHE II	SÍ
	Objetivos	SAPS II	SÍ
		APACHE III	SÍ (pero es privado)
		MPM II	SÍ
		LOD	SÍ
Índices durante la estancia	Subjetivos	OSF	NO
		ODIN	NO
		MOSF	NO
		SOFA	NO
		LOD	SÍ

SAPS: *Simplified acute physiologic score*; APACHE: *Acute physiology and chronic evaluation*; MPM: *Mortality probability model*; LOD: *Logistic organ dysfunction*; OSF: *Organ system failure*; ODIN: *Organ dysfunction and/or infection*; MOSF: *Multiple organsystem failure*; SOFA: *Sequential organ failure assessment*.

El sistema de evaluación pronóstica de mortalidad APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) se creó con el objetivo de obtener resultados extrapolables y comparables respecto a otros hospitales (46).

Este sistema de evaluación de la gravedad fue descrito por Knaus WA, *et al.* en 1981 como una forma de clasificar a los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos mediante la utilización de escalas fisiológicas que se correlacionan con la severidad de la enfermedad actual y la evaluación estado de salud previo del paciente. APACHE (con 34 variables) permitía mediante cálculos matemáticos establecer una probabilidad de muerte de los pacientes durante su estancia en UCI y la mortalidad hospitalaria.

Posteriormente, en 1985 Knaus WA, *et al.* describieron el APACHE II que se desarrolló a partir de estudios realizados en 5.815 pacientes ingresados en UCIs médicas y quirúrgicas de 13 hospitales. El número de variables se redujo sustancialmente, así

como el tiempo mínimo necesario para su valoración. Se introdujo además la edad como factor pronóstico y se diferenció entre pacientes médicos y quirúrgicos (46).

Se considera un índice de primera generación ya que es subjetivo y está basado en un modelo de probabilidad. La puntuación APACHE II refleja la gravedad de la sepsis y se correlaciona muy bien durante las primeras 24 horas con la mortalidad: a mayor puntuación mayor mortalidad. Por esta razón se considera un índice del primer día.

En la **Tabla 6** se puede observar la planilla que comprende tres partes: variables fisiológicas, edad y estado de salud crónico. El cálculo de la puntuación se realiza de la siguiente manera:

- *Variables fisiológicas*

Se registran tras 24 horas de permanencia en cuidados intensivos, tomando en cuenta los valores más anómalos. Se registra la PAM (no sólo la sistólica), se registra la frecuencia respiratoria independientemente de que el paciente se encuentre o no sometido a ventilación artificial, el cálculo de la oxigenación varía según la FiO_2 (fracción inspirada de oxígeno): si ésta es superior a 0,5 se registra la diferencia alveolo-arterial de oxígeno ($A-aDO_2$); si la FiO_2 es inferior a 0,5 se tiene en cuenta la PaO_2 (presión arterial de oxígeno), se registra el pH arterial, se registra la creatinina (y no la urea sanguínea). Si se trata de una insuficiencia renal aguda, se duplican los puntos correspondientes a la creatinina.

- *Puntos por edad*

La edad es un factor desfavorable sobre todo después de los 40 años, ya que disminuyen las reservas fisiológicas y empeora el estado inmunitario. En este índice la puntuación va de 0 (< 44 años) a 6 (>75 años).

- *Puntos por estado de salud crónico*

Introducción

Se cuenta de manera diferente según se trate de un paciente médico o quirúrgico no programado. Se agregan 2 puntos si el paciente es quirúrgico programado y además tiene una enfermedad crónica.

Tabla 6: Sistema de gravedad APACHE II (Knaus WA. 1985)

Sistema de valoración de gravedad APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)									
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Tª rectal (°C)	>40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	<30
PAM (presión arterial media)	>159	130-159	110-129		70-109		50-69		<50
FC (frecuencia cardíaca)	>179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	<40
FR (frecuencia respiratoria)	>49	35-49		25-34		10,-11	6,-9		<6
Oxigenación:	>499	350-499	200-349		<200				
Si FIO2≥0,5(AaDO2)					>70				
Si FIO2≤0,5(paO2)						61-70		56-60	<56
Ph arterial	>7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
Na plasmático(mmol/L)	>179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<111
K plasmático (mmol/L)	>6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		<2,5
Creatinina* (mg/dL)	>3,4	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Hematocrito (%)	>59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
Leucocitos (x1000)	>39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
Suma de puntos APS									
Total APS =									
15-GCS =									
EDAD	Puntuación	ENFERMEDAD CRÓNICA		PUNTOS APS (A)	PUNTOS GCS (B)	PUNTOS EDAD (C)	PUNTOS ENFERMEDAD CRÓNICA (D)		
≤ 44	0	Postoperatorio programado	2				TOTAL PUNTOS APACHE II (A+B+C+D)		
45-54	2						Enfermedad crónica: hepática (cirrosis con biopsia o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático); Cardiovascular (disnea o angina de reposo clase IV de la NYHA); Respiratoria (EPOC grave, con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar); Renal (diálisis crónica); Inmunocomprometido (tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónica).		
55-64	3								
65-74	5	Postoperatorio urgente o médico	5						
≥ 75	6								

*Creatinina: doble puntuación si Fracaso Renal Agudo.

Las ventajas de los índices denominados del primer día, como APACHE II es que las variables se registran una sola vez durante la estancia: el día del ingreso del paciente. Se anotan las principales características del paciente y de su enfermedad y se evalúan según su importancia en la determinación del pronóstico.

De este modo se dispone de un índice que permite comparar la gravedad de grupos de pacientes diferentes, del mismo servicio o de servicios distintos.

Aunque el APACHE II es un índice subjetivo, se sigue utilizando en muchos países, especialmente del área anglosajona. Sus valores oscilan entre 0 y 59 puntos.

Es importante tener presente sus limitaciones. Por una parte es imposible que un índice de gravedad considere todas las características del paciente, de hecho aunque se puedan considerar las patologías crónicas del primer día, la estancia en las unidades de cuidados intensivos añaden patologías iatrogénicas e infecciones nosocomiales, las cuales no pueden prever este índice. Además, hasta la fecha no se consideran otras

características que pueden restarle eficacia como los factores de organización o la formación de los médicos y las enfermeras (47).

I.3. CONSIDERACIONES INMUNOLÓGICAS SOBRE LA SEPSIS

La sepsis se caracteriza por una compleja respuesta inflamatoria asociada a un microorganismo: en una primera fase la presencia en la sangre de un microorganismo provoca una respuesta inmune innata con estimulación de neutrófilos, monocitos, citoquinas pro-inflamatorias que intentarán controlar la infección, lo que se traduce en vasodilatación local y liberación de componentes citotóxicos. Muchos de estos componentes proinflamatorios que son beneficiosos para la defensa del huésped contra la infección, bajo determinadas circunstancias, son deletéreos causando daño celular, tisular y, en última instancia, fallo multiorgánico (48).

Si bien la expresión clínica de la sepsis es constante y permanece poco modificada, los recientes progresos en el conocimiento de su fisiopatología hacen que las tendencias terapéuticas actuales vayan orientadas a intervenir sobre la cascada inmunológica y la eliminación de las endotoxinas (49).

Se postulan varios mecanismos fisiopatológicos para explicar la sepsis según los estudios de Glauser MP (50) (51) y Bone RC (52):

- 1) La respuesta pro-inflamatoria: excesiva liberación de mediadores proinflamatorios.
- 2) El fallo de la respuesta compensatoria anti-inflamatoria (CARS).
- 3) Inmunoparálisis: los mediadores de la inflamación abruma al sistema inmunológico y lo paralizan.
- 4) Inmunodeficiencia del huésped: reciente teoría que explica la respuesta inflamatoria exacerbada como compensación a la situación previa.

En la fase de respuesta inflamatoria se distinguen a su vez tres momentos clave: la liberación de las toxinas bacterianas, la liberación de los mediadores inflamatorios, y el efecto del exceso de los mediadores específicos. Éstos se clasifican en dos tipos los mediadores proinflamatorios y los antiinflamatorios.

Algunas teorías postulan que al combinarse un exceso de mediadores proinflamatorios con un fallo en la respuesta compensatoria anti-inflamatoria (CARS) conduciría a un estado de inmunoparálisis (53).

La **Ilustración 4** muestra la evolución de las teorías postuladas hasta el momento sobre la pro-inflamación y anti-inflamación de la respuesta inmunológica.

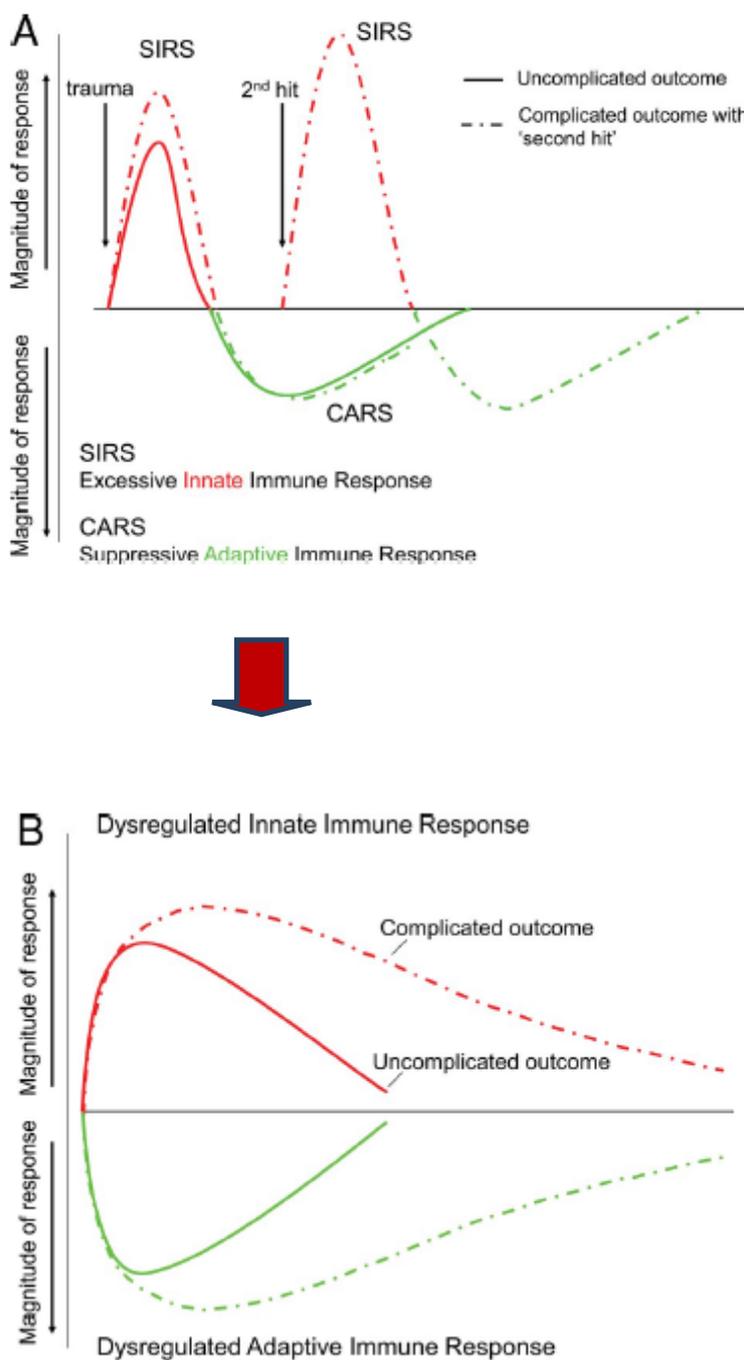


Ilustración 4: Teorías de la fase proinflamatoria y fase antiinflamatoria de la sepsis. A: modelo tradicional. B: modelo actual. Xiao W. J Exp Med 2011.

La teoría clásica o tradicional defiende la bifase inflamatoria en cadena, es decir, primero existe una fase aguda pro-inflamatoria (SIRS), como respuesta a la agresión del agente causal, que continúa con una segunda fase anti-inflamatoria o de inmunosupresión relativa denominada síndrome de respuesta compensatoria anti-inflamatoria (CARS). La fase de CARS puede conducir posteriormente a un fallo multiorgánico debido a que el sistema inmunológico entra en una situación global de anergia. Estudios más recientes, algunos procedentes de nuestro grupo, demuestran que esta disregulación de la respuesta inmune puede observarse desde las primeras horas del diagnóstico (54) (55).

Los factores que desencadenan la primera fase dependen de la virulencia del patógeno, la carga bacteriana, los factores genéticos del huésped, la edad y las comorbilidades del paciente.

Sin embargo, las teorías actuales postulan un modelo de desarrollo de ambas fases inflamatorias en paralelo, donde coexisten de forma simultánea la respuesta exagerada de la inflamación y la presencia de inmunosupresión (56).

Existen datos a nivel clínico y experimental que evidencian la presencia de una profunda afectación de la respuesta inmunitaria innata y adaptativa en situaciones de estrés, tales los como traumatismos o la cirugía. Parece ser que una cierta supresión de la respuesta inmunitaria celular, probablemente ya presente previamente, de lugar a una consecuencia inevitable como es una respuesta inflamatoria sistémica excesiva.

Se ha encontrado que la supresión de la inmunidad celular que acontece en estas situaciones puede estar causada por perfiles de citocinas inhibitoras en la circulación y otros compartimentos del huésped, por una excesiva activación y disregulación en el reclutamiento de neutrófilos y macrófagos con propiedades antiinflamatorias, por un desbalance en el cociente Th1/Th2 hacia Th2, aparición de células T reguladoras (CD4+CD25+), que se comportan como potentes supresoras de la respuesta inmune innata y adaptativa o por la apoptosis del linfocito en el paciente crítico.

Ésta disfunción del sistema inmunológico (sobre-regulación vs infra-regulación) empeora el metabolismo celular y bioenergético a diferentes niveles y puede contribuir al fracaso multiorgánico que acompaña al shock séptico (57).

Los microorganismos causantes de sepsis presentan *patrones moleculares asociados con el patógeno* (PAMPs) tales como endotoxinas, lipopolisacáridos de membrana, u otras estructuras moleculares expresadas por las diferentes especies de microorganismos y se liberan *patrones moleculares asociados al daño* (DAMPs) (58) (Ilustración 5).

Esta respuesta depresora puede ser amplificada mediante una serie de elementos potenciadores de la señal como factores del complemento, factor inhibidor de la inmigración de los macrófagos, la proteína HMGB-1 o IL-17 entre otros (59) (60).

El endotelio juega un papel fundamental en la fisiopatología de la sepsis y sus complicaciones, ya que es un activo participante del proceso inflamatorio a la vez que es el órgano blanco de muchos de los mediadores derivados de él.

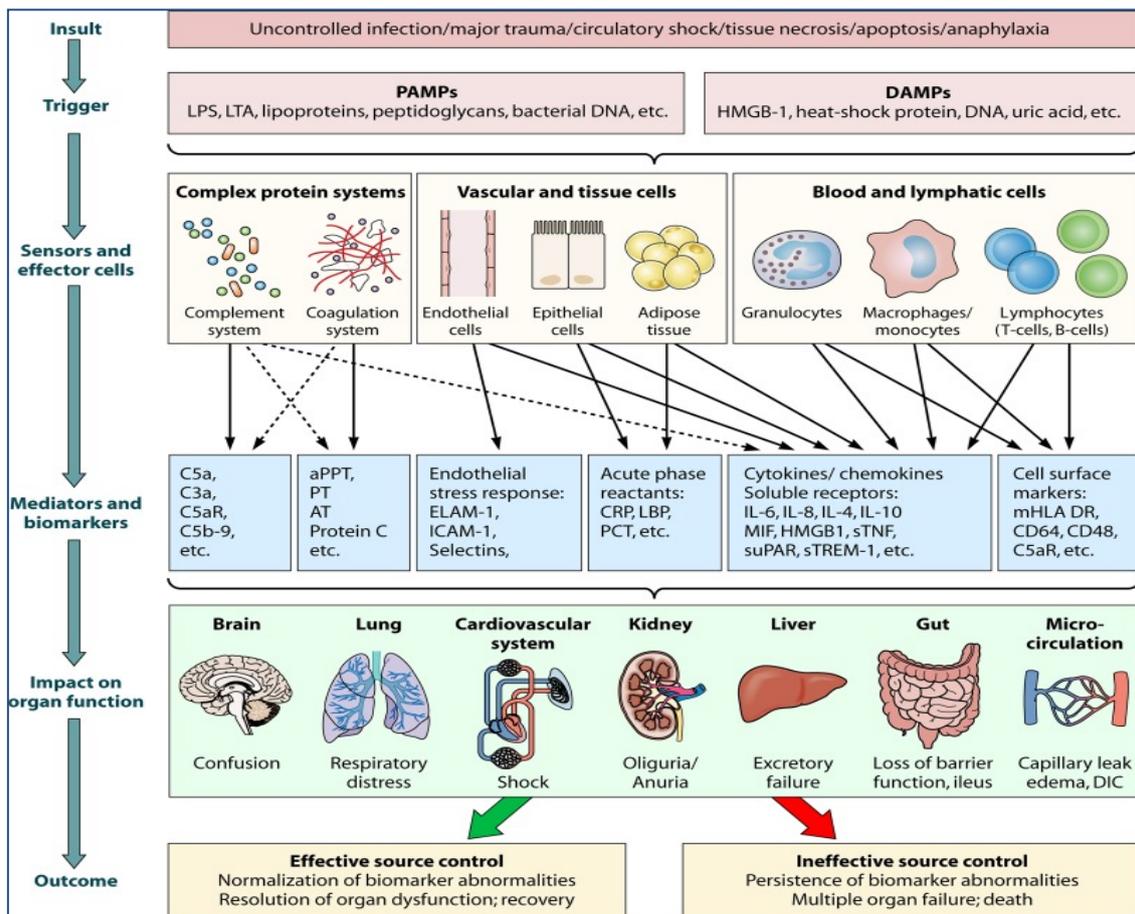


Ilustración 5: Evolución del proceso inflamatorio en la sepsis. Esquema adaptado de Reinhart K. Clin Microbiol Rev 2012.

Su acción se refleja a tres niveles fundamentales: 1) regula la microvascularización adaptando el aporte de nutrientes a las demandas metabólicas tisulares a través de la producción de factores vasoactivos (NO, endotelina, etc.); 2) modula la coagulación (producción del factor tisular procoagulante, inhibición del activador del plasminógeno, actividad anticoagulante inhibiendo factor Xa y VIIIa, regulación de la fibrinólisis a través de las proteínas C, S, trombomodulina, urokinasa); 3) favorece fenómenos de “rolling”, adhesión y migración celular.

Estos fenómenos son debidos a que diversos estímulos (TNF α e IL-1) activan al endotelio vascular, el cual expresa a nivel de membrana celular moléculas de superficie que favorecen los fenómenos de “rolling” del neutrófilo, adhesión a la pared endotelial, penetración de la pared vascular y migración transendotelial (**Ilustración 6**).

Tres familias de moléculas de adhesión son responsables de estos fenómenos. La primera, la familia de las selectinas está compuesta por la selectina E (ELAM 1), selectina L (LECAM) y la selectina P (GMP-140). La segunda, la superfamilia de las inmunoglobulinas (IGSF) está compuesta principalmente por VCAM-1 (molécula de adhesión intercelular). Finalmente la tercera, corresponde a la familia de las integrinas (CD11 y CD18).

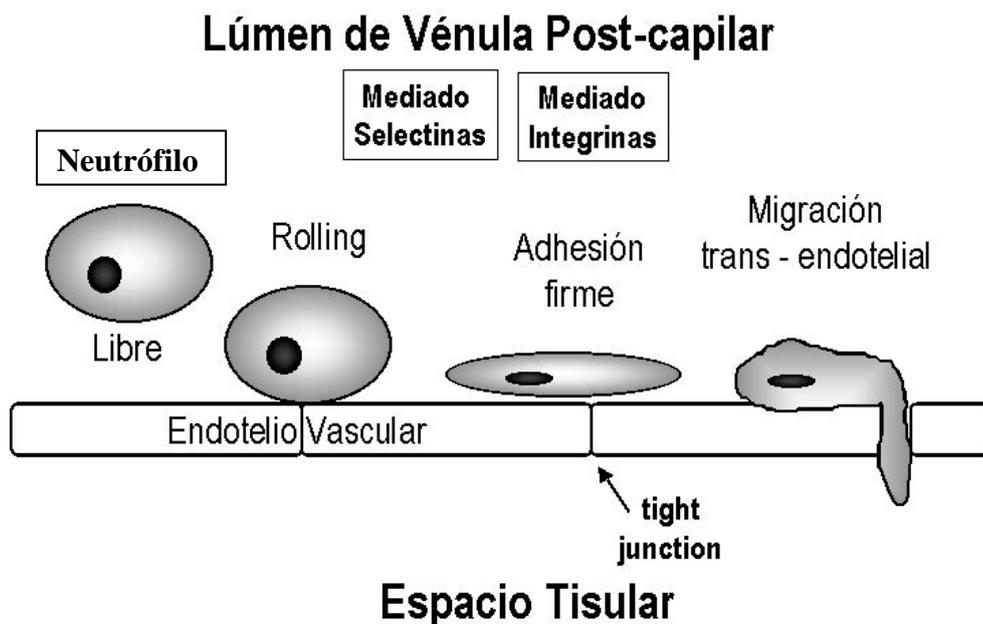


Ilustración 6: Activación del endotelio. Interacción célula-célula durante el proceso inflamatorio.

La interacción inicial entre leucocitos y endotelio estaría mediada por el grupo de las selectinas, las cuales establecerían un contacto laxo con glicoproteínas del PMN activado, permitiendo su desaceleración del torrente circulatorio y un acercamiento al endotelio. Posteriormente se produce una unión estrecha entre receptores específicos del PMN y endotelio mediada por integrinas e inmunoglobulinas (**Ilustración 7**).

Una vez producido este contacto, el neutrófilo activado libera enzimas proteolíticas, radicales superóxidos y citoquinas que originan daño endotelial, para posteriormente migrar a través del endotelio participando en el proceso inflamatorio de órganos y tejidos.

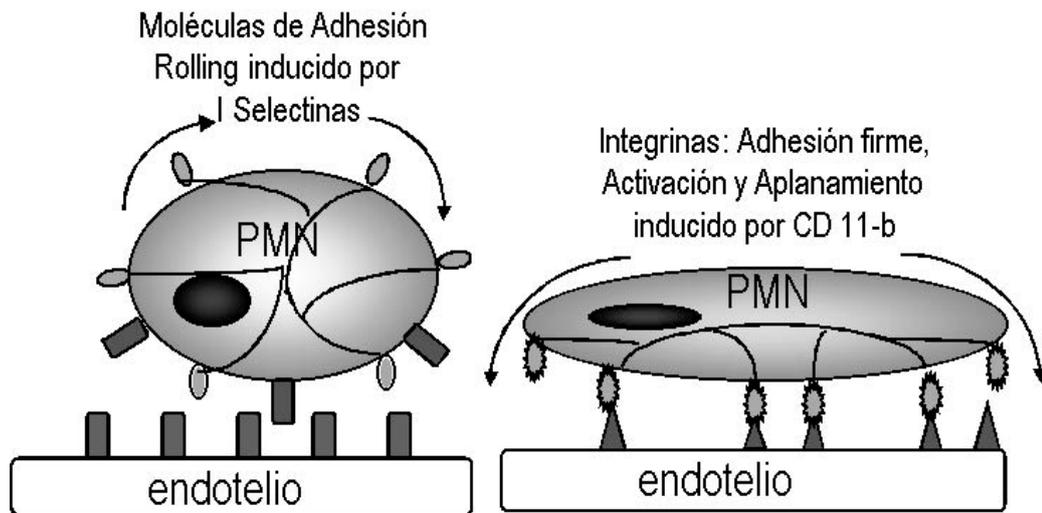


Ilustración 7: Unión entre receptores de los polimorfonucleares y endotelio mediada por selectinas.

A este respecto, se ha descrito también la presencia de disfunción en los linfocitos T y en células dendríticas. En los macrófagos se ha descrito activación de fenotipos antiinflamatorios y activación de la apoptosis (61) (62).

1.3.1. Marcadores y la dificultad del diagnóstico precoz

La detección precoz de la sepsis es difícil porque los primeros signos de la enfermedad son mínimos y semejantes a los de otros muchos procesos infecciosos. Se han observado muchas moléculas bioactivas circulantes que han sido propuestas como marcadores útiles de presencia, gravedad o curso clínico de la sepsis basándose en su prevalencia en cohortes de pacientes con síndrome clínico séptico o en su asociación con la supervivencia y la mortalidad (**Tabla 7**).

Los actuales estudios sobre sepsis centran sus esfuerzos en la búsqueda de biomarcadores diagnósticos y pronósticos, generalmente de elevada complejidad de obtención y elevado presupuesto, que permitan una mayor celeridad en el diagnóstico y en el tratamiento (63) (64). Solamente el 20% de estos biomarcadores se han evaluado mediante estudios clínicos adecuados para su posterior adaptación al diagnóstico de sepsis. Las tendencias actuales intentan identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de morbimortalidad por sepsis (65).

El diagnóstico de SIRS, sepsis leve, sepsis grave y shock séptico sigue siendo clínico, aunque pueda estar apoyado más adelante por resultados microbiológicos. Microorganismos que, desafortunadamente sólo aislaremos en un 30% de los pacientes con sepsis, dependiendo del tratamiento previo con antibióticos (66). Actualmente no existe ningún biomarcador que haya demostrado especificidad o sensibilidad suficientes para diagnosticar la sepsis. Los más utilizados son la PCT (Procalcitonina) y la PCR (Proteína C Reactiva), pero incluso éstos tienen limitaciones en su capacidad de predicción.

Muchos de ellos son fluctuantes a lo largo del proceso séptico. Su aumento o descenso obedecen a mecanismos fisiológicos que todavía desconocemos. La línea de investigación de este trabajo surge con la intención de aclarar la controversia respecto a la interpretación en el recuento de leucocitos durante las primeras 24 horas desde el inicio del shock séptico.

Tabla 7: Posibles marcadores en sepsis. (Adaptada de Marshall JC, *et al.* (67) y actualizada de Semicycuc 2001)

	Aumenta	Disminuye
Productos microbiológicos	Endotoxina Antígeno común de enterobacteria Antígeno de Candida ADN bacteriano	
Parámetros fisiológicos	Temperatura Frecuencia cardíaca Índice cardíaco Frecuencia respiratoria	Temperatura Presión sanguínea Resistencia vascular sistémica Nivel de conciencia
Células hematopoyéticas	Neutrófilos. Recuento de leucocitos Monocitos	Neutrófilos Monocitos y plaquetas
Marcadores de superficie celular	PMN CD11b Monocito CD11b, CD40, CD63, CD64, E-selectina	Monocitos HLA-Dr Monocitos TNFr
Receptores solubles	P-selectina, sE-selectina, SCD25 (IL-2r), sELA-1, sTNF-r1, sTNF-r2, CD14, sICAM-1.	
Citoquinas	IL-1, IL-1ra, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, TNF, TGF, MIP-1, HMG-1, Factor de crecimiento hepatocítico, leptina, MSH.	
Reactantes de fase aguda	Proteína C reactiva LPS Binding protein Fibrinógeno Alfa 1- antitripsina	Albúmina Prealbúmina
Mediadores de la coagulación	PDF, Factor VIIIa, Fibrinopéptido A, PAI-1, Activador tisular plasminógeno, Complejos trombina/antitrombina, Dímeros D, Trombomodulina	Antitrombina III, Proteína C activada, Actividad TPA
Procesos celulares	Apoptosis linfocítica	Apoptosis neutrófilos Síntesis sanguínea de TNF
Miscelánea	Procalcitonina (PCT) Óxido Nítrico, Neopterina Lactato, Mieloperoxidasa, Prolactina Troponina cardíaca I, Elastasa Lactoferrina, Fosfolipasa A2, Endotelina-1	

La procalcitonina (PCT) sería lo más cercano al paradigma de molécula predictora de sepsis, ya que no aumenta ante infecciones localizadas o generalizadas que no sean bacterianas, su respuesta es inmediata y su vida media se acerca a las 24 horas (68). En el meta-análisis realizado por Tang BMP, *et al.*, esta prohormona presenta una sensibilidad del 77% y una especificidad del 79% (69).

El aumento de los niveles de PCT se asocia con mayor mortalidad y se correlaciona con los principales índices de gravedad (APACHE II, SOFA, SAPS). A pesar de todo ello, la PCT tiene algunas limitaciones como su aumento transitorio en el SIRS por trauma, cirugía o infarto, su disminución en presencia de insuficiencia renal, así como la dificultad para detectarla en ciertos casos de sepsis (70).

Es poco probable que sea posible identificar un sólo biomarcador capaz de satisfacer todas las necesidades y expectativas existentes en la investigación y gestión de la sepsis (71). Lo que sí sabemos es que el diagnóstico de la infección debe ser lo más rápido posible. Para ello necesitamos disponer de moléculas y parámetros que nos ayuden a identificar a los pacientes sépticos que van a presentar mal pronóstico.

La búsqueda de biomarcadores de sepsis se centra principalmente en los cambios bioquímicos plasmáticos (sistema del complemento, sistema de coagulación, y el sistema de calicreína–quinina), en receptores celulares (sTREM-1, suPAR), péptidos inmunomoduladores (Pro-ADM), en glicoproteínas solubles (Presepsin) o en indicadores de la activación de los elementos celulares (neutrófilos, monocitos, macrófagos y células endoteliales)(72).

Tabla 8: Evaluación de nuevos biomarcadores en sepsis.

Biomarcadores	Valor Pronóstico	Valor Diagnóstico	Preferible en:	Especificidad
PCR	No	Sí	Screening sepsis neonatos	Inespecífica adultos
PCT	Sí	Sí	Sepsis/neumonía	79%
sTREM-1	Sí	Sí	Sepsis/neumonía/meningitis	80%
Pro-ADM	Sí	No	Sepsis con neumonía	84%
suPAR	Sí	No	Sepsis/Tuberculosis	77%
Presepsin	Sí	Sí	SIRS/sepsis	70-86%

*Adaptada de Henriquez-Camacho C. y Losa J. “Biomarkers for sepsis. Review article”.Bio Med Research International.2014.

I.4. FACTORES PRONÓSTICOS DE SEPSIS

En la línea de la prevención y con el objetivo de evitar un desenlace fatal en el contexto de una sepsis, parece obvia la necesidad de identificar aquellos pacientes con más riesgo de mortalidad bien en función de algún parámetro o biomarcador, o bien por algún factor de riesgo temprano que nos anticipe la gravedad para iniciar una monitorización precoz y un tratamiento rápido (73).

La evidencia científica parece indicar la importancia de la evaluación inmunológica como herramienta en la prevención de la sepsis grave y el shock séptico.

En Reino Unido Pearse RM, *et al.*, describen los factores de riesgo que predisponen a la sepsis en pacientes postquirúrgicos: edad avanzada, patologías crónicas, deficiente estado nutricional, largos periodos de hospitalización, antecedente de cirugía previa, cirugía urgente o alteraciones del sistema inmune (74). Entre los parámetros que por evidencia científica se asocian a mortalidad se encuentran: hipoglucemia, insuficiencia respiratoria, necesidad de ventilación mecánica, elevación de ácido láctico y trombocitopenia en las primeras 24 horas (75).

Situaciones como la cirugía o patologías crónicas como la diabetes, la insuficiencia renal crónica, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, están asociadas con una serie de alteraciones que afectan a los diferentes componentes de la respuesta inmunológica. Estas alteraciones son difíciles de caracterizar y podrían alterar la respuesta del huésped a la infección así como predisponer al paciente a desarrollar sepsis o empeorar el pronóstico de ésta una vez que se ha establecido.

Por tanto, el estrés asociado a la patología crítica puede inducir cierto grado de inmunosupresión con el consiguiente riesgo vital para el paciente, como ocurre en general en el paciente inmunocomprometido. Diferentes modelos han caracterizado la respuesta inmunológica en el paciente crítico. Así, en algunos casos ésta se encuentra exacerbada, mientras que en otros permanece hiporreactiva, pudiendo coexistir incluso ambos fenómenos en el tiempo simultáneamente (58).

Actualmente el diagnóstico de sepsis grave y shock séptico se basa en criterios fisiológicos y clínicos.

Esto se traduce en incertidumbre diagnóstica, inadecuado y uso excesivo de antibióticos, demora terapéutica y falta de identificación de los pacientes que podrían beneficiarse de terapias inmunomoduladoras. Existe una evidente necesidad de emplear nuevos biomarcadores de sepsis que puedan ayudar en la toma de decisiones terapéuticas y añadir información sobre la *estratificación del riesgo* (71).

En este momento parecen identificarse dos líneas de investigación muy claras: aquellas consistentes en las estrategias genéticas y moleculares (transcriptómica, proteómica o perfiles metabólicos) y aquellas que estudian herramientas poco explotadas, como la serie leucocitaria o determinados factores de riesgo, cuya capacidad de predicción puede ser sorprendente (76) (77).

1.4.1. La importancia del hemograma

La investigación sobre los recursos ya disponibles como la utilización del hemograma y de la fórmula leucocitaria para el pronóstico de mortalidad tiene un gran potencial, ya que incrementa la rentabilidad de los mismos tanto en beneficio del paciente como en beneficio de la administración pública. En España todo hospital dispone de un laboratorio de urgencias que emite analíticas básicas como el hemograma (**Tabla 8**).

La reciente importancia que están adquiriendo las subpoblaciones de leucocitos en el pronóstico del shock séptico invita a seguir investigando en la detección temprana de la infección para predecir incluso los resultados del hemocultivo y ganar tiempo a la sepsis (78).

Existen parámetros bioquímicos y hematológicos ampliamente difundidos, como lactato, glucemia, o contaje de plaquetas que son fáciles de medir, pero poco específicos (79). Tradicionalmente, la leucocitosis (> 12.000 células/mm³) ha sido un parámetro orientativo en el diagnóstico de la infección, caracterizado por una baja sensibilidad y especificidad (80). Sin embargo estudios recientes de las subpoblaciones de leucocitos suscitan la necesidad de profundizar en este tema porque podrían ofrecer una información primordial en el pronóstico del shock séptico.

Tabla 9: Modelo de Hemograma del laboratorio de urgencias con las referencias utilizadas en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

PARÁMETROS SISTEMÁTICO DE SANGRE	RESULTADO (Ejemplo)	UNIDADES	VALORES DE REFERENCIA
SERIE ROJA			
ERITROCITOS	*3.71	$\times 10^6 \mu\text{L}$	[4.20 – 5.20]
HEMOGLOBINA	*10.60	gr/Dl	[12.00 – 16.00]
HEMATOCRITO	*34.00	%	[36.00 – 46.00]
VOL.CORP.MEDIO	91.60	Fl	[80.00 – 99.00]
CONC.Hb.MEDIA	28.60	Pg	[26.00 – 32.00]
CONC.Hb.CORP.MEDIA	*31.20	%	[32.00 – 36.00]
RDW	13.7	%	[11.5 – 14.5]
SERIE BLANCA			
LEUCOCITOS	9.62	$\times 10^3 \mu\text{L}$	[4.50 – 10.00]
LINFOCITOS	25.20	%	[20.00 – 58.00]
MONOCITOS	8.80	%	[1.30 – 9.30]
NEUTRÓFILOS	61.50	%	[42.00 – 76.00]
EOSINÓFILOS	4.10	%	[0.00 – 7.00]
BASÓFILOS	0.40	%	[0.00 – 1.50]
PLAQUETAS			
PLAQUETAS	295.0	$\times 10^3$	[150.00 – 450.00]
VOL.PLAQ.MEDIO	9.7	Fl	[7.2 – 11.1]

Las aportaciones recientes a la literatura científica sobre la importancia del hemograma son múltiples. Cabe destacar el estudio de la Sociedad Española de Pediatría sobre una cohorte de 136 pacientes pediátricos con diagnóstico de sepsis donde el hemograma al ingreso en la UCI de estos niños tenía una peculiaridad: tanto los leucocitos (especialmente los neutrófilos) como las plaquetas estaban disminuidos en el grupo de pacientes que fallecían (32).

En 2003 Gil H, *et al.* demostró que el conteo de leucocitos por encima de $10.000/\text{mm}^3$ y el conteo de eosinófilos por debajo de $40/\text{mm}^3$ estaba fuertemente relacionado con la presencia de infección bacteriana (81).

Terradas R, *et al.* identifica en 2012 la eosinopenia y la neutrofilia como marcadores independientes de mortalidad en pacientes con bacteriemia (**Ilustración 8**) (82). Particularmente en la sepsis grave y en el shock séptico el conteo de eosinófilos está demostrando tener un alto valor predictivo como marcador de mortalidad (83).

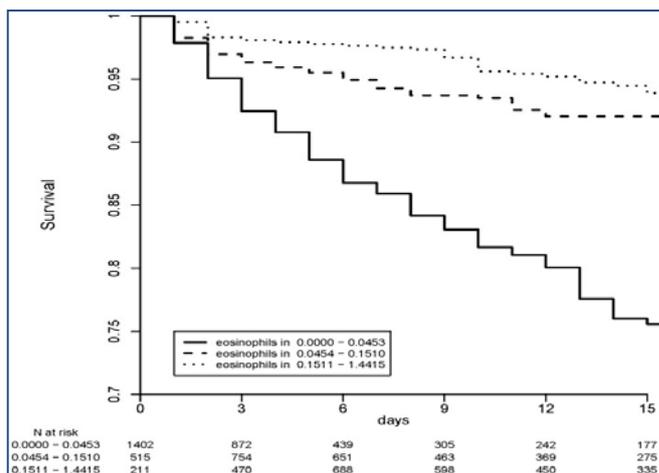


Ilustración 8: Curva de supervivencia según el conteo de eosinófilos. Adaptada de Terradas R. PLoS ONE 2012.

Los recuentos de células del sistema inmune presentan un enorme potencial en el pronóstico de la sepsis, pues sus aumentos, descensos y disfunciones son el epicentro del proceso séptico, del cual todavía desconocemos muchos aspectos fisiopatológicos.

Hasta ahora en un hemograma podemos observarlas siguientes subpoblaciones de leucocitos(84)(85)(86):

- a) **Los linfocitos** (B y T), son los mediadores de la inmunidad adaptativa. Sus características principales son la *especificidad* y la *memoria*. Los linfocitos reconocen de una forma específica a los agentes patógenos o sus productos. En la inmunidad hay una respuesta primaria y una respuesta secundaria, más rápida y específica ante una segunda infección por el mismo patógeno. Los linfocitos son capaces de reconocer a agentes infecciosos intracelulares y extracelulares. Las funciones principales de los **linfocitos T** son cooperar (Th CD4+) con los **linfocitos B** para producir anticuerpos y liberar citoquinas que activen a los fagocitos para destruir patógenos. Además, los linfocitos T tienen una función citolítica (Tc CD8+) que les permite reconocer específicamente y destruir células propias infectadas por patógenos intracelulares. Por otra parte los linfocitos B producen inmunoglobulinas o anticuerpos (IgM, IgG, IgD, IgA e IgE).

- b) **Los monocitos:** proceden de células precursoras de la médula ósea y tienen una semivida de uno a tres días. Tras abandonar la circulación migran al espacio extravascular. Tienen dos funciones, la de fagocitar, ya que tienen lisosomas citoplásmicos con componentes comunes a los de los gránulos de los neutrófilos y la de presentar antígeno a los linfocitos Th. Circulan muy poco tiempo por el torrente sanguíneo, por lo que su potencial como factor pronóstico puede ser limitado a priori.
- c) **Los neutrófilos:** expresan receptores para el Fc de la IgG (CD16) y para componentes activados del complemento. A consecuencia de la interacción de estas células con los inmunocomplejos (IC), se liberan los gránulos azurófilos (contienen mieloperoxidasa, lisozima, elastasa y otras enzimas) y los gránulos específicos (contienen lactoferrina, lisozima, colagenasa y otras enzimas) y se generan radicales superóxido microbicidas en la superficie del neutrófilo. Esto induce en paralelo inflamación directa en los tejidos.
- d) **Los eosinófilos:** expresan receptores para el Fc de la IgG (CD32) y son potentes células efectoras citotóxicas para varios organismos parasitarios. El contenido intracitoplásmico de los eosinófilos consta de la proteína mayor básica, proteína catiónica y la neurotoxina derivada del eosinófilo. Dado que sus gránulos contienen enzimas de tipo antiinflamatorio (histaminasa, arilsulfatasa, fosfolipasa D), los eosinófilos pueden atenuar o interrumpir reacciones inflamatorias.
- e) **Los basófilos:** expresan receptores de superficie para IgE de alta afinidad. Las funciones normales de los basófilos y mastocitos no se conocen todavía con exactitud. El basófilo se identifica principalmente con las reacciones alérgicas y algunas situaciones de hipersensibilidad cutánea retardada. También parecen asociarse al incremento de la permeabilidad vascular durante la inflamación. La unión cruzada de la IgE unida al basófilo con el antígeno da lugar a la liberación de histamina y proteasa neutra, mediadores de las respuestas de hipersensibilidad inmediata (anafilaxia).

Los granulocitos o polimorfonucleares son glóbulos blancos que contienen gránulos visibles al microscopio óptico. Los neutrófilos son el tipo más abundante de granulocitos. Entre el 50% y el 70% de todos los leucocitos circulantes son neutrófilos. Su vida media en la circulación varía entre 4-10 horas, pudiendo llegar a sobrevivir hasta 48 horas durante el proceso inflamatorio. Son las células inmunológicas con mayor capacidad de lucha frente a los patógenos en los procesos de inflamación aguda, consideradas células fagocíticas ya que su citoplasma presenta gran cantidad de gránulos y lisosomas con enzimas digestivas.

Su principal función es ser reclutados en el sitio de la infección para reconocer, fagocitar y posteriormente eliminar a los microorganismos mediante mecanismos citotóxicos. Recientes estudios del Dr. Mayadas establecen un mecanismo de retroalimentación positiva entre los neutrófilos (propios de la inmunidad innata) y las células de la inmunidad adaptativa que amplificarían los efectos patológicos de la inflamación (87).

Por todo esto pensamos que las subpoblaciones leucocitarias del hemograma pueden aportar una información valiosa a la hora de pronosticar la evolución de los pacientes diagnosticados de shock séptico.

I.4.2. ¿Es Usted susceptible a la sepsis?

En la rutina clínica del paciente séptico se valoran muchas variables, algunas de las cuales son un apoyo indispensable para orientar las decisiones terapéuticas a seguir. Probablemente en un futuro cercano podamos ayudarnos de los polimorfismos genéticos de los mediadores de la inflamación para discernir nuestra forma de actuar.

La introducción de la tecnología genética es una estrategia cara comparada con la rentabilización de instrumentos ya conocidos y accesibles como es el hemograma. Además existen todavía muchas limitaciones de recursos humanos, científicas, económicas, éticas y sociales por resolver antes de tener disponible la información genética en la toma de decisiones médicas.

Hasta que llegue ese momento, la única forma de saber el pronóstico de los pacientes con sepsis es analizando los factores de riesgo clínicos que predisponen a esta enfermedad e intentar identificar aquellos que tengan una mayor capacidad predictiva. Como se ha comentado anteriormente existen una serie de factores de riesgo que predisponen al desarrollo de un proceso séptico y que en la literatura científica adquieren cada vez más relevancia (88) (**Tabla 10**).

Las predicciones de utilidad clínica en la sepsis grave y el shock séptico pueden ser posibles mediante el análisis de las interacciones entre los datos demográficos, los parámetros fisiológicos, las pruebas estándar de laboratorio y los marcadores de inflamación de la circulación. En este sentido hay estudios precedentes que evalúan la capacidad de esta metodología en el que se intenta predecir el curso clínico de los pacientes postquirúrgicos que desarrollan sepsis grave o shock séptico posteriormente.

En la base de datos *Cochrane* encontramos el estudio realizado por Slotman GJ *et al.* (89) en la facultad de Medicina de New Jersey (USA) en el que analizó variables fisiológicas, respiratorias, metabólicas, hepáticas y hematológicas en un modelo multivariante, desarrollando así un test de predicción llamado SMART (Systemic Mediator Associated Response Test). Concluyendo que su test podía predecir el fallo multiorgánico en los pacientes postquirúrgicos con sepsis severa o shock séptico. Además este test podía ser aplicado de forma individual a cada paciente, sentando así las bases de la predicción personalizada.

Considerando la cantidad de mediadores inflamatorios que coexisten en un proceso séptico y que se asocian a desarrollo de shock, fallo multiorgánico o muerte, parece lógico profundizar en el estudio de cómo las manifestaciones clínicas de la sepsis se pueden predecir en el momento del diagnóstico mediante el análisis de las interacciones entre los datos del paciente y los parámetros de laboratorio que reflejan indirectamente la respuesta inflamatoria.

Tabla 10: Factores de riesgo asociados a sepsis (adaptada de Picard KM. *et al.*).

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A SEPSIS	
Edad^(a)	< 1 año >65 años
Sexo masculino^(b)	
Hipotermia	
Tipo de infección	
Catéter venoso central	
Ventilación Mecánica/Intubación Orotraqueal	
Broncoaspiración	
Enfermedad Crónica[€]	Diabetes Mellitus Insuficiencia Renal Fallo Hepático
Inmunodeficiencia	VIH Inmunodepresión medicamentosa
Alcoholismo	
Cirugía abdominal^(d)	
Cirugía previa o procedimientos invasivos	
Cirugía urgente	
Tratamiento quirúrgico o antibiótico inadecuado[€]	
Desnutrición^(f)	

(a) SreatSJ(90); (b) Offner PJ (91), Oberholzer A (92), Wichmann MW (93); (c) Raymond DP (94); (d) Fariñas-Alvarez C (95), Wilson SE (96), Bohnen JM (97); €Angus DC (98), Kollef MH (99); (f) Brun-Buisson C (100).

Las numerosas variables que se analizaron en el estudio de Slotman GJ, *et al.* (**Tabla 11**) son un claro ejemplo de la dificultad que entraña predecir y pronosticarla evolución tórpida de un proceso infeccioso.

Tabla 11: Variables recogidas por Slotman GJ.*et al.* en pacientes de cirugía y traumatología con sepsis severa.

Edad	Potasio	Comorbilidades:
Sexo	Plaquetas	-Consumo de alcohol
Raza	Proteínas totales	-VIH
Peso	Tiempo de protrombina	-Neutropenia
Altura	Tiempo de protrombina parcial	-Diálisis
Albúmina	activada (TTPA)	-Cirrosis
Fosfatasa alcalina	Bilirrubina total	-EPOC
Transaminasas	Triglicéridos	Electrocardiograma:
Colesterol	Ác. Úrico	-intervalo PR, intervalo
Creatinina	Calcio	QT
Glucosa	Fallo renal	G-CSF
Hematocrito	Insuficiencia renal crónica	Escala Glasgow
Hemoglobina (Hb)	Neoplasia	Entrada de fluidos
Volumen corpuscular medio	Servicio al que pertenece (cirugía o	Salida de fluidos
Concentración de Hb	medicina)	Índice cardíaco
corpuscular Medio	A-aDO ₂	Ventilación mecánica
Cloro	pH	Parámetros de ventilación
Linfocitos	PaO ₂	(PEEP)
Eosinófilos	Saturación de oxígeno	Tensión arterial sistólica
Neutrófilos maduros	FiO ₂	Tensión arterial diastólica
Neutrófilos inmaduros	PaO ₂ /FiO ₂	Tensión arterial media
Metamielocitos	Ácido láctico	Trauma
Basófilos	Urea	
	Sodio	

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. A-aDO₂: diferencia alveolo-arterial de oxígeno. PaO₂: presión parcial de oxígeno. FiO₂: fracción inspirada de oxígeno. PEEP: presión positiva al final de la espiración.

I.5. SITUACIÓN DE LA SEPSIS EN EL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID

El Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) tiene un área de población asignada de aproximadamente 235.000 habitantes. Es el centro de referencia para la población del Área de Salud de Valladolid Este.

Durante los años 2011 y 2012 se registraron 1226 pacientes cuyo diagnóstico principal estaba relacionado con sepsis: 253 fueron dados de alta con diagnóstico codificado como shock séptico. La estancia media hospitalaria para los codificados como shock séptico fue de 23,7 días. (*Datos obtenidos del Servicio de Codificación del HCUV*).

En mayo de 2013, según los datos obtenidos del estudio EPINE-EPPS realizado en este hospital, la prevalencia global de pacientes ingresados que tenían infección comunitaria ascendía al 21,2%. En la **Ilustración 9** se muestra la distribución de estos pacientes por especialidades.

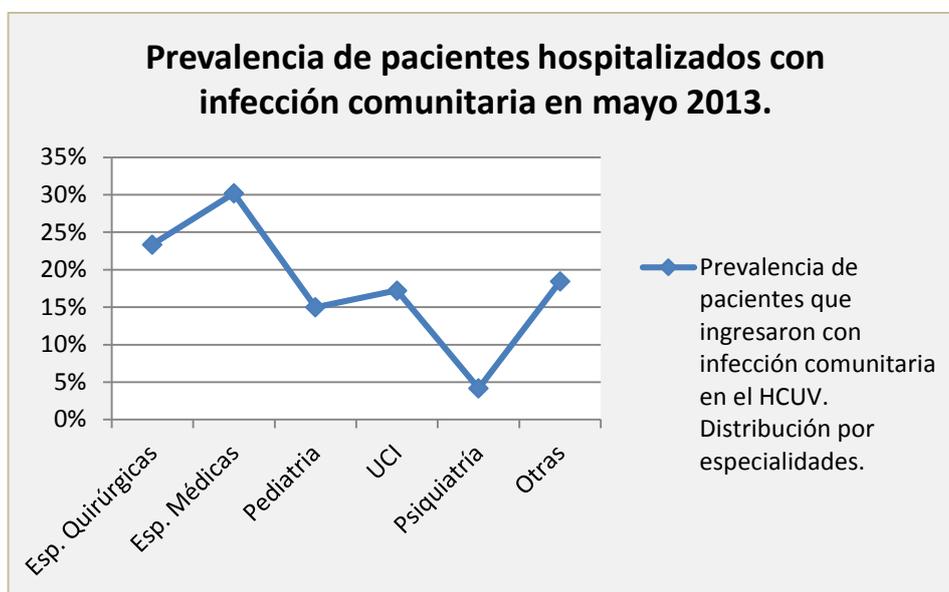


Ilustración 9: Prevalencia de pacientes hospitalizados con infección comunitaria en el HCUV, según la especialidad. Fuente: EPINE-EPPS 2013 (estudio transversal).

Una vez expuesta la dimensión del problema que conlleva el shock séptico en el ámbito sanitario, tanto desde el punto de vista clínico como económico, trataremos de realizar una investigación minuciosa de una gran cantidad de parámetros que se recopilan en el momento de diagnosticar esta enfermedad.

Nos centraremos principalmente en el análisis de las células protagonistas de todo proceso infeccioso, la serie blanca, células de comportamiento fluctuante, de interpretación controvertida y foco de renovadas teorías fisiopatológicas.

No está todo descubierto en la sepsis y no todo lo que existe está suficientemente explotado. La búsqueda de nuevas formas de pronosticar la mortalidad en pacientes sépticos surge de la necesidad de obtener el máximo rendimiento de herramientas clínicas de las que ya disponemos.

En el presente trabajo no hemos acatado sin más lo conocido hasta ahora sobre el leucograma, sino que nos hemos replanteado su valor predictor en pacientes con shock séptico, con la intención de contribuir con nuestros resultados a rellenar ese gran vacío de información que rodea el complejísimo mundo de la sepsis, sobre todo en su fase temprana, y aportar en lo posible alguna herramienta que permita predecir y/o pronosticar su evolución.

II. HIPÓTESIS

La enorme complejidad fisiopatológica del shock séptico, la dificultad para reducir su mortalidad y las limitaciones de los instrumentos clínicos y analíticos conocidos hasta el momento, ponen de manifiesto la necesidad de seguir investigando en nuevas formas de pronosticar la evolución de este tipo de pacientes.

Según la evidencia científica disponible el hemograma puede ser una herramienta valiosa y accesible para conocer el pronóstico de los pacientes con shock séptico.

III. OBJETIVOS

III.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Analizar la utilidad del conteo de las subpoblaciones leucocitarias en el hemograma para determinar el pronóstico de muerte en los pacientes con shock séptico.

III.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

Determinar las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con shock séptico ingresados en la Unidad de Reanimación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Analizar los factores de riesgo de mortalidad de estos pacientes.

IV. MATERIAL Y MÉTODO

IV.1. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

Estudio observacional prospectivo. Se analizaron los datos de 195 pacientes postquirúrgicos que ingresaron en la Unidad de Reanimación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid entre los años 2008-2013 y que fueron diagnosticados de shock séptico.

IV.1.1. Población a estudio

Los 195 pacientes seleccionados cumplían los requisitos de elegibilidad exigidos en el diseño del estudio:

Criterios de inclusión

- ✓ Pacientes adultos (≥ 18 años)
- ✓ Diagnosticados de Shock Séptico según los criterios de la ACCP/SCCM
- ✓ Historia de intervención quirúrgica durante el presente ingreso
- ✓ Ingresados en la Unidad de Reanimación Postquirúrgica del HCUV
- ✓ Otorgar el consentimiento informado

Criterios de exclusión

- ✗ Pacientes embarazadas, en parada cardíaca o con limitación del esfuerzo terapéutico.
- ✗ Pacientes reingresados en la Unidad de Reanimación Postquirúrgica
- ✗ Diagnosticados de sepsis leve o sepsis grave.
- ✗ Pacientes diagnosticados de shock no séptico: cardiogénico, hemorrágico, anafiláctico o hipovolémico.
- ✗ Origen médico de la sepsis.

IV.1.2. Metodología de recogida de datos

Todos los datos en relación con el presente estudio se recogieron en una base de datos creada en el programa informático *IBM SPSS statistics versión 20.0*.

Se crearon variables correspondientes a datos demográficos del paciente, datos cronológicos del proceso séptico, antecedentes personales, datos clínicos, de laboratorio y microbiológicos (ver apartado IV.5 Hoja de recogida de datos).

La recogida de datos se realizó en el momento de diagnóstico del shock séptico. Con la variable “*Fecha de diagnóstico*” se identificó el día exacto en el que se diagnosticó al paciente de shock séptico y se obtuvieron las muestras para el hemograma.

El analizador de hematología empleado en el Hospital Universitario de Valladolid es el modelo *XE-5000* de Sysmex, capaz e analizar mediante de citometría de flujo fluorescente y enfoque hidrodinámico hasta 150 muestras por hora. Esta tecnología permite clasificar consistentemente las poblaciones normales de leucocitos, eritrocitos y plaquetas de las anormales, disminuyendo así el número de intervenciones manuales. Con este sistema de alta sensibilidad, incluso para volúmenes pequeños de muestra (40 μ L), se ha podido realizar el recuento diferencial de las subpoblaciones leucocitarias.

En el caso de tener registrados varios hemogramas en el mismo día, se decidió por consenso del equipo investigador, seleccionar aquel que tuviera la cifra de leucocitos más alta. También por consenso se decidió que la puntuación de la escala de Glasgow, para el cálculo del índice de gravedad APACHE II, fuera la máxima en todos los casos.

En el siguiente apartado se especifica la descripción de las variables que se registraron de cada paciente diagnosticado de shock séptico entre los años 2008-2013.

IV.2. VARIABLES DEL ESTUDIO

Las variables que se recogieron de los pacientes ingresados en la Unidad de Reanimación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid incluyen:

- a. Datos del paciente y antecedentes personales (sexo, edad, hipertensión, enfermedad cardiovascular, neoplasia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, obesidad, hábito tabáquico, insuficiencia renal crónica, consumo de alcohol, inmunodepresión, enfermedades hepáticas).
- b. Situación clínica en el momento del ingreso (APACHE II, ventilación mecánica, fracaso renal agudo oligúrico).
- c. Posible fuente de infección (origen digestivo, respiratorio, urinario, sistema nervioso central, endocarditis, catéter, partes blandas, origen desconocido).
- d. Tipo de cirugía (abdominal, cardíaca, otras). Y si dicha cirugía es urgente o programada.
- e. Confirmación microbiológica del patógeno (Gram negativo, Gram positivo, hongos).
- f. Datos de laboratorio (bilirrubina total, glucemia, procalcitonina, PCR, INR, plaquetas, así como el porcentaje y número absoluto de leucocitos, monocitos, linfocitos, neutrófilos, basófilos y eosinófilos).

Variables secundarias

En el presente estudio se analizaron una serie de variables que no se obtuvieron de forma directa, sino que fue necesario crearlas y asociarles una fórmula de cálculo, a saber:

Número absoluto de neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos.

El número absoluto de cada uno de los componentes de la serie blanca se calculó a partir del porcentaje de células (Ej: neutrófilos) existentes en el conteo de leucocitos totales del hemograma mediante la siguiente fórmula:

$$\text{N}^\circ \text{ Absoluto de Neutrófilos} = \frac{\text{N}^\circ \text{ Absoluto leucocitos} \times \text{Porcentaje de Neutrófilos}}{100}$$

Una vez calculados los valores absolutos de todas las células de la serie blanca se calcularon los deciles de cada subpoblación leucocitaria para obtener puntos de corte asociados a la mortalidad.

APACHE II

Este sistema de evaluación de gravedad recoge información del hemograma, la edad y el estado neurológico del paciente en el momento del diagnóstico. Éste índice propuesto por Knaus en 1985 puede consultarse en la **Tabla 12**. A partir de los parámetros que incluye APACHE II se realizó un archivo de sintaxis en el programa *SPSS 20.0* para su cálculo de forma automática (**Anexo II**).

Tabla 12: Sistema de Gravedad APACHE II

Sistema de valoración de gravedad APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)									
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Tª rectal (°C)	>40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	<30
PAM (presión arterial media)	>159	130-159	110-129		70-109		50-69		<50
FC (frecuencia cardíaca)	>179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	<40
FR (frecuencia respiratoria)	>49	35-49		25-34	12,-24	10,-11	6,-9		<6
Oxigenación:	>499	350-499	200-349		<200				
Si FIO2≥0,5(AaDO2)					>70				
Si FIO2≤0,5(paO2)						61-70		56-60	<56
Ph arterial	>7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
Na plasmático(mmol/L)	>179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<111
K plasmático (mmol/L)	>6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		<2,5
Creatinina* (mg/dL)	>3,4	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Hematocrito (%)	>59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
Leucocitos (x1000)	>39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
Suma de puntos APS									
Total APS =									
15-GCS =									
EDAD	Puntuación	ENFERMEDAD CRÓNICA		PUNTOS APS (A)	PUNTOS GCS (B)	PUNTOS EDAD (C)	PUNTOS ENFERMEDAD CRÓNICA (D)		
≤ 44	0	Postoperatorio programado	2				TOTAL PUNTOS APACHE II (A+B+C+D)		
45-54	2						Enfermedad crónica: hepática (cirrosis con biopsia o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático); Cardiovascular (disnea o angina de reposo clase IV de la NYHA); Respiratoria (EPOC grave, con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar); Renal (diálisis crónica); Inmunocomprometido (tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónica).		
55-64	3								
65-74	5	Postoperatorio urgente o médico	5						
≥ 75	6								

* Creatinina: doble puntuación si Fracaso Renal Agudo.

IV.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se presentaron con la media y la desviación típica y las cualitativas según su distribución de frecuencias.

Mediante el test Chi-cuadrado de Pearson (χ^2) se analizó la asociación de las variables cualitativas. En el caso de que el número de celdas con valores esperados menores de 5 sea mayor de un 20%, se utilizó el test exacto de Fisher o el test Razón de verosimilitud para variables con más de dos categorías.

Las comparaciones de los valores cuantitativos se realizó mediante la prueba t de Student para muestras independientes o la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney según el caso.

Los datos se analizaron con el programa estadístico *IBM SPSS statistics versión 20.0.* para Windows.

Los valores con $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

El estudio de supervivencia analizando la mortalidad a 28 días, se realizó mediante el test de Kaplan-Meier representando gráficamente las curvas de supervivencia, y realizando la comparación con el test de Log Rank. En cada variable del estudio se realizó un modelo de regresión de Cox univariante.

Las variables cuantitativas incluidas en este estudio correspondientes a la serie blanca (contaje de neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos circulantes en sangre) se analizaron de forma separada, calculando los deciles para el número absoluto de estas células, con el objetivo de identificar puntos de corte estadísticamente significativos a partir de los cuales cambie el riesgo de muerte.

Las variables que resultaron estadísticamente significativas con $p < 0,05$ fueron incluidas en el modelo de regresión de Cox multivariante. Éstas correspondieron a las subpoblaciones de neutrófilos, basófilos y monocitos.

Se crearon **modelos** de regresión de Cox multivariante para cada una de estas subpoblaciones leucocitarias. Se ajustó por aquellas variables susceptibles de confusión: demográficas (edad y sexo), clínicas (APACHE II, FRAO, cirugía...), por mezcla de ambas, o por las que el modelo seleccionó de forma automática mediante el método de Wald.

La validación de los resultados de nuestro estudio, realizado en el contexto del proyecto EXPRESS (Expresión Génica de Sepsis), con 195 pacientes quirúrgicos con criterios diagnósticos de shock séptico reclutados en un sólo hospital, se realizó comparándola con una cohorte paralela y multicéntrica (estudio GRECIA) de 194 pacientes con shock séptico de origen médico.

Los puntos de corte obtenidos para las subpoblaciones de leucocitos en el estudio EXPRESS fueron evaluados utilizando la cohorte del estudio GRECIA.

Se compararon ambas cohortes mediante un análisis de supervivencia a 28 días desde el momento del diagnóstico del shock séptico, en función del conteo de neutrófilos circulantes en sangre (CNC).

IV.4. ASPECTOS ÉTICOS Y DEONTOLÓGICOS

El protocolo del estudio fue aprobado por la **Comisión de Investigación y el Comité de Ética e Investigación Clínica** del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Los datos fueron tratados de manera confidencial y anónima, según lo dispuesto por la **Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre**, de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD).

Toda la información del estudio fue centralizada en una base datos localizada en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid, controlada y custodiada por la investigadora principal.

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada paciente incluido en el estudio y en su defecto el de su representante legal (**Anexo I**).

IV.5. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

Nº CASO: _____ BOX: _____ Nº HISTORIA _____

NOMBRE: _____ 1º APELLIDO: _____ 2º APELLIDO: _____

Sexo: _____ Edad: _____ Peso (kg): _____ Talla (cm) _____
Fecha ingreso HOSPITAL: ____/____/____ Fecha de ingreso UCC: ____/____/____
Fecha intervención: ____/____/____ Fecha diagnóstico clínico: ____/____/____

Diagnóstico clínico

- SRIS después de operar
- Sepsis leve
- Sepsis severa
- Shock séptico
- Shock **NO** séptico
- Control sano no operado

Fecha de extubación: ____/____/____
 Tiempo extubación en horas: _____
 Fecha de alta en UCC: ____/____/____
 Fecha de alta HOSPITAL: ____/____/____

EXITUS: SI NO

Fecha: ____/____/____
Lugar:
 UCC
 Planta
 Casa

Antecedentes personales:

HTA: CARDIOPATÍA HEPATOPATÍA NEUMOPATÍA: OBESIDAD
OXÍGENO DOMICILIARIO CEPAP NOCTURNA CÁNCER TABACO
DIABETES INSUF. RENAL CRÓNICA DIALISIS ENOLISMO
INMUNOSUPRESIÓN Cirugía urgente

LUGAR PRECISO DEL CÁNCER _____

Breve comentario del caso y tratamientos medicamentosos previos

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO REALIZADO:

- Urgencia Programado

TIPO DE CIRUGÍA:

- Cx General:** Resección estómago delgado colon hígado bazo
 Oclusión Dehiscencia de sutura otras
 Peritonitis 2ª 3ª perforación estómago l. delgado colon vesícula

lugar de la infección abdominal: apéndice=1; colon=2; vía biliar=3; estómago y duodeno=4; intestino delgado=5; páncreas=6; útero/trompas=7; vejiga=8; otros=9

- Neurocirugía:** hipófisis fosa posterior Supratentorial aneurisma otras
 Embolización radiológica

- Vascular:** Endoprótesis Cirugía de aorta Cirugía vascular periférica otras

- Traumatología:** columna cadera rodilla otras

- Torácica:** neumonectomía lobectomía resección atípica Cx de tráquea
 Cx de timo otras

- ORL:** laringectomía otras

- Urología:** próstata vejiga Tx renal otras

- Ginecología:** eclampsia otras

- otras

(www.euroscore.org/calcsp.html)

- Cardíaca:** FE _____%, Tª de CEC _____ Tª CLAMP _____ EUROSCORE _____
 Valvular Prótesis reparación anillo mitral Aórtica tricúspide endocarditis
 Coronario Mamaria izda Mamaria decha Radial izda Radial decha Safena
 Mixto Trasplante Cierre CIA Asistencia ventricular
 otras

Tratamiento antibiótico

Antibióticos empírico

USADOS: _____

- TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO ADECUADO** (aquel que cuando llega el antibiograma, cubre correctamente el foco infeccioso o los hemocultivos) SI /NO

Fecha de inicio Tto antibiótico adecuado: ____/____/____ (día q el tto cubre los cultivos)

Cambo de antibióticos _____

Fecha cambio de antibióticos: ____/____/____

COMPLICACIONES al final del ingreso

- Nutrición parenteral Reintubación Hemorragia digestiva: 1- Alta 2- Baja
 Fallo cardíaco
 ACV postoperatorio DISTRESS respiratorio Traqueotomía

REINTERVENCIÓN por sangrado

Se recogen los valores en primeras 24 horas

- ___ Tª central =axial+0.5
- ___ Frecuencia cardíaca
- ___ Frecuencia respiratoria (nº respiraciones)
- ___ Respiración Espontánea o mecánica
- ___ inotropicos:1=N0, 2=A, o dobu,
o NA a dosis medias ($\leq 0,1$),
3= dosis altas ($>0,1$)
- ___ Balance de líquidos en (24 HORAS)
- ___ Líquidos cristaloides en 24 HORAS)
- ___ Líquidos coloides en 24 HORAS)
- ___ Nº de hemoderivados en 24 horas
- ___ Sangre
- ___ Plasma
- ___ Plaquetas
- ___ Glucemia
- ___ Leucocitos nº/ml
- ___ Linfocitos %
- ___ Neutrófilos %
- ___ Eosinófilos %
- ___ Procalcitonina
- ___ PCR plasmática
- ___ Lactato mg/dl
- ___ Hematocrito
- ___ Na
- ___ K
- ___ CPK (pico máximo)
- ___ MB (pico máximo)
- ___ ProBNP INGRESO
- ___ TAM (diastólica + 1/3 diferencial)
- ___ SvO2
- ___ PaO2
- ___ PCO2 arterial
- ___ PCO2 venosa
- ___ FiO2
- ___ Ph arterial
- ___ Bicarbonato
- ___ INR
- ___ RATIO TTPa
- ___ Creatinina
- ___ Plaquetas
- ___ Bilirrubina total

OBLIGADO sospecha infección

1º lugar infección:

- 1= pulmón
- 2= Peritonitis
- 3= orina
- 4= catéter
- 5= sangre
- 6= Piel y partes blandas
- 7= Infección sitio quirúrgico
- 8= SNC
- 9= Otras
- 10=absceso abdominal

2º lugar infección:

- 1= pulmón
- 2= Peritonitis
- 3= orina
- 4= catéter
- 5= sangre
- 6= Piel y partes blandas
- 7= Infección sitio quirúrgico
- 8= SNC
- 9= Otras
- 10=absceso abdominal

3º lugar infección:

- 1= pulmón
- 2= Peritonitis
- 3= orina
- 4= catéter
- 5= sangre
- 6= Piel y partes blandas
- 7= Infección sitio quirúrgico
- 8= SNC
- 9= Otras
- 10=absceso abdominal

DÍA DEL DIAGNÓSTICO ± 2 Días

- Cocos Gram +
- Bacilos Gram +
- Enterobacterias
- Bacilos Gram-
- Bacilos anaerobios
- Levaduras y otros hongos unicelulares

Códigos del lugar de aislamiento:

- 1= pulmón
- 2= abdomen. Incluye peritoneo y absceso intraabdominal
- 3= orina
- 4= catéter
- 5= sangre
- 6= exudado herida y o absceso cuando no sea intraabdominal
- 7= drenaje
- 8=SNC
- 9= Otras
- 10=axila
- 11=faringe
- 12=recto
- 13=ingle

GÉRMENES DESPUÉS DEL DÍA DE DIAGNÓSTICO

Fecha: ____/____/____

- Cocos Gram +
- Bacilos Gram +
- Enterobacterias
- Bacilos Gram-
- Bacilos anaerobios
- Levaduras y otros hongos unicelulares

V. RESULTADOS

V.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Se analizaron 195 pacientes postquirúrgicos con criterios diagnósticos de shock séptico. Todos ellos procedentes de la Unidad de Reanimación Postquirúrgica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

En las **Tablas 13 y 14** se muestran los resultados de frecuencia de la población estudiada respecto a las variables demográficas y clínicas (edad, sexo, patología del paciente y antecedentes personales). Los resultados se presentan con la distribución de frecuencias (N,%) en las variables cualitativas y según su media \pm desviación estándar (DS) en las variables cuantitativas (parámetros de laboratorio).

Los pacientes se clasificaron en función de si estaban vivos o muertos a los 28 días de seguimiento. En las Tablas 13 y 14 se presentan los resultados de forma global y según su estado a los 28 días junto con el *p*-valor correspondiente a la significación estadística de las diferencias encontradas entre ambos grupos.

De los 195 pacientes que presentaron shock séptico sobrevivieron 125 (64,1%) y fallecieron 70 (35,9%). La edad media de estos pacientes fue de 71,6 años con una DS de 11,1 años, siendo más elevada la edad en el grupo de los que no sobreviven (74,2 años). En la distribución por sexo se observó predominio masculino, con 125 (64,1%) varones afectados por esta patología. Además, se observó mayor frecuencia de muerte entre ellos, ya que de los 70 pacientes que fallecieron 46 eran varones (65,7%).

Entre los antecedentes personales que presentaron los pacientes sépticos destacaron por frecuencia la hipertensión arterial con 109 casos (55,9%), las cardiopatías con 87 (44,6%) o la presencia de neoplasia concomitante con 44 (22,5%). Se observó en menor medida antecedentes como la obesidad en 32 pacientes (16,41%) o la diabetes en 31 (15,89%). Un total de 130 pacientes (66,6%) fueron sometidos a cirugía urgente anterior o posteriormente al diagnóstico del shock séptico. Las intervenciones más frecuentes que se registraron como antecedente fueron las de cirugía general, con 99 (50,7%) pacientes operados de esta especialidad.

Resultados

Tabla 13: Análisis Descriptivo de las variables clínicas y analíticas de los pacientes con shock séptico. Comparativa entre los que sobreviven y fallecen a los 28 días.

	Total (195)	Estado a los 28 días		p-valor
		Vivos (125;64,1%)	Muertos (70;35,9%)	
Sexo (Varón)	125 (64,1%)	79 (63,2%)	46 (65,7%)	NS
Edad (años)	71,6±11,1	70,1±11,1	74,2±10,7	0,014
Neumonía	19 (9,7%)	14 (11,2%)	5 (7,1%)	NS
Abdominal	115 (58,9%)	76 (60,8%)	39 (55,7%)	NS
Orina	10 (5,1%)	5 (4%)	5 (7,1%)	NS
Catéter central	34 (17,4%)	26 (20,8%)	8 (11,4%)	NS
Foco				
Infección Herida	28 (14,3%)	20 (16%)	8 (11,4%)	NS
SNC	20 (10,2%)	14 (11,2%)	6 (8,5%)	NS
Endocarditis	7 (3,5%)	5 (4%)	2 (2,8%)	NS
Otras	55 (28,2%)	35 (28%)	20 (28,57%)	NS
Diabetes	31 (15,8%)	24 (19,2%)	7 (10%)	NS
Cardiopatía	87 (44,6%)	54 (43,2%)	33 (47,1%)	NS
EPOC	33 (16,9%)	24 (19,2%)	9 (12,8%)	NS
HTA	109 (55,8%)	71 (56,8%)	38 (54,2%)	NS
Insuficiencia Renal Crónica	26 (13,3%)	15 (12,0%)	11 (15,7%)	NS
Corticoides	100 (51,2%)	62 (49,6%)	38 (54,2%)	NS
Neoplasia	44 (22,5%)	21 (16,8%)	23 (32,8%)	0,01
Obesidad	32 (16,4%)	21 (16,8%)	11 (15,7%)	NS
Fumador	27 (13,8%)	17 (13,6%)	10 (14,2%)	NS
Hepatopatía	6 (3,0%)	4 (3,2%)	2 (2,8%)	NS
Consumo alcohol	12 (6,1%)	8 (6,4%)	4 (5,7%)	NS
Inmunosupresión	9 (4,6%)	5 (4%)	4 (5,7%)	NS

HTA: Hipertensión Arterial. FRAO: Fracaso Renal Agudo Oligúrico. NS: no significativo.

Resultados

Tabla 14: Continuación del Análisis Descriptivo de las variables clínicas y analíticas de los pacientes con shock séptico. Comparativa entre los que sobreviven y fallecen a los 28 días.

		Estado a los 28 días			
		Total (195)	Vivos (125;64,1%)	Muertos (70;35,9%)	<i>p</i> -valor
	General	99 (50,7%)	56 (44,8%)	43 (61,4%)	
Tipo Cirugía	Cardíaca	71 (36,4%)	54 (43,2%)	17 (24,2%)	0,03
	Otras	25 (12,8%)	15 (12%)	10 (14,2%)	
	Intervención Urgente	130 (66,6%)	77 (61,6%)	53 (75,7%)	0,045
	FRAO	41 (21,0%)	19 (15,2%)	22 (31,4%)	0,008
	Reintubado	38 (19,4%)	28 (22,4%)	10 (14,2%)	NS
	Traqueotomía	17 (8,7%)	14 (11,2%)	3 (4,2%)	NS
	Nº de unidades hematíes trasfundidas	5 ± 7,0	4,6 ± 6,8	5,7 ± 7,3	NS
	Bilirrubina (mg/dL)	1,4 ± 1,3	1,5 ± 1,4	1,2 ± 1,0	NS
	Plaquetas (x10³/mm³)	190±140	196± 143	178 ± 133	NS
	PCT (ng/dL)	19,3 ± 32,5	16,5 ± 28,6	24,3 ± 38,1	NS
	PCR (mg/dL)	231,8 ± 119,2	221,9 ± 106,6	249,4 ± 138,1	NS
	Glucemia (mg/dL)	166,4 ± 65,0	165,4 ± 58,3	168,2 ± 76,0	NS
	INR	1,7 ± 0,9	1,6 ± 0,9	1,7 ± 0,8	NS
	SvO2	70,2 ± 10,9	70,3 ± 10,1	70,0 ± 12,2	NS
	APACHE II	14,7 ± 5,9	13,9 ± 5,8	16,1 ± 5,8	0,013
	Leucocitos (x10³/mm³)	16,3 ± 10,0	16,4 ± 9,0	16,2± 11,7	NS
	Monocitos (x10³/mm³)	0,7 ± 0,4	0,7 ± 0,4	0,6 ± 0,5	NS
	Neutrófilos (x10³/mm³)	14,4 ± 9,4	14,4 ± 8,4	14,3 ± 11,1	NS
	Eosinófilos (x10³/mm³)	0,1 ± 0,0	0,1 ± 0,1	0,1 ± 0,1	NS
	Basófilos (x10³/mm³)	0,1 ± 0,1	0,1 ± 0,0	0,1 ± 0,1	NS
	Linfocitos (x10³/mm³)	1,1 ± 0,7	1,1 ± 0,8	1,0 ± 0,6	NS

PCT: procalcitonina. PCR: Proteína C reactiva. INR: International Normalized Ratio. APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation. EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. TTPa: tiempo de protrombina parcial activada.

El origen más frecuente del shock séptico fue como consecuencia de un foco abdominal, observándose esta infección en 115 pacientes (58,9%) de un total de 195. De entre los 70 pacientes que fallecieron 39 (55,7%) presentaron infección de origen abdominal. El segundo foco más importante por orden de frecuencia correspondió a la infección del catéter venoso central como dispositivo externo causante de bacteriemia. De los 195 pacientes con shock séptico, 34 de ellos (17,4%) presentaron infección del catéter venoso central, siendo más frecuente esta circunstancia entre los que viven que entre los que fallecen. La infección de la herida quirúrgica como foco causante del SS se confirmó en 28 pacientes (14,3%). Las infecciones del sistema nervioso central (SNC) se observaron en 20 pacientes (10,25%).

Respecto a la complicación más frecuente que presentaron los pacientes durante su primer día de ingreso en la Unidad de Reanimación, se observó fracaso renal agudo oligúrico (FRAO) en 41 casos (21%). De los 70 pacientes que fallecieron 22 (31,4%) desarrollaron esta complicación renal.

El índice de gravedad APACHE II mostró una puntuación media de 14,7 con una DS de 5,9 para los pacientes con criterios de shock séptico durante las primeras 24 horas.

Cuando se compararon los pacientes que sobrevivieron respecto de los que fallecieron en los primeros 28 días de seguimiento, se observaron diferencias estadísticamente significativas en las siguientes variables: edad, fracaso renal agudo oligúrico, antecedente de cirugía (general, cardíaca u otras), intervención urgente y puntuación APACHE II (Tablas 13 y 14).

La media de leucocitos registrada en el momento del diagnóstico del shock séptico fue de $16,3 \times 10^3$ células/mm³ a nivel global, no existiendo diferencias significativas entre los que sobrevivieron y los que fallecieron. En el resto del leucograma, expresado en cifras absolutas de neutrófilos, monocitos, eosinófilos, basófilos y linfocitos, tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. El resto de parámetros de laboratorio recogidos tales como, número de unidades de hematíes trasfundidas, bilirrubina, plaquetas, PCT, PCR, glucemia, INR o SvO₂ tampoco presentaron diferencias estadísticamente significativas.

V.2. ANÁLISIS DE REGRESIÓN DE COX UNIVARIANTE

Tabla 15: Regresión de Cox Univariante. Variables clínicas y analíticas.

	Hazard Ratio (HR)	95,0% IC para HR		p-valor
		Inferior	Superior	
Sexo (Varón)	1,10	0,67	1,80	NS
Neumonía	0,67	0,27	1,66	NS
Abdominal	0,87	0,54	1,39	NS
Orina	1,65	0,66	4,10	NS
Catéter	0,51	0,25	1,07	NS
Foco de la sepsis				
Infección Herida	0,72	0,35	1,51	NS
SNC	0,71	0,31	1,64	NS
Endocarditis	0,65	0,16	2,64	NS
Otras	1,03	0,61	1,73	NS
Diabetes	0,54	0,24	1,18	NS
Cardiopatía	1,11	0,69	1,77	NS
EPOC	0,72	0,35	1,45	NS
HTA	0,89	0,55	1,43	NS
Insuficiencia Renal Crónica	1,26	0,66	2,41	NS
FRAO	1,98	1,19	3,28	0,008
Neoplasia	1,94	1,18	3,20	0,009
Obesidad	0,97	0,51	1,85	NS
Fumador	1,09	0,56	2,14	NS
Hepatopatía	0,97	0,23	3,97	NS
Consumo de alcohol	0,93	0,33	2,55	NS
Inmunosupresión	1,22	0,76	1,95	NS
Cirugía				
General				0,032
Cardiaca	0,47	0,26	0,82	0,009
Otras	0,84	0,42	1,68	0,634
Intervención Urgente	1,74	1,01	3,01	0,046
Reintubado	0,60	0,31	1,18	NS
Traqueotomía	0,37	0,11	1,20	NS
Gram-positivos	0,73	0,42	1,29	NS
Gram-negativos	0,91	0,52	1,58	NS
Hongos	0,96	0,45	2,03	NS
Edad	1,03	1,00	1,05	0,019
Nº de unidades trasfundidas	1,01	0,98	1,04	NS
Bilirrubina	0,88	0,70	1,09	NS
Plaquetas	1,00	1,00	1,00	NS
PCT	1,00	0,99	1,01	NS
PCR	1,00	1,00	1,00	NS
Glucemia	1,00	0,99	1,00	NS
INR	1,10	0,91	1,32	NS
TTPa	0,98	0,95	1,00	NS
SvO2	0,99	0,97	1,02	NS
APACHE II	1,04	1,01	1,08	0,013

Mediante un modelo de regresión de Cox univariante (**Tabla 15**) se analizaron todas las variables clínicas y analíticas recogidas en el estudio, incluyendo el tiempo transcurrido hasta el evento de interés, en este caso: momento del éxitus por shock séptico.

De esta manera se pretende conocer la magnitud y significación estadística del efecto que tienen cada una de las variables sobre la supervivencia a 28 días.

Los datos mostraron que presentar fracaso renal agudo oligúrico al ingreso incrementaba el riesgo de muerte en 1,98 veces ($p = 0,008$) o que tener como antecedente una neoplasia suponía 1,94 veces más riesgo de muerte ($p = 0,009$) respecto de no tenerla. Ocurrió lo mismo con el antecedente de cirugía urgente, cuya presencia incrementaba el riesgo de muerte en 1,74 veces ($p = 0,046$).

Por otra parte se observó una asociación positiva y estadísticamente significativa entre la edad y el riesgo de muerte a los 28 días (HR: 1,031; $p = 0,019$) y entre el índice de gravedad APACHE II y el riesgo de muerte (HR: 1,049; $p = 0,013$).

El resto de variables recogidas en la **Tabla 15** no presentaron significación estadística respecto a su influencia en la mortalidad temprana por SS.

El número absoluto de cada una de las subpoblaciones leucocitarias y el número absoluto de linfocitos se analizó siguiendo el mismo criterio, con regresión de Cox univariante, introduciendo los puntos de corte obtenidos de la categorización por deciles, tanto para los linfocitos como para los neutrófilos, monocitos, eosinófilos y basófilos.

Hay que tener en cuenta que, a la hora de construir los modelos de regresión de Cox multivariante las variables cuantitativas correspondientes al número absoluto de cada una de las células de la serie blanca, pueden presentar colinealidad, de forma que la relación existente entre ellas altere los resultados del estudio. Esta peculiaridad supone que las variables están relacionadas y cuando aumenta una también lo hace la otra. Fue preciso por tanto, construir un modelo de regresión de Cox multivariante para cada una de las subpoblaciones leucocitarias.

A continuación, se representa gráficamente la colinealidad entre las diferentes células estudiadas, así como el *Coefficiente de correlación de Spearman* (ρ), obtenido al analizar el número absoluto de las subpoblaciones de la serie blanca entre sí, específicamente neutrófilos con monocitos, neutrófilos con basófilos, neutrófilos con linfocitos, monocitos con basófilos, monocitos con linfocitos, basófilos con eosinófilos y linfocitos con eosinófilos.

En las **Ilustraciones 10-16** se puede observar cómo el *Coefficiente de correlación de Spearman* es positivo y estadísticamente significativo.

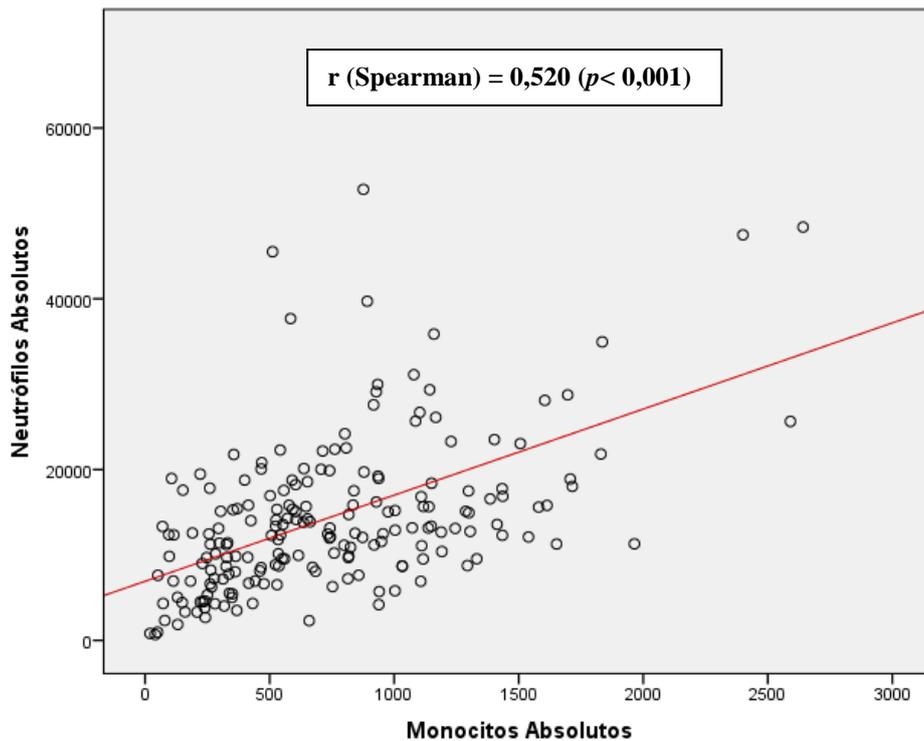


Ilustración 10: Coeficiente de correlación de Spearman entre neutrófilos y monocitos.

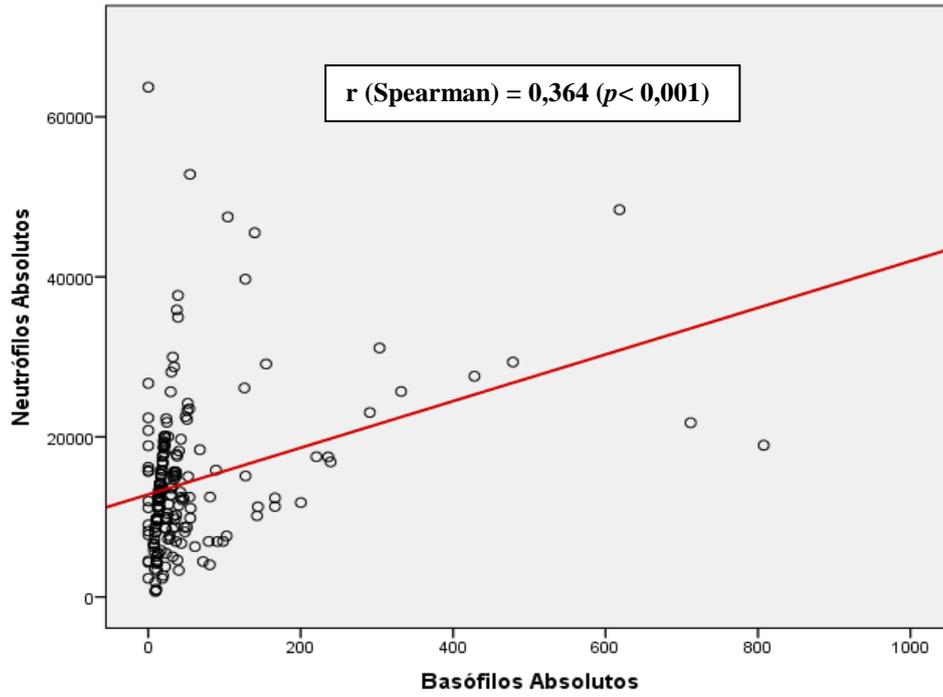


Ilustración 11: Coeficiente de correlación de Spearman entre neutrófilos y basófilos.

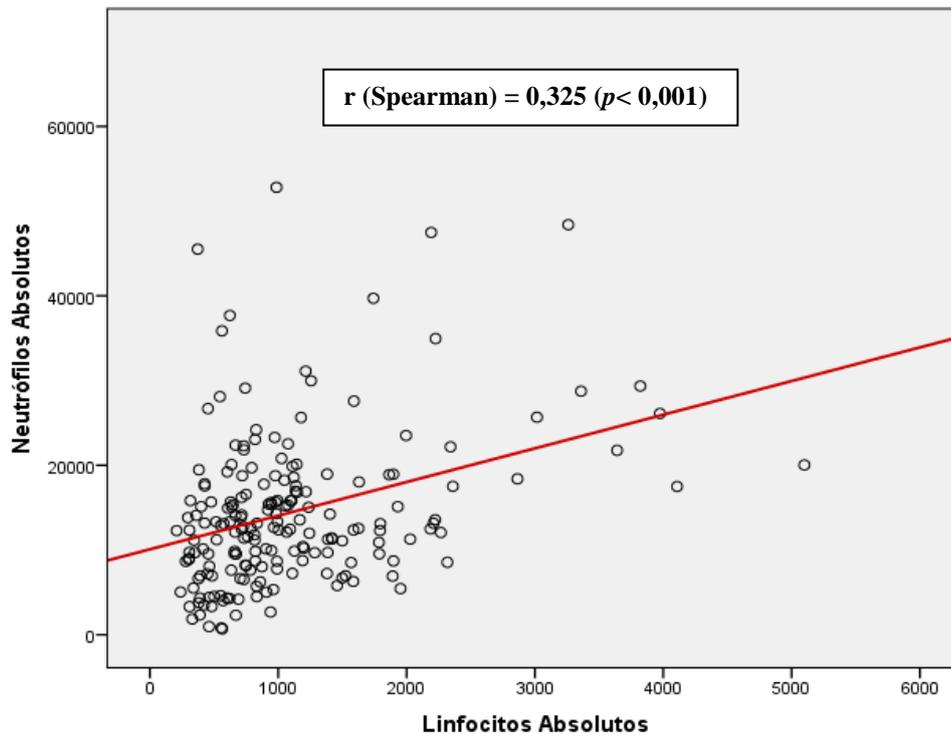


Ilustración 12: Coeficiente de correlación Spearman entre neutrófilos y linfocitos.

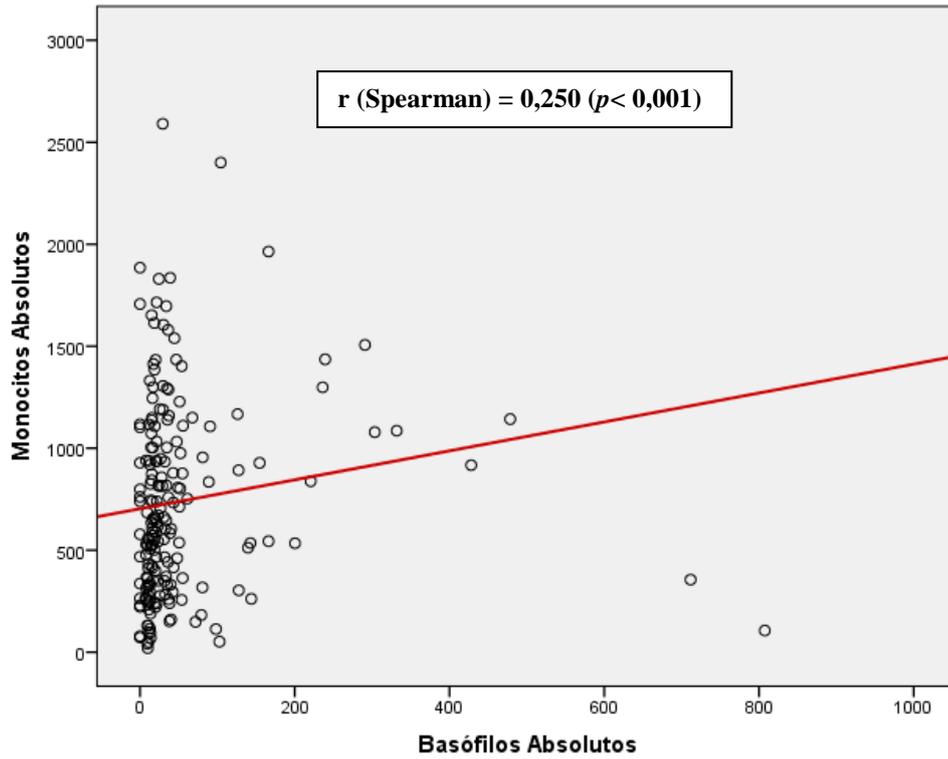


Ilustración 13: Coeficiente de correlación Spearman entre monocitos y basófilos.

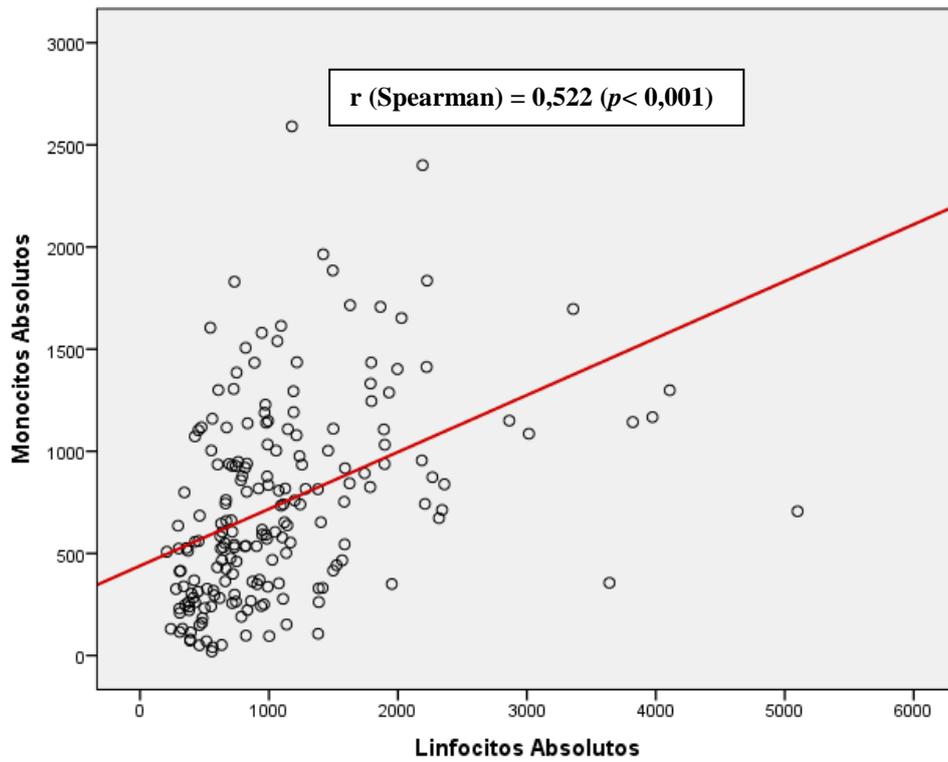


Ilustración 14: Coeficiente de correlación Spearman entre monocitos y linfocitos.

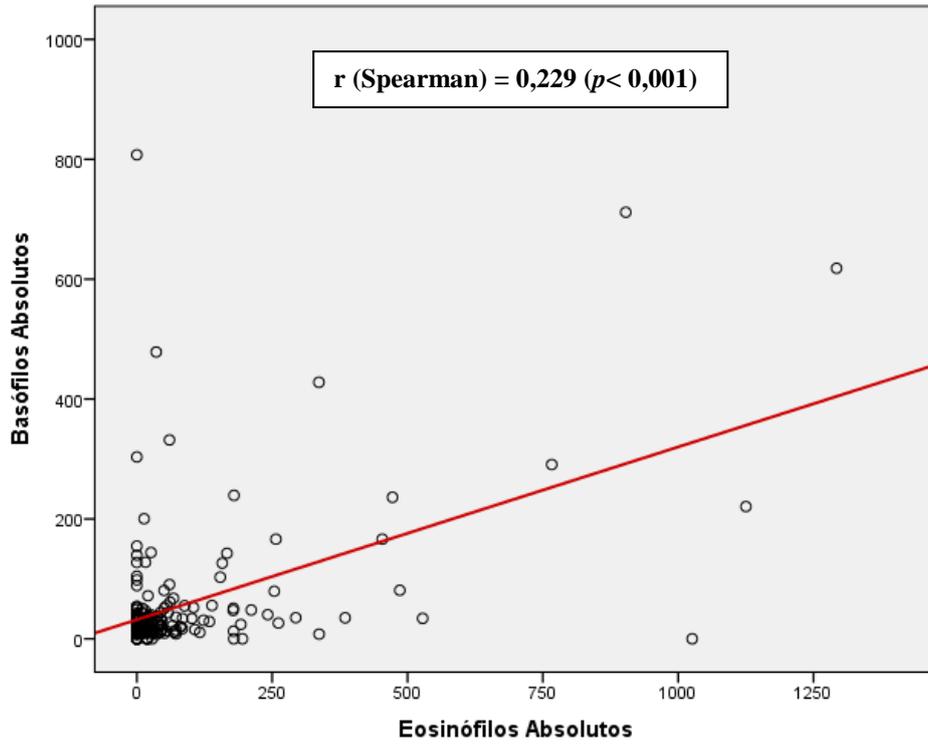


Ilustración 15: Coeficiente de correlación Spearman entre basófilos y eosinófilos.

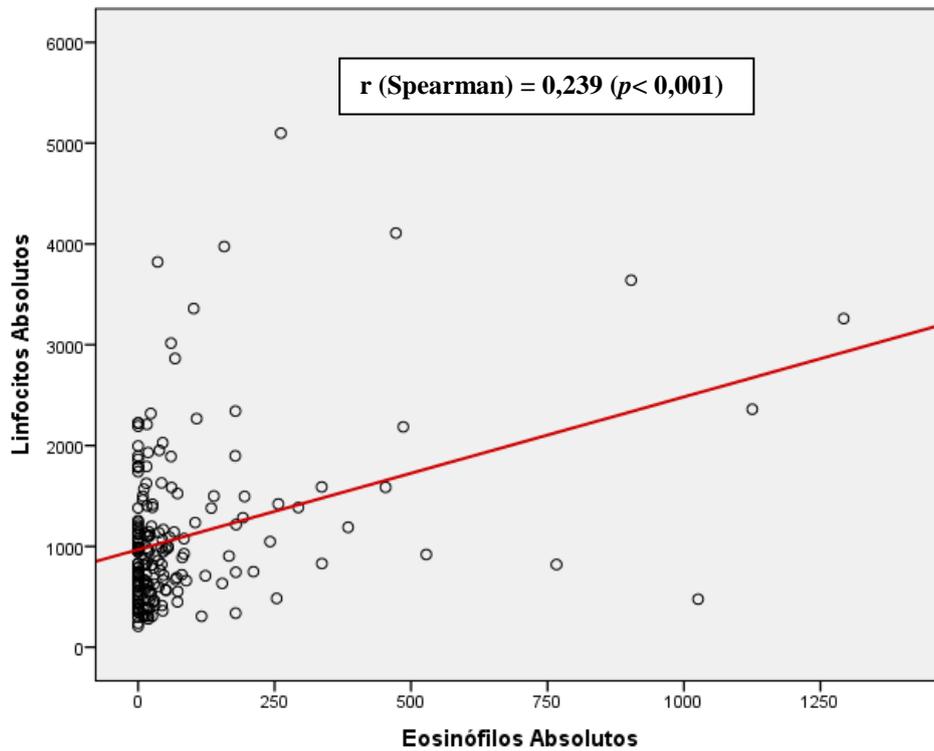


Ilustración 16: Coeficiente de correlación de Spearman entre linfocitos y eosinófilos.

Neutrófilos

Realizando una categorización por deciles de los números absolutos de neutrófilos en un modelo de regresión de Cox univariante, obtuvimos la medida del riesgo que produce el conteo de neutrófilos circulantes (CNC) en sangre sobre la mortalidad a 28 días en cada uno de los puntos de corte obtenidos.

Los resultados mostraron que el riesgo de fallecer se duplica cuando el conteo de neutrófilos circulantes en sangre en el momento del diagnóstico del shock séptico es inferior a **7226,5 células/mm³** (percentil 20), que cuando se supera esta cifra. Aunque el percentil 10 también presentó significación estadística, elegimos el percentil 20 como punto de corte por dos razones: en primer lugar porque su significación estadística es mayor ($p = 0,009$ para el percentil 20 vs $p = 0,024$ para el percentil 10), y en segundo lugar porque el punto de corte más alto tiene mayor utilidad clínica (**Tabla 16**).

Tabla 16: Regresión de Cox univariante para la variable neutrófilos absolutos categorizada por deciles.

Neutrófilos (cél/mm ³)	HR (Hazard Ratio)	IC 95,0% para HR		p-valor
		Inferior	Superior	
Percentil 10 ($\leq 4.575,7$)	2,17	1,11	4,24	0,024
Percentil 20 ($\leq 7.226,5$)	1,99	1,18	3,34	0,009
Percentil 30 ($\leq 9.547,3$)	1,47	0,90	2,39	0,125
Percentil 40 ($\leq 11.269,1$)	1,61	1,01	2,58	0,046
Percentil 50 ($\leq 12.570,1$)	1,35	0,85	2,17	0,207
Percentil 60 ($\leq 14.258,7$)	1,11	0,69	1,80	0,669
Percentil 70 ($\leq 15.915,0$)	1,20	0,71	2,03	0,506
Percentil 80 ($\leq 18.952,8$)	0,84	0,48	1,47	0,547
Percentil 90 ($\leq 25.651,8$)	0,74	0,37	1,48	0,391

Monocitos

Con el número absoluto de monocitos se realizó la misma categorización por deciles (**Tabla 17**). Posteriormente, se introdujeron los puntos de corte en el modelo de regresión de Cox univariante para estimar el riesgo en función del conteo de monocitos circulantes (CMC) en sangre sobre la mortalidad a 28 días.

En este análisis se observó que una cifra de monocitos circulantes en sangre en los momentos más tempranos del shock séptico inferior a **295,5 células/mm³** se asoció a tener 2,25 veces más riesgo de fallecer ($p = 0,002$).

El resto de los percentiles no mostraron significación estadística.

Tabla 17: Regresión de Cox univariante para la variable monocitos absolutos categorizada por deciles.

Monocitos (cél/mm ³)	HR (Hazard Ratio)	IC 95,0% para HR		p-valor
		Inferior	Superior	
Percentil 10 ($\leq 201,0$)	1,69	0,84	3,41	0,140
Percentil 20 ($\leq 295,5$)	2,25	1,35	3,76	0,002
Percentil 30 ($\leq 409,7$)	1,48	0,91	2,42	0,115
Percentil 40 ($\leq 534,4$)	1,48	0,92	2,36	0,103
Percentil 50 ($\leq 646,0$)	1,25	0,78	2,01	0,347
Percentil 60 ($\leq 811,4$)	1,03	0,64	1,66	0,898
Percentil 70 ($\leq 937,5$)	1,20	0,71	2,02	0,507
Percentil 80 ($\leq 1.133,1$)	1,02	0,57	1,84	0,941
Percentil 90 ($\leq 1.421,1$)	1,54	0,62	3,83	0,350

Basófilos

En la **Tabla 18** se presenta el modelo de regresión de Cox univariante construido para estimar el riesgo de mortalidad a 28 días en función del contaje de basófilos circulantes (CBC) en sangre, categorizando la variable por deciles.

A la vista de los resultados se observó que los pacientes con una cifra de basófilos circulantes en sangre en los momentos más tempranos del shock séptico superior a **125,5 células/mm³** (percentil 90) se asoció a 2,11 veces más riesgo de fallecer ($p = 0,019$).

El resto de los percentiles no mostraron significación estadística.

Tabla 18: Regresión de Cox univariante para la variable basófilos absolutos categorizada por deciles.

Basófilos (cél/mm ³)	HR (Hazard Ratio)	IC 95,0% para HR		p-valor
		Inferior	Superior	
Percentil 10 (> 7,8)	1,01	0,46	2,20	0,983
Percentil 20 (> 10,8)	0,80	0,45	1,42	0,452
Percentil 30 (> 14,6)	1,02	0,61	1,72	0,932
Percentil 40 (> 17,0)	1,13	0,70	1,84	0,612
Percentil 50 (> 21,9)	1,31	0,81	2,09	0,268
Percentil 60 (> 30,7)	1,47	0,92	2,35	0,106
Percentil 70 (> 37,5)	1,34	0,82	2,18	0,242
Percentil 80 (> 51,6)	1,57	0,93	2,67	0,092
Percentil 90(> 125,5)	2,11	1,13	3,94	0,019

Eosinófilos

En la **Tabla 19** se presenta el modelo de regresión de Cox univariante para estimar el riesgo de mortalidad a 28 días en función del número absoluto de eosinófilos categorizado por deciles. Los percentiles 10, 20 y 30 coinciden y su resultado es cero. Por esta razón, los dos primeros no se reflejan en la tabla. El resto de los percentiles aparecen en la tabla asociados a su punto de corte. El conteo de eosinófilos circulantes (CEC) en sangre durante la etapa más temprana del shock séptico en cualquiera de sus categorías, no mostró ninguna significación estadística.

Tabla 19: Regresión de Cox univariante para la variable eosinófilos absolutos categorizada por deciles.

Eosinófilos (cél/mm ³)	HR (Hazard Ratio)	IC 95,0% para HR		p-valor
		Inferior	Superior	
Percentil 30 (>0,00)	0,86	0,53	1,40	0,542
Percentil 40 (> 11,22)	0,94	0,58	1,52	0,810
Percentil 50 (> 18,55)	0,80	0,50	1,28	0,344
Percentil 60 (>28,14)	0,76	0,46	1,24	0,267
Percentil 70 (> 45,69)	0,66	0,39	1,15	0,143
Percentil 80 (> 80,59)	0,78	0,42	1,45	0,431
Percentil 90 (>193,20)	0,58	0,24	1,45	0,248

Linfocitos

Por último, en la **Tabla 20** se muestra el modelo de regresión de Cox univariante para la categorización del número absoluto de linfocitos por deciles. Además, se muestran los puntos de corte obtenidos de dicha categorización. El conteo de linfocitos circulantes (CLC) en sangre durante las primeras horas de evolución del shock séptico no mostró resultados estadísticamente significativos en la estimación del riesgo sobre la mortalidad a 28 días.

Tabla 20: Regresión de Cox univariante para la variable linfocitos absolutos categorizada por deciles.

Linfocitos (cél/mm ³)	HR (Hazard Ratio)	IC 95,0% para HR		p-valor
		Inferior	Superior	
Percentil 10 (>385,96)	1,02	0,47	2,22	0,967
Percentil 20 (> 516,30)	1,01	0,56	1,81	0,985
Percentil 30 (>643,57)	0,90	0,54	1,49	0,687
Percentil 40 (>736,95)	1,06	0,66	1,72	0,798
Percentil 50 (>888,36)	0,85	0,53	1,36	0,498
Percentil 60 (>999,00)	0,81	0,50	1,32	0,394
Percentil 70 (>1179,94)	1,11	0,67	1,84	0,691
Percentil 80 (>1498,86)	1,17	0,66	2,08	0,581
Percentil 90 (>2008,54)	0,36	0,11	1,13	0,080

Una vez cuantificado el riesgo de mortalidad (*Hazard Ratio*) en las diferentes subpoblaciones leucocitarias categorizadas, se continuó el análisis con las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, para conocer el tiempo el tiempo medio de supervivencia y representar gráficamente aquellos puntos de corte que tuvieron significación estadística en el modelo de Cox univariante.

V.3. CURVAS KAPLAN-MEIER

I. ANÁLISIS GRÁFICO DE LA SUPERVIVENCIA SEGÚN EL CONTAJE DE NEUTRÓFILOS CIRCULANTES EN SANGRE EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DEL SHOCK SÉPTICO.

I.1. PUNTO DE CORTE CON PERCENTIL 20

La siguiente ilustración presenta la mortalidad de los pacientes diagnosticados de shock séptico a los 28 días en función del conteaje de neutrófilos absolutos circulantes en sangre medidos en el momento del diagnóstico del SS, es decir en las primeras 24 horas del ingreso del paciente en la Unidad de Reanimación (**Ilustración 17**).

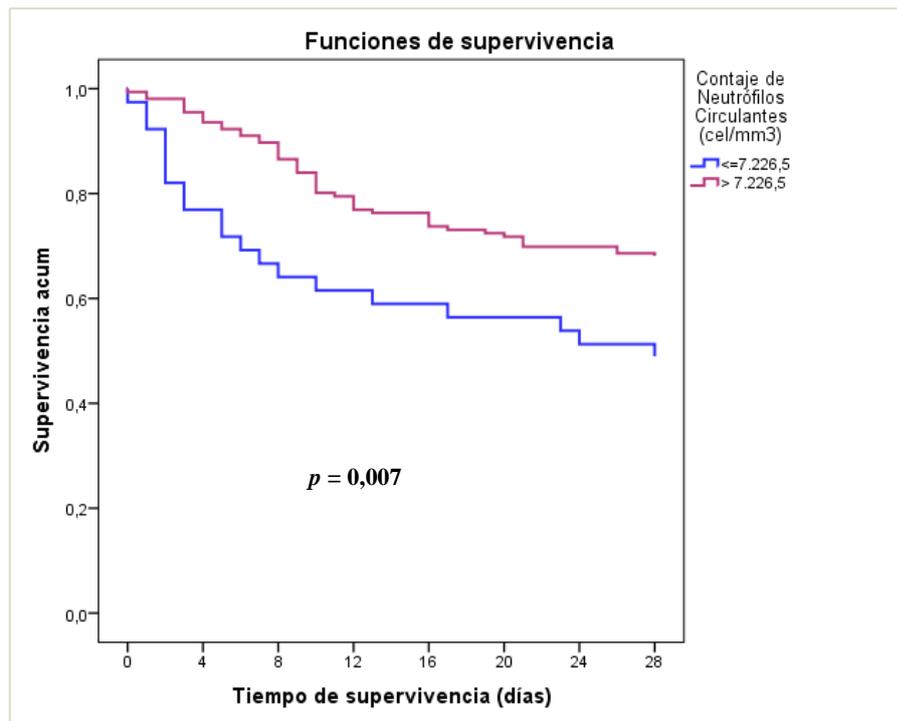


Ilustración 17: Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según el percentil 20 del conteaje de neutrófilos circulantes.

Gráficamente en las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier se muestra cómo cambia el tiempo medio de supervivencia según el paciente tenga un conteo de neutrófilos circulantes (CNC) en sangre en el momento del diagnóstico del SS inferior/igual a 7226,5 células/mm³. Esta cifra corresponde con el percentil 20 de neutrófilos absolutos (ver apartado V.2).

En la **ilustración 17** se muestra cómo en las primeras 48 horas existe una caída abrupta de la supervivencia en los pacientes con $CNC \leq 7226,5$ células/mm³. Más del 30% de los pacientes de esta cohorte mueren en los cuatro primeros días. La mediana de supervivencia (Percentil 50) estaría en los 24 días. El **tiempo medio de supervivencia** para aquellos pacientes con $CNC \leq 7226,5$ células/mm³ es de 17,8 días y para los que tienen un $CNC > 7226,5$ células/mm³ es de 23 días ($p = 0,007$). Se observó además, una diferencia de supervivencia de aproximadamente 5 días dependiendo de la cantidad de neutrófilos que presente el paciente en el momento del diagnóstico del SS.

No obstante, el punto de corte elegido para el modelo de regresión de Cox multivariante será el percentil 20 de neutrófilos ($\leq 7226,5$ células/mm³), por motivos de relevancia y utilidad clínica.

1.2. PUNTO DE CORTE CON PERCENTIL 10

Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para el percentil 10 en el conteo de neutrófilos circulantes que también mostraron significación estadística en el modelo de Cox univariante, se presentan en la **ilustración 18**. Gráficamente se observan diferencias en el tiempo medio de supervivencia respecto a los pacientes que en el momento del diagnóstico del SS tienen cifras de neutrófilos inferiores a 4.575,7 células/mm³ en comparación a los que superan este nivel.

A los 10 días murieron la mitad de los pacientes con $CNC \leq 4.575,7$ células/mm³, con un **tiempo medio de supervivencia** de 15,4 días. Sin embargo, hasta ese momento sólo falleció un 20% de los que tienen un $CNC > 4.575,7$ células/mm³, con un tiempo medio de supervivencia es de 22,1 días ($p = 0,019$).

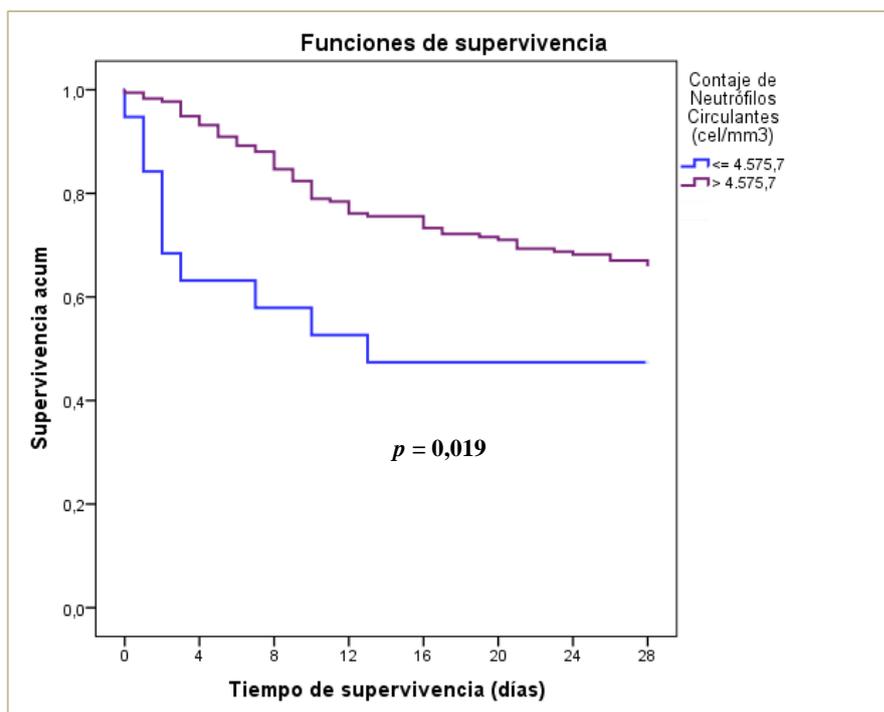


Ilustración 18: Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según el percentil 10 del contaje de neutrófilos circulantes.

II. ANÁLISIS GRÁFICO DE LA SUPERVIVENCIA SEGÚN EL CONTAJE DE MONOCITOS CIRCULANTES EN SANGRE EN EL MOMENTO DE DIAGNÓSTICO DEL SHOCK SÉPTICO.

En la **ilustración 19** se presenta la mortalidad de los pacientes diagnosticados de shock séptico a los 28 días en función del contaje de monocitos absolutos circulantes en sangre medidos en el momento del diagnóstico del SS, es decir en las primeras 24 horas del ingreso del paciente en la Unidad de Reanimación.

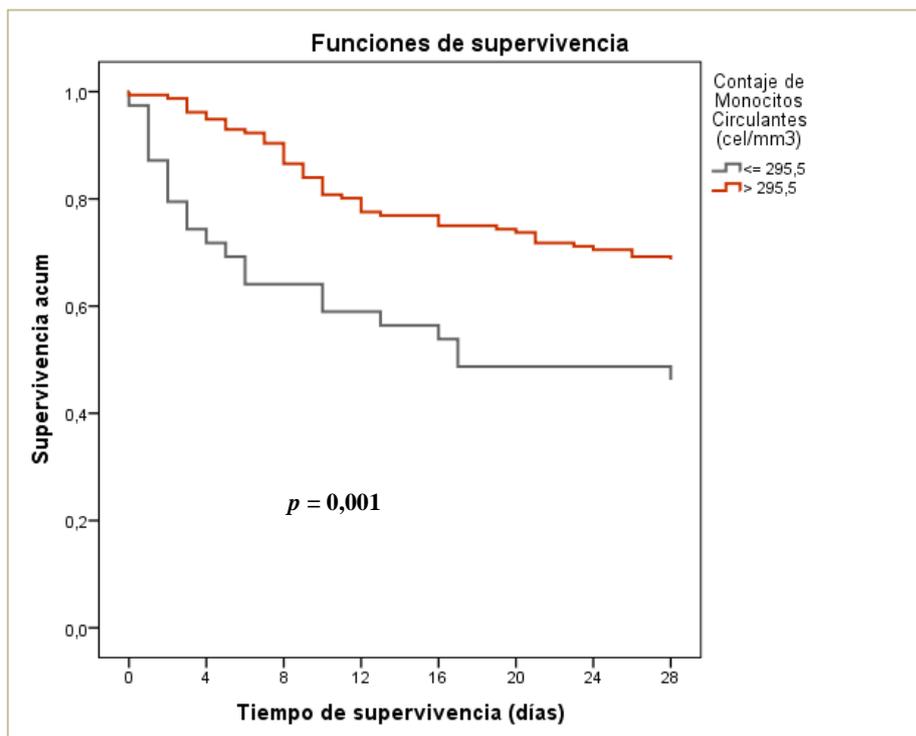


Ilustración 19: Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según el conteo de monocitos circulantes.

Gráficamente en las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier se muestra cómo cambia el tiempo medio de supervivencia según el paciente tenga un conteo de monocitos circulantes (CMC) en el momento del diagnóstico del SS inferior/igual a 295,5 células/mm³ o lo tenga superior.

En las primeras 48 horas la caída de la supervivencia en los pacientes con $CMC \leq 295,5$ células/mm³ es más pronunciada. El 30% de los pacientes de este grupo mueren en los cinco primeros días y la mitad de estos pacientes (percentil 50) fallecen el día 17. El *tiempo medio de supervivencia* en este grupo es de 16,7 días. En cambio, aquellos pacientes con $CMC > 295,5$ células/mm³ presenta un tiempo medio de supervivencia de 22,7 días ($p = 0,001$). Esto representa una diferencia de 6 días de vida en función del número de monocitos absolutos que presente el paciente en el momento del diagnóstico del SS.

III. ANÁLISIS GRÁFICO DE LA SUPERVIVENCIA SEGÚN EL CONTAJE DE BASÓFILOS CIRCULANTES EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DEL SHOCK SÉPTICO.

A continuación, en la **ilustración 20** se puede observar la mortalidad de los pacientes diagnosticados de shock séptico a los 28 días según el conteaje de basófilos absolutos circulantes en sangre medidos en el momento del diagnóstico del SS, es decir en las primeras 24 horas del ingreso del paciente en la Unidad de Reanimación.

En este caso las curvas muestran cómo cambia la supervivencia según si el paciente presenta un conteaje de basófilos circulantes (CBC) en sangre en el momento del diagnóstico del SS inferior o igual a $125,5 \text{ células/mm}^3$ o lo tenga superior. El *tiempo medio se supervivencia* para el primer grupo sería de 21,7 días y para el segundo de 15,6 días ($p = 0,015$).

Curiosamente en este caso se produce un cambio y viven menos los que tienen mayor cantidad de basófilos.

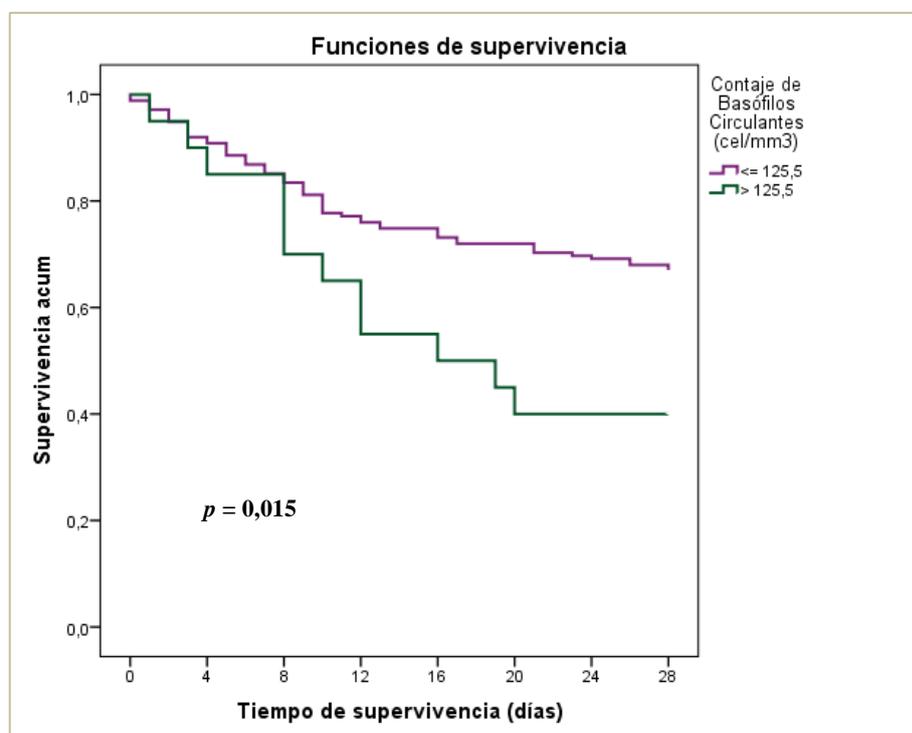


Ilustración 20: Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según el conteaje de basófilos circulantes.

IV. ANÁLISIS GRÁFICO DE LA SUPERVIVENCIA SEGÚN LA PRESENCIA DE FRACASO RENAL AGUDO OLIGÚRICO EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DEL SHOCK SÉPTICO.

La siguiente gráfica presenta la mortalidad de los pacientes diagnosticados de shock séptico a los 28 días en función de la presencia o ausencia de fracaso renal agudo oligúrico (FRAO) en las primeras 24 de ingreso en la Unidad de Reanimación (**Ilustración 21**).

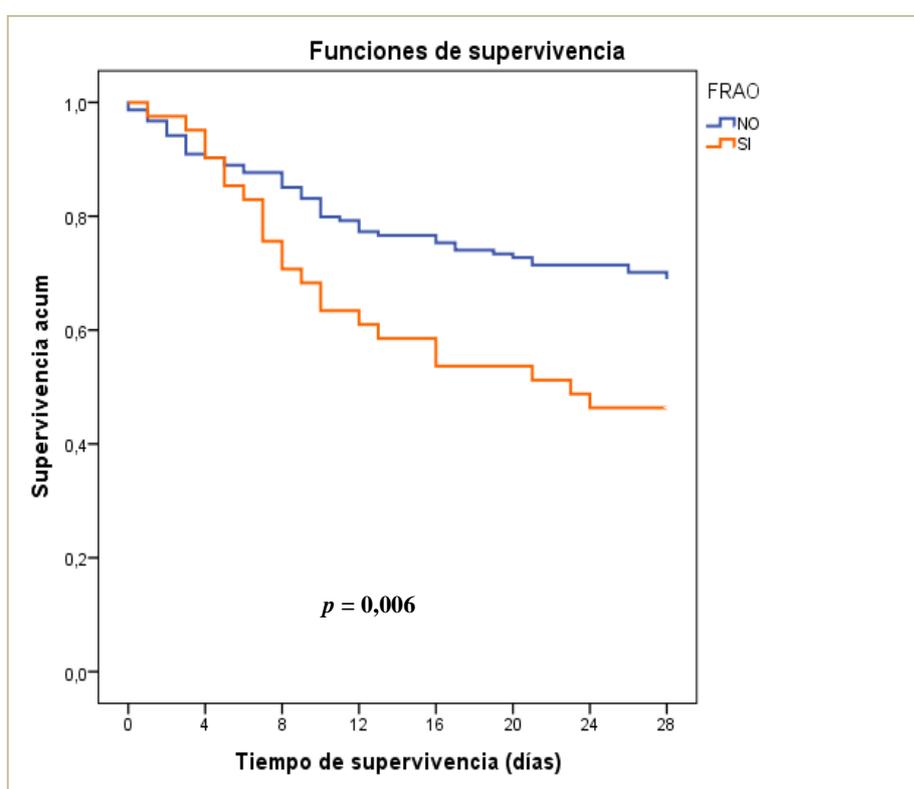


Ilustración 21: Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según la presencia de FRAO en el momento del diagnóstico del SS.

A partir del quinto día, la curva de los pacientes que desarrolla un fracaso renal agudo oligúrico presenta una mayor caída en la supervivencia. Los pacientes con FRAO tienen un *tiempo medio de supervivencia* de 18,3 días, en cambio aquellos que no presentan esta complicación tienen un tiempo medio de supervivencia de 22,3 días ($p = 0,006$), lo que supone una diferencia media de 5 días de vida.

V. ANÁLISIS GRÁFICO DE LA SUPERVIVENCIA SEGÚN LA PRESENCIA DE ANTECEDENTE DE NEOPLASIA EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DEL SHOCK SÉPTICO.

A continuación, se presenta la curva de supervivencia de los pacientes con criterios de shock séptico a los 28 días desde el momento del diagnóstico según la presencia o ausencia de neoplasia como antecedente personal registrado al realizar la historia clínica en la Unidad de Reanimación (**Ilustración 22**).

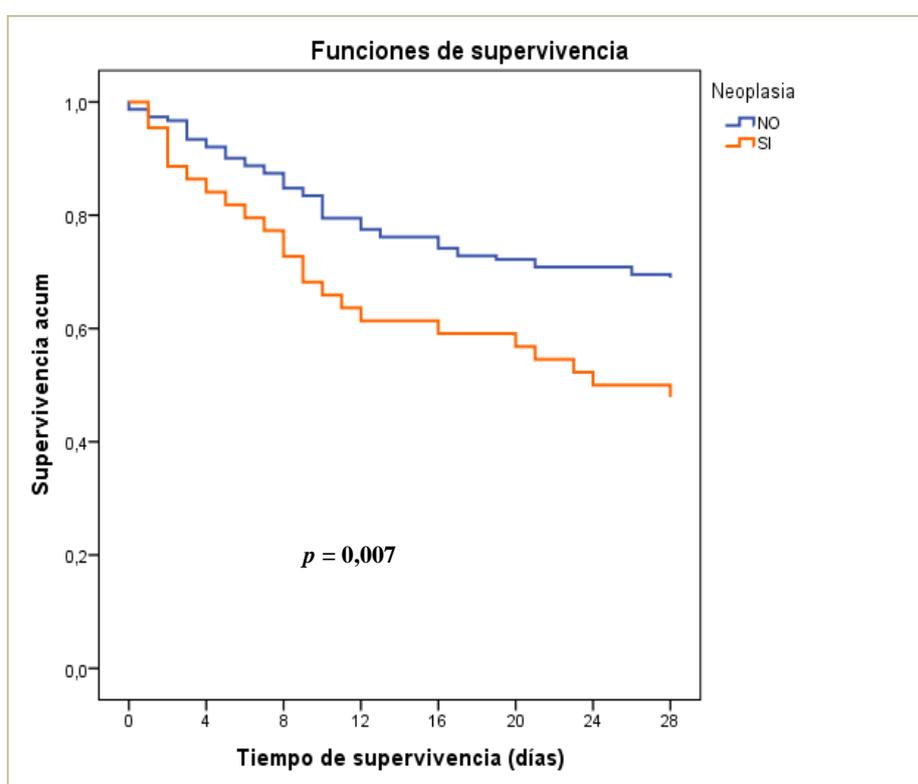


Ilustración 22: Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según la presencia de neoplasia como antecedente en el momento del diagnóstico del SS.

Gráficamente los pacientes con antecedente de neoplasia muestran una marcada caída de la supervivencia en las primeras 48 horas. El riesgo de mortalidad a partir del segundo día se incrementa de forma importante. El *tiempo medio de supervivencia* para los pacientes con antecedente de neoplasia es de 18,6 días, frente a los 22,3 días que sobrevive por término medio un paciente que no presenta antecedentes de cáncer en el momento del diagnóstico ($p = 0,007$).

VI. ANÁLISIS GRÁFICO DE LA SUPERVIVENCIA SEGÚN EL TIPO DE CIRUGÍA AL QUE SE SOMETIÓ EL PACIENTE COMO ANTECEDENTE QUIRÚRGICO.

Cuando analizamos la supervivencia de los pacientes diagnosticados de shock séptico a los 28 días según la especialidad quirúrgica encargada de intervenir al paciente previamente al desarrollo de la infección: cirugía general, cirugía cardíaca u otros tipos de cirugía, se muestra en la **ilustración 23**.

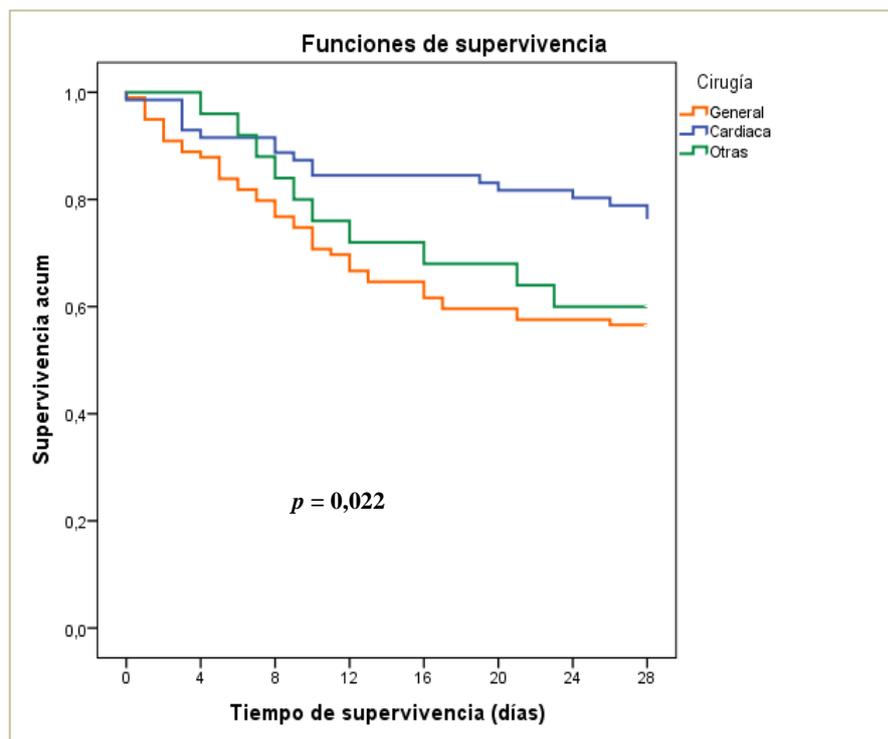


Ilustración 23: Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según el tipo de cirugía (general, cardíaca, otras).

Las gráficas muestran una caída incipiente de la supervivencia en las primeras 48 horas que se mantiene en constante descenso hasta el décimo segundo día en el grupo de pacientes que se sometió a cirugía general previamente al diagnóstico del SS, siendo este el grupo que más rápido fallece. El *tiempo medio de supervivencia* para los intervenidos de cirugía general es de 19,6 días, frente a los 24,2 días que sobreviven por término medio los pacientes con antecedente de cirugía cardíaca ($p = 0,022$).

La pendiente de la curva de mortalidad para aquellos que tienen antecedente de cirugía cardíaca es muy suave, con un escalón inicial más pronunciado en las primeras 48 horas. Los sometidos a otras cirugías (urológica, ginecológica, traumatológica...etc) tienen una tendencia de mortalidad intermedia a los dos grupos anteriores. El tiempo medio de supervivencia para este grupo es de 21,4 días. No se observa una caída tan abrupta en la mortalidad de estos pacientes en comparación con los intervenidos de cirugía general.

VII. ANÁLISIS GRÁFICO DE LA SUPERVIVENCIA SEGÚN LAS CARACTERÍSTICAS DEL TIPO DE CIRUGÍA: URGENTE O PROGRAMADA.

La **ilustración 24** presenta la mortalidad de los pacientes diagnosticados de shock séptico a los 28 días en función de si la cirugía a la que se sometió fue de carácter urgente o programada.

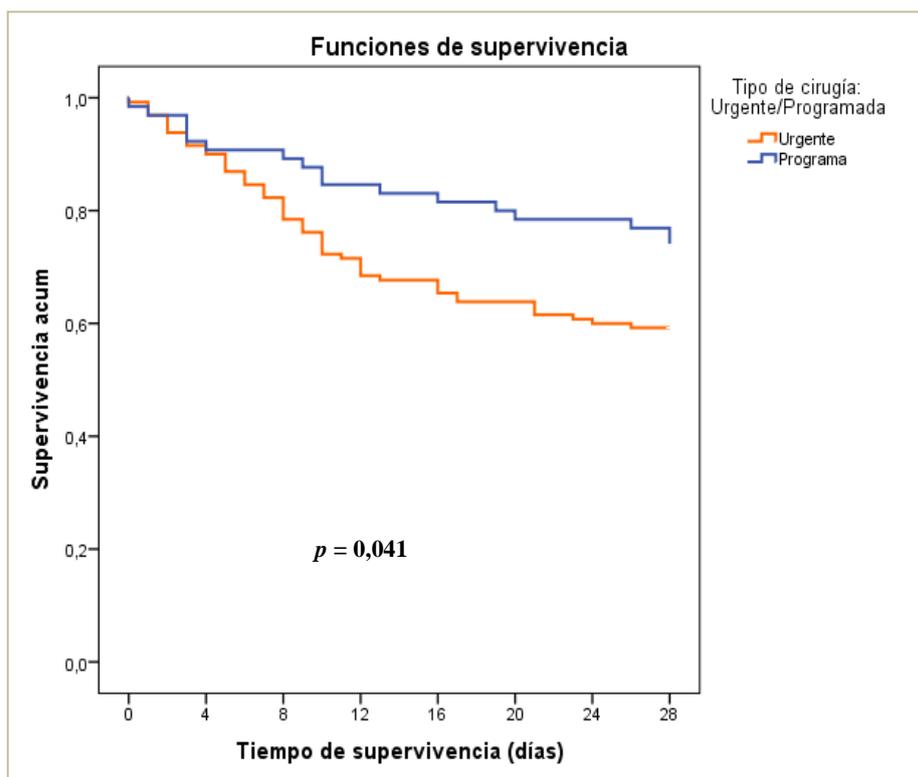


Ilustración 24: Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según cirugía urgente o programada.

Gráficamente las curvas muestran un cambio en el tiempo medio de supervivencia sobre todo a partir del quinto día desde el diagnóstico del shock séptico, momento en el cual, los pacientes sometidos a cirugía urgente tienen una mortalidad mayor. Los pacientes con antecedente de intervención quirúrgica urgente presentan un *tiempo medio de supervivencia* de 20,3 días en comparación con los que no tuvieron dicho antecedente, que sobreviven por término medio 23,7 días ($p = 0,041$). Esto representa una diferencia de casi 4 días de vida.

En la **Tabla 21** se resumen los tiempos medios de supervivencia para cada una de las variables analizadas junto con los intervalos de confianza del 95% y el *p*-valor de la comparación.

Tabla 21: Tiempo medio de supervivencia, IC95% y *p*-valor de la comparación de las variables analizadas mediante el análisis de Kaplan-Meier.

Variables analizadas con curvas de Kaplan-Meier		Nº total pacientes	Tiempo medio de Supervivencia (días)	Intervalo de confianza al 95%		<i>p</i> -valor
				Límite inferior	Límite superior	
Global		195	21,5	20,1	22,8	---
FRAO	NO	154	22,3	20,8	23,8	0,006
	SI	41	18,3	15,2	21,4	
Neoplasia	NO	151	22,3	20,8	23,8	0,007
	SI	44	18,6	15,4	21,8	
Cirugía	General	99	19,6	17,5	21,6	0,022
	Cardiaca	71	24,2	22,2	26,1	
	Otras	25	21,4	17,9	24,9	
Tipo de cirugía	Urgente	130	20,3	18,6	22,1	0,041
	Programada	65	23,7	21,6	25,9	
Contaje de Neutrófilos (cél/mm ³)	≤7226,5	39	17,7	14,0	21,5	0,007
	> 7226,5	156	22,4	21,0	23,8	
Contaje de Monocitos (cél/mm ³)	≤ 295,5	39	16,7	12,9	20,4	0,001
	> 295,5	156	22,7	21,3	24,1	
Contaje de Basófilos (cél/mm ³)	≤125,5	175	21,7	20,5	23,4	0,015
	>125,5	20	15,6	12,9	21,5	

V.4. ANÁLISIS DE REGRESIÓN DE COX MULTIVARIANTE

Con el objetivo de conocer cuál es la influencia que tienen de forma simultánea los antecedentes personales, los datos clínicos y los analíticos en la supervivencia a 28 días del paciente con shock séptico, se realizó un modelo de regresión de Cox multivariante. Las variables seleccionadas fueron aquellas que resultaron estadísticamente significativas en el modelo univariante a nivel 0,05.

Para analizar la fuerza de la asociación entre el recuento de las células de la serie blanca estudiadas (neutrófilos, monocitos y basófilos circulantes) como factores predictores de la mortalidad temprana por shock séptico, se crearon **tres modelos** de regresión de Cox multivariante en función de:

- i. Selección de forma automática de las variables realizando el método de pasos hacia delante (*método de Wald*).
- ii. Modelo ajustado por **APACHE II** mediante el “*método introducir*” y en el resto de variables se realizó un modelo automático por pasos hacia delante (*método de Wald*).
- iii. Ajustar mediante el “*método introducir*” por las variables edad, sexo y APACHE II.

A partir de estos modelos se intentó identificar qué variables se asociaron de forma independiente a la supervivencia de los pacientes estudiados.

Los tres modelos creados para el contaje de neutrófilos son:

i. Regresión de Cox por pasos hacia adelante (método de Wald).

En este modelo se han incluido las variables clínicas estadísticamente significativas del modelo univariante junto a la variable analítica “percentil 20 del número absoluto de neutrófilos”, tras el ajuste automático mediante el método de Wald, obtenemos el siguiente modelo de regresión multivariante

Tabla 22: Regresión de Cox multivariante para el "Contaje de Neutrófilos Circulantes".

	HR (Hazard Ratio)	IC 95%		p-valor
		Inferior	Superior	
Edad	1,03	1,00	1,05	0,032
FRAO	2,00	1,17	3,40	0,011
	General Ref.			0,027
Cirugía	Cardíaca	0,46	0,26	0,007
	Otras	0,78	1,62	0,505
P₂₀ Neutrófilos ($\leq 7226,5\text{cél/mm}^3$)	1,71	1,01	2,89	0,045

Independientemente de la edad del paciente diagnosticado de shock séptico, o de si presenta fracaso renal agudo oligúrico, o de si tiene un antecedente de cirugía previa al desarrollo de la infección, la cifra de neutrófilos circulantes en sangre obtenida mediante hemograma en las primeras horas tras cumplir los criterios diagnósticos de SS, por debajo o igual de 7.226,5 células/mm³, supone un incremento del riesgo de muerte de **1,71 veces** respecto a los que tienen por encima de este percentil (HR: 1,71;IC95% (1,01-2,89); $p = 0,045$).

ii. **Regresión de Cox por pasos hacia delante (método de Wald), ajustando por la variable APACHE II como variable fija.**

La tabla 23 resume el modelo obtenido al realizar el ajuste por la variable APACHE II, y aquellas que de forma automática el modelo selecciona.

Tabla 23: Regresión de Cox multivariante ajustado por APACHE II, para el "Contaje de Neutrófilos Circulantes".

	HR (Hazard Ratio)	IC 95%		p-valor
		Inferior	Superior	
APACHE II	1,03	0,99	1,07	0,077
FRAO	1,83	1,05	3,18	0,032
General Ref.				0,022
Cirugía				
Cardíaca	0,45	0,26	0,80	0,007
Otras	0,62	0,30	1,29	0,206
P ₂₀ Neutrófilos ($\leq 7226,5$ cél/mm ³)	1,74	1,03	2,94	0,037

Tener un contaje de neutrófilos circulantes por debajo del percentil 20 (CNC < 7226,5 células/mm³) incrementa el riesgo de muerte en **1,74 veces** respecto a los que tienen el CNC $\geq 7226,5$ células/mm³, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,037$), independientemente de la puntuación APACHE II del paciente en el momento del diagnóstico, de la existencia de FRAO o de la cirugía previa al proceso infeccioso.

El Contaje de Neutrófilos Circulantes $\leq 7226,5$ células/mm³ (Percentil 20) se identificó como un predictor independiente de mortalidad (HR: 1,74; IC95% (1,03-2,94); $p = 0,037$).

iii. Regresión de Cox multivariante está ajustado por edad, sexo y APACHE II.

El siguiente modelo expuesto en la tabla 24, introduce las variables que le indicamos de forma manual debido a su posible efecto de confusión (edad, sexo, APACHE II) para conocer la magnitud de la asociación entre el conteo de neutrófilos circulantes y la supervivencia.

Tabla 24: Regresión de Cox multivariante, ajustado por edad, sexo y APACHE II, para neutrófilos.

	HR (Hazard Ratio)	IC 95%		p-valor
		Inferior	Superior	
APACHE II	1,04	1,00	1,08	0,084
Edad	1,02	1,00	1,05	0,096
P ₂₀ Neutrófilos($\leq 7226,5\text{cél/mm}^3$)	1,83	1,08	3,10	0,025
Sexo	1,10	0,66	1,81	0,723

Al ajustar por edad, sexo y APACHE II el conteo de neutrófilos circulantes por debajo del percentil 20 ($\text{CNC} \leq 7226,5 \text{ células/mm}^3$) indica un riesgo de muerte de **1,83 veces más** respecto de aquellos que tienen cifras superiores (HR: 1,83; IC95% (1,08-3,10); $p = 0,025$).

Los tres modelos creados para el conteaje de monocitos circulantes son:

Las variables incluidas en los siguientes modelos serían las mismas que en el caso de los neutrófilos, a diferencia de la subpoblación de la serie blanca que en este caso son los monocitos.

i. Regresión de Cox por pasos hacia adelante (método de Wald).

En este caso se introducen las variables que han resultado ser estadísticamente significativas en el modelo univariante. En la tabla 25 observamos el resultado del modelo mediante pasos hacia adelante.

Tabla 25: Regresión de Cox multivariante para el "Contaje de Monocitos Circulantes".

	HR (Hazard Ratio)	IC 95%		p-valor
		Inferior	Superior	
P₂₀ Monocitos ($\leq 295,5$ cél/mm³)	2,21	1,32	3,70	0,002
Neoplasia	1,89	1,14	3,13	0,013
FRAO	1,77	1,07	2,96	0,026

En el modelo de regresión de Cox multivariante construido para monocitos, se identifica también esta célula como un predictor independiente de mortalidad. Tener un conteaje de monocitos circulantes inferior o igual a 295,5 células/mm³ en sangre en los primeros momentos del shock séptico incrementa el riesgo de muerte en **2,21 veces** independientemente de tener antecedente de neoplasia o presentar FRAO en el momento del diagnóstico (HR: 2,21; IC95% (1,32-3,70); $p = 0,002$).

ii. Regresión de Cox por pasos hacia delante (método de Wald), ajustando por APACHE II como variable fija.

La tabla 26 representa el resultado de este modelo, en el que se introduce la variable de ajuste APACHE II de forma manual y además, mediante un método automático aquellas que en el modelo univariante han resultado estadísticamente significativas.

Tabla 26: Regresión de Cox multivariante ajustado por APACHE II, para "Contaje de Monocitos Circulantes".

	HR (Hazard Ratio)	IC 95%		p-valor
		Inferior	Superior	
APACHE II	1,04	1,00	1,08	0,013
Neoplasia	1,87	1,13	3,10	0,026
P₂₀ Monocitos(≤ 295,5cél/mm³)	2,18	1,30	3,64	0,002

El contaje de monocitos circulantes en sangre inferior a 295,5 células/mm³ supone un riesgo de muerte en **2,18 veces más** que los que presentan cifras superiores en las primeras etapas del shock séptico, independientemente de la puntuación APACHE II o del antecedente de neoplasia (HR: 2,18; IC95% (1,30-3,64); $p = 0,002$).

iii. Regresión de Cox multivariante está ajustado por edad, sexo y APACHE II.

En el siguiente modelo se introducen las variables que le indicamos de forma manual debido a su posible efecto de confusión (edad, sexo, APACHE II) para conocer la magnitud de la asociación entre el conteo de monocitos circulantes en sangre y la supervivencia (**Tabla 27**).

Tabla 27: Regresión de Cox multivariante, ajustado por edad, sexo y APACHE II, para monocitos.

	HR (Hazard Ratio)	IC 95%		p-valor
		Inferior	Superior	
APACHE II	1,03	0,99	1,07	0,095
Edad	1,02	0,99	1,04	0,123
Sexo	1,24	0,75	2,06	0,389
P₂₀ Monocitos ($\leq 295,5$ células/mm³)	2,07	1,22	3,51	0,007

Al ajustar por edad, sexo y APACHE II el conteo de monocitos circulantes por debajo del percentil 20 ($< 295,5$ células/mm³) se asoció a un incremento del riesgo de muerte de **2,07 veces** respecto a aquellos que tenían cifras superiores de esta subpoblación leucocitaria (HR: 2,07; IC95% (1,22-3,51); $p = 0,007$).

El modelo de Regresión de Cox creado para el conteaje de basófilos circulantes:

Inicialmente se observó que el conteaje de basófilos circulantes por encima del percentil 90 ($>125,5$ células/mm³) era estadísticamente significativo ($p = 0,019$) en el modelo de regresión de Cox univariante. Posteriormente, se introdujo esta variable en los diferentes modelos de regresión de Cox multivariante referidos anteriormente.

En el modelo automático por pasos hacia delante (método de Wald) y en el modelo por el “método introducir” donde se ajusta de forma manual por la variable APACHE II, no mostraron significación estadística.

Sin embargo, ajustando por edad, sexo y APACHE II sí fue estadísticamente significativo. De tal forma que un conteaje de basófilos por encima de 125,5 células/mm³ se asoció al doble de riesgo de mortalidad temprana por SS ($p = 0,030$) que tener por debajo de esta cifra, como muestra la **Tabla 28**.

Tabla 28: Regresión de Cox multivariante, ajustado por edad, sexo y APACHE II, para basófilos.

	HR (Hazard Ratio)	IC 95%		p-valor
		Inferior	Superior	
P₉₀ Basófilos(>125,5cél/mm³)	2,02	1,08	3,81	0,030
APACHE II	1,04	1,00	1,08	0,053
Edad	1,02	1,00	1,05	0,090
Sexo	0,92	0,56	1,53	0,750

VALIDACIÓN DE NUESTROS RESULTADOS CON EL ESTUDIO GRECIA

La forma de validar los resultados obtenidos en este trabajo fue comparar nuestra cohorte de pacientes postquirúrgicos con shock séptico procedentes de un sólo centro hospitalario (HCUV) en el contexto del estudio EXPRESS, con otra cohorte de 194 pacientes con shock séptico de origen principalmente médico procedentes de Unidades de Cuidados Intensivos de hospitales multicéntricos de la comunidad de Castilla y León, el estudio GRECIA.

El objetivo era analizar la asociación entre el conteo de neutrófilos circulantes (CNC) y la mortalidad temprana por shock séptico. La metodología empleada en ambos estudios es la misma y permite comparar las curvas de supervivencia. El contraste de hipótesis se realizó en las dos cohortes con el test de Log-Rank (Mantel- Haenzel).

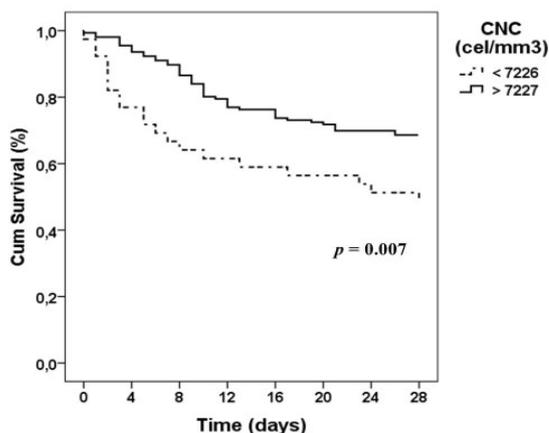
Mediante el análisis de regresión de Cox multivariante en el estudio GRECIA se confirmó la asociación existente entre CNC y riesgo de mortalidad observada en nuestro trabajo.

Como puede apreciarse en la **Tabla 29**, una vez ajustada la variable principal “conteo de neutrófilos circulantes en sangre” por edad, sexo y APACHE II, el riesgo de fallecer era de **2,46 veces más** si el paciente presentaba una cifra de neutrófilos inferior o igual de 7226,5 células/mm³ (percentil 20).

Tabla 29: Regresión Cox multivariante para neutrófilos. Estudio GRECIA.

	HR	IC 95%		p-valor
		Inferior	Superior	
APACHE II	1,09	1,05	1,14	<0,001
Sexo	0,92	0,54	1,57	0,762
Edad	1,03	1,00	1,06	0,020
P₂₀ Neutrófilos (≤7226,5cél/mm³)	2,46	1,47	4,13	0,001

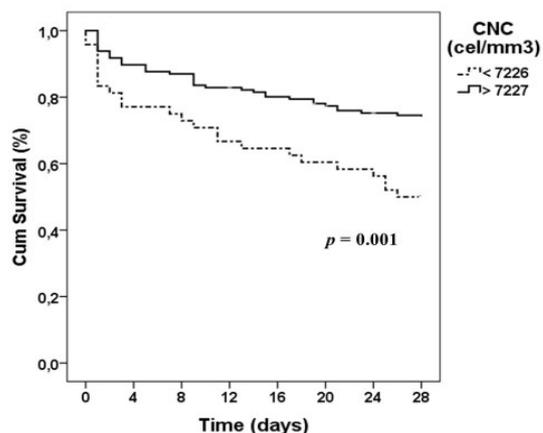
ESTUDIO DESCUBRIMIENTO



ESTUDIO EXPRESS

	HR	IC 95%		p
		Inf	Sup	
APACHE II	1,04	1,00	1,08	0,084
Sexo	1,01	0,66	1,81	0,723
Edad	1,02	1,00	1,05	0,096
CNC (≤ 7.226)	1,83	1,08	3,10	0,025

ESTUDIO VALIDACIÓN



ESTUDIO GRECIA

	HR	IC 95%		p
		Inf	Sup	
APACHE II	1,09	1,05	1,14	<0,001
Sexo	0,92	0,54	1,57	0,762
Edad	1,03	1,00	1,06	0,020
CNC (≤ 7226)	2,46	1,47	4,13	0,001

Ilustración 25: Validación de los resultados del estudio actual-descubrimiento. Curvas de Kaplan-Meier y regresión de Cox multivariante. CNC (Contaje de Neutrófilos Circulantes) ajustado por edad, sexo y APACHE II.

En ambas cohortes el recuento de neutrófilos circulantes en sangre durante las primeras 24 horas del SS se mostró como un predictor independiente de mortalidad. La regresión de Cox multivariante en el estudio GRECIA permitió validar el punto de corte propuesto en nuestro trabajo, demostrando que los pacientes con CNC por debajo de 7.226 células/mm³ tenían el doble de riesgo de fallecer que aquellos que presentaban cifras superiores.

V.5. RESULTADOS DE MICROORGANISMOS

De los 195 pacientes con diagnóstico de shock séptico se pudo confirmar el origen microbiológico de la infección en 159, predominando en éstos globalmente la infección por Gramnegativos. Los hongos alcanzan un 15% del total de las infecciones confirmadas, como puede observarse en la **Tabla 30**.

Entre los pacientes que fallecen pudimos aislar el patógeno en 48 casos y se observó predominio de la infección por Gram negativos en 21 (39,6%). Entre los que sobreviven se pudo aislar el patógeno en 111 pacientes, con mínimo predominio de la infección por Gram positivos: 48 (44,4%). La infección por hongos es más frecuente en los que mueren, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas en ningún caso.

Tabla 30: Análisis descriptivo de los microorganismos más frecuentes en pacientes con shock séptico.

	Total (159)	Estado a los 28 días		<i>p</i> -valor
		Vivos (111;69,8%)	Muertos (48;30,1%)	
Gram positivos	67 (41,6%)	48 (44,4%)	19 (35,8%)	0,085
Gram negativos	68 (42,2%)	47 (43,5%)	21 (39,6%)	0,074
Hongos	24 (14,9%)	16 (14,8%)	8 (15,1%)	0,065

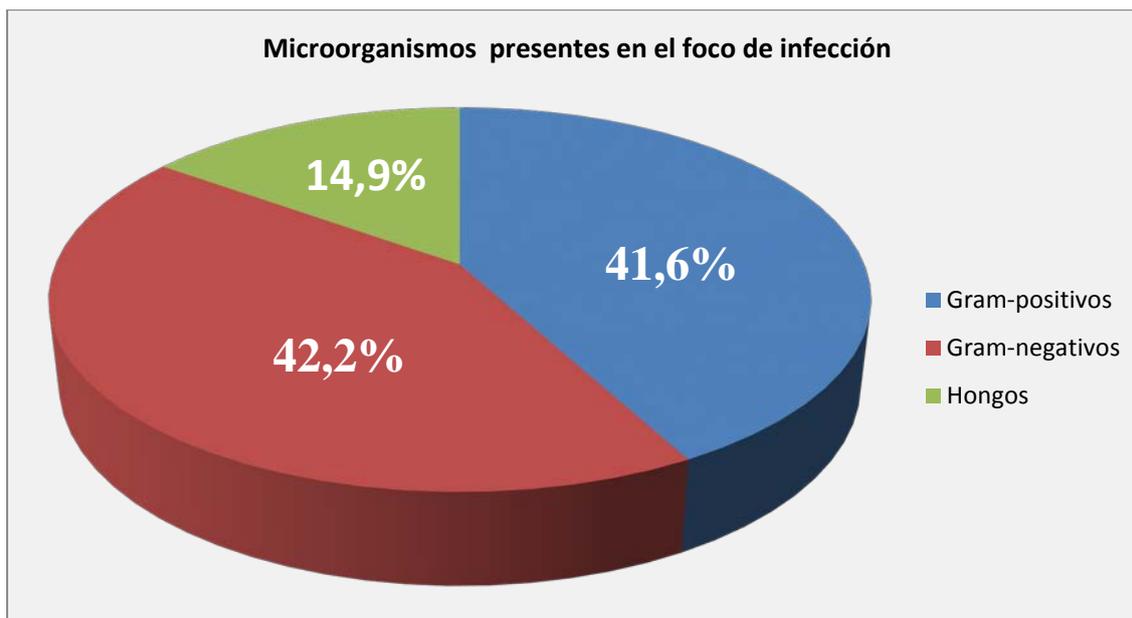


Ilustración 26: Distribución por tipo de microorganismo.

Teniendo en cuenta que cada paciente puede albergar más de un foco de infección, en las siguientes ilustraciones se exponen el número absoluto de pacientes y las localizaciones en las que se confirmó la presencia de algún microorganismo.

Destacaron las bacterias Gram positivas en los hemocultivos y las Gram negativas en las muestras biológicas intraabdominales. La mayor presencia de hongos se observó en los frotis de axila, faringe y recto.

Las infecciones de origen mixto (Gram positivos y Gram negativos o Gram positivos y hongos o Gram negativos y hongos o Gram positivos, Gram negativos y hongos) se observaron en 62 pacientes. Fue la localización abdominal donde se aisló con mayor frecuencia la presencia de Gram positivos y Gram negativos juntos.

Mediante un diagrama de barras horizontales se representa en la **ilustración 27** los microorganismos Gram positivos aislados en las diferentes localizaciones y el número de pacientes en los que se observó esta circunstancia. La bacteriemia, el exudado de herida y el abdomen se identificaron como los más prevalentes dentro de esta categoría.

Resultados

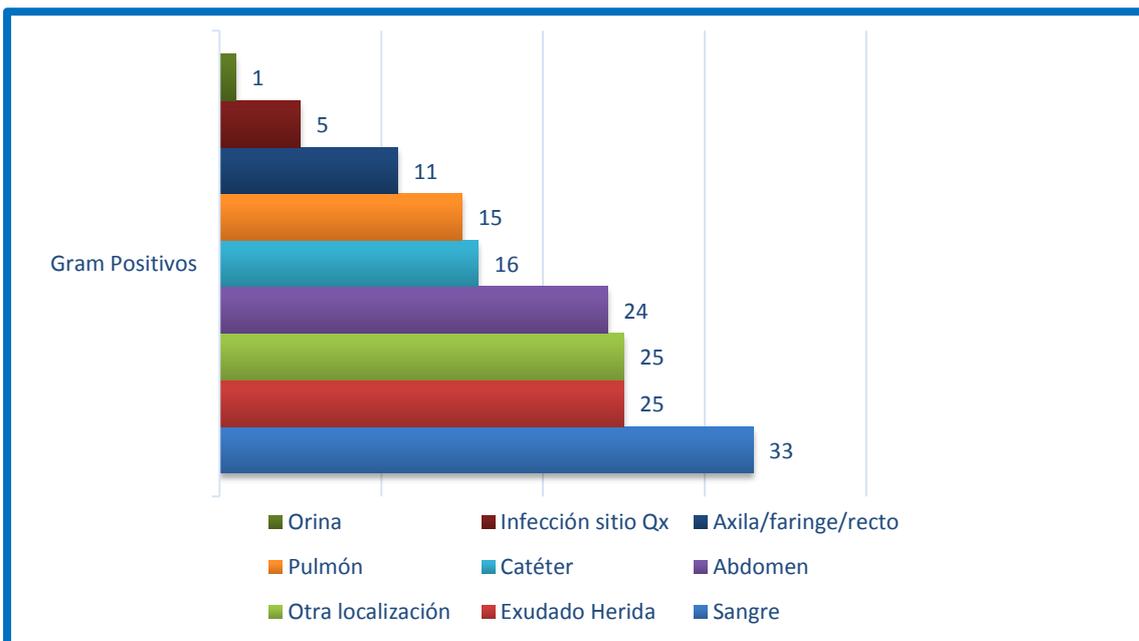


Ilustración 27: Frecuencia de pacientes (N) con presencia de microorganismos Gram positivos según la localización.

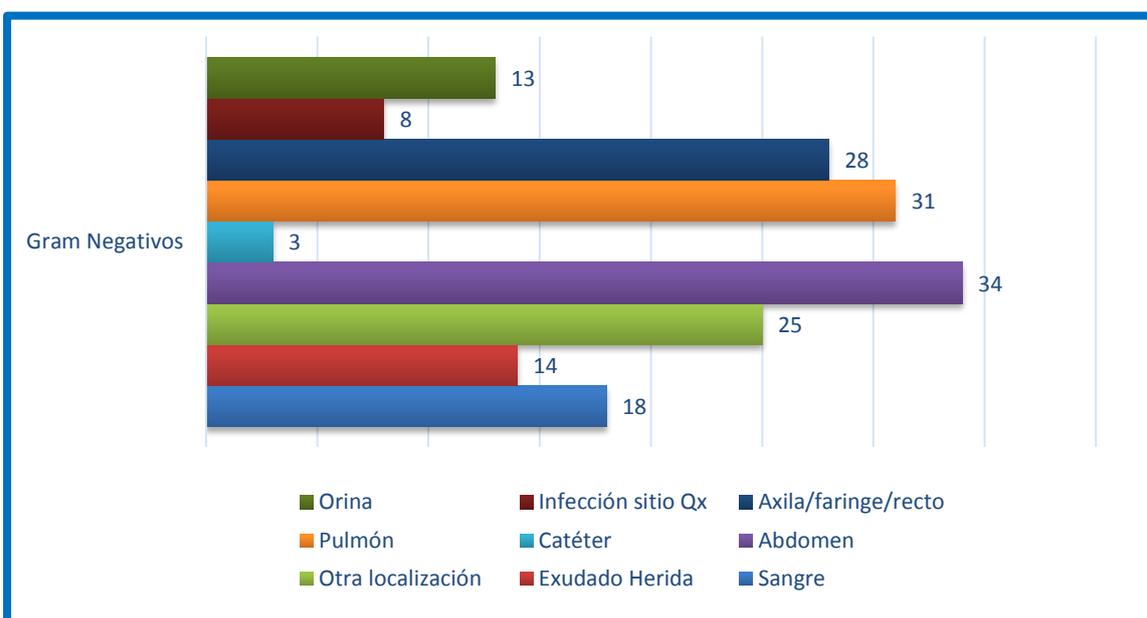


Ilustración 28: Frecuencia de pacientes (N) con presencia de microorganismos Gram negativos según la localización.

En la **Ilustración 28** observamos la representación de las localizaciones dónde se tomaron muestras microbiológicas y se pudieron aislar patógenos Gram negativos. El abdomen y el pulmón destacaron como los sitios más frecuentes donde predominaron los microorganismos Gram negativos en aquellos pacientes que desarrollaron shock séptico.

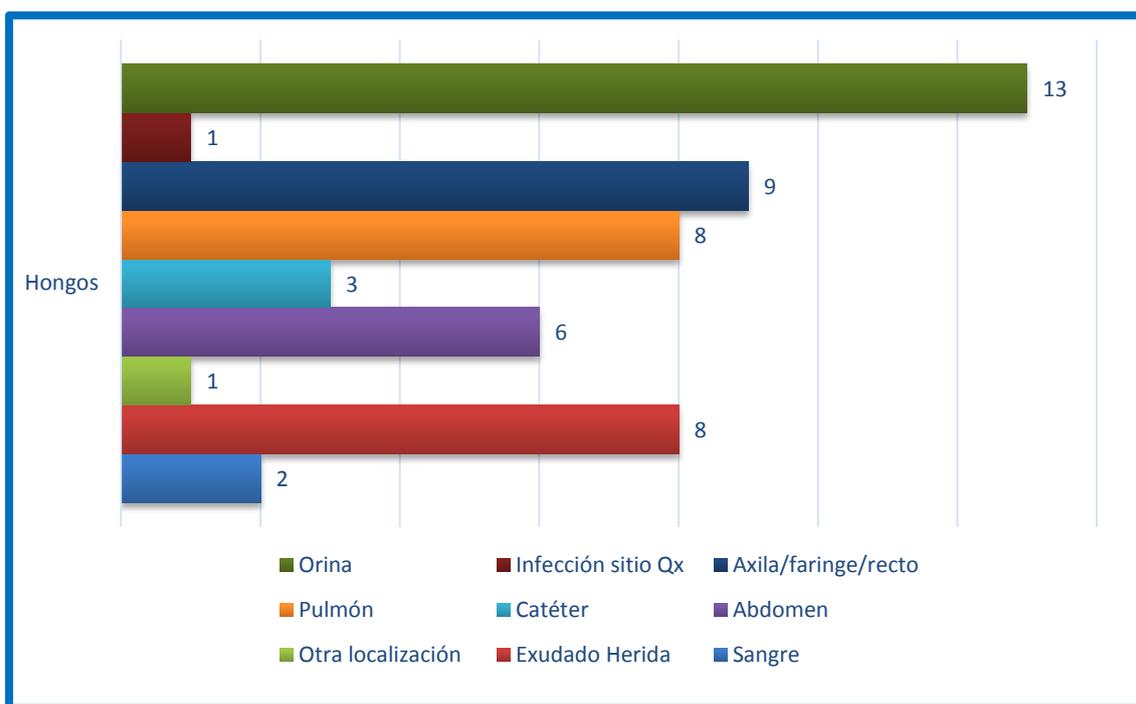


Ilustración 29: Frecuencia de pacientes (N) con presencia de hongos según la localización.

Respecto a la infección por hongos se observó cómo cambiaba completamente el mapa de distribución, de tal forma que fueron las infecciones de orina donde se encontró una mayor prevalencia de estos microorganismos (N = 13 pacientes), con muy poca presencia fúngica en el sitio quirúrgico o en la sangre (**Ilustración 29**).

VI. DISCUSIÓN

VI.1. EL HEMOGRAMA COMO HERRAMIENTA PRONÓSTICA EN EL SHOCK SÉPTICO.

Nuestra hipótesis de trabajo propone tener en cuenta la información procedente del hemograma del paciente con shock séptico, en su fase más temprana, para pronosticar su evolución. A la vista de los resultados, las subpoblaciones leucocitarias nos ayudarían a predecir qué pacientes presentan un riesgo más elevado de mortalidad.

Tras un detallado análisis de supervivencia (101), y observando los resultados de las curvas de Kaplan-Meier, hemos comparado las diferencias en el tiempo de supervivencia que existen entre los que tienen por debajo del percentil 20 de neutrófilos o monocitos y los que tienen niveles por encima. En el caso de los basófilos hablaríamos del percentil 90. Los resultados obtenidos nos informan de una menor supervivencia en los primeros días, desde el momento del diagnóstico del SS, en el grupo con conteo de neutrófilos circulantes en sangre inferior o igual a 7226 células/mm³ o conteo de monocitos circulantes en sangre inferior o igual a 295,5 células/mm³ o en aquellos pacientes cuyo conteo de basófilos circulantes en sangre sea superior a 125,5 células/mm³. Al identificar esta interesante asociación estadística entre el recuento de las subpoblaciones leucocitarias y el pronóstico de mortalidad precoz en los primeros 28 días tras instaurarse el SS, verificamos la importancia del hemograma conforme a nuestra hipótesis inicial.

Además, los pacientes que ingresan en la Unidad de Reanimación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) y son diagnosticados de shock séptico tienen unas características clínicas y demográficas similares a las de otros estudios actuales consultados (95) (102) (103). El tipo de paciente susceptible a desarrollar sepsis en nuestro entorno suele ser varón, de edad avanzada y con enfermedades crónicas como la diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia renal o la presencia de neoplasia. El riesgo se incrementa cuando el paciente es objeto de una intervención quirúrgica urgente, sobre todo a nivel abdominal.

Una de las pruebas de laboratorio que más aporta al clínico en la evaluación de un paciente es el hemograma. La medición del número de eritrocitos, leucocitos y plaquetas se realiza de forma electrónica utilizando dos principios básicos, la impedancia eléctrica (resistencia a la corriente continua) y la dispersión óptica,

tecnología incorporada a los autoanalizadores de hematología que se diseñan en la actualidad y de los que disponemos en el HCUV (104), lo que permite realizar un recuento diferencial de leucocitos dando lugar a los conceptos de neutrofilia, neutropenia, agranulocitosis, eosinofilia, eosinopenia, basofilia, basopenia, monocitosis, monocitopenia, linfocitosis y linfopenia. No obstante, el concepto que se propone en este trabajo se aparta de los valores de referencia estándar (**Tabla 31**), porque introduce una nueva forma de interpretar el leucograma basado en el número absoluto de neutrófilos, monocitos o basófilos, de tal forma que, dependiendo del contaje celular que presente el paciente durante las primeras horas del shock séptico, variará su riesgo de mortalidad temprana.

Tabla 31: Valores de referencia de la serie blanca en función de la edad.

EDAD	Leucocitos /μL	Neutrófilos /μL	Basófilos /μL	Eosinófilos /μL	Linfocitos /μL	Monocitos /μL
De 1 a 15 días	9.000-30.000	1.000-12.000	0-50	40-500		
De 16 a 31 días	5.000-21.000	1.000-12.000	0-50	40-500		
De 1 a 12 meses	6.000-17.500	1.000-12.000	0-50	40-500	3.000-9.000	30-750
De 1 a 5 años	5.500-15.500	1.700-7.500	0-50	40-500	3.000-9.000	30-750
De 6 a 14 años	4.500-14.000	1.500-6.500	0-50	40-500	2.000-7.200	30-750
De 15 a 99 años	4.500-11.000	1.500-8.000	0-50	40-500	1.500-4.000	30-900

Es importante hacer hincapié en el concepto de *contaje de neutrófilos circulantes*, pues no se debe confundir con *neutropenia*, que son niveles anormalmente bajos y persistentes de neutrófilos en sangre circulante. Según la Organización Mundial de la Salud (105): cuando el recuento de sangre periférica está por debajo del nivel de $0,5 \times 10^9/L$ hay un mayor riesgo de infección grave (el recuento de neutrófilo normal varía de $1,5$ a $8 \times 10^9/L$ en adultos). La neutropenia idiosincrásica ocurre en la población con una frecuencia de 120 por millón de personas por año, según los estudios de Van Staa, *et al.* de 2003 (106).

La infección en pacientes con neutropenia se asocia con el ingreso hospitalario, daño orgánico y con un número significativo de muertes, a pesar del uso de fármacos antibióticos y antimicóticos específicos y apropiados (107). Kuijpers TW, *et al.* (108) explicaron en 1999 que algunos pacientes con nivel normal de neutrófilos pueden experimentar la misma incapacidad para combatir adecuadamente las infecciones que si existe alguna disfunción en los mismos.

Desde nuestro punto de vista y a través del análisis del conteo de neutrófilos absolutos circulantes en sangre no sólo influye la disfunción del neutrófilo sino también su posible falta de producción, falta de migración o secuestro. Esto supone que un paciente séptico puede tener la serie blanca dentro del rango de la normalidad (**Ilustración 30**) y tener una alta probabilidad de fallecer (109).

Por ejemplo, sí nos guiamos por el punto de corte obtenido en nuestro estudio ($CNC \leq 7226,5$ células/mm³), debería alarmarnos una cifra de neutrófilos absolutos por debajo del mismo, pues nos hablaría de un paciente con riesgo incrementado de muerte a pesar de una serie blanca aparentemente normal.

PARÁMETROS SISTEMÁTICO DE SANGRE	RESULTADO (Ejemplo)	UNIDADES	VALORES DE REFERENCIA
SERIE ROJA			
ERITROCITOS	4.71	$\times 10^6 \mu\text{L}$	[4.20 – 5.20]
HEMOGLOBINA	*11.60	gr/Dl	[12.00 – 16.00]
HEMATOCRITO	36.00	%	[36.00 – 46.00]
VOL.CORP.MEDIO	91.60	Fl	[80.00 – 99.00]
CONC. Hb. MEDIA	28.60	Pg	[26.00 – 32.00]
CONC. Hb. CORP. MEDIA	32.20	%	[32.00 – 36.00]
RDW	13.7	%	[11.5 – 14.5]
SERIE BLANCA			
LEUCOCITOS	7.62	$\times 10^3 \mu\text{L}$	[4.50 – 10.00]
LINFOCITOS	20.50	%	[20.00 – 58.00]
MONOCITOS	2.50	%	[1.30 – 9.30]
NEUTRÓFILOS	81.50	%	[42.00 – 76.00]
EOSINÓFILOS	1.10	%	[0.00 – 7.00]
BASÓFILOS	0.40	%	[0.00 – 1.50]
PLAQUETAS			
PLAQUETAS	295.0	$\times 10^3$	[150.00 – 450.00]
VOL.PLAQ.MEDIO	9.7	Fl	[7.2 – 11.1]

Ilustración 30: Ejemplo de hemograma aparentemente normal.

En consecuencia, no hay que prestar tanta atención al porcentaje de neutrófilos sino a su número absoluto, que podemos calcular fácilmente a partir de los leucocitos totales, cuando esta cifra no se facilite directamente por el laboratorio. Con las subpoblaciones de monocitos y basófilos sería pertinente hacer lo mismo, ya que un recuento de monocitos por debajo del punto de corte propuesto en este estudio ($\leq 295,5$ células/mm³) o un recuento de basófilos absolutos que supere las 125,5 células/mm³ estaría asociado a un riesgo de muerte de más del doble.

La utilidad clínica de este **nuevo concepto** creemos que es grande:

En primer lugar, se revaloriza al hemograma como herramienta de decisión, devolviéndole un protagonismo que se había ido perdiendo en favor de los biomarcadores.

En segundo lugar, permite la clasificación de los pacientes según el riesgo de mortalidad precoz, un aspecto de suma importancia sobre todo en la metodología de los ensayos clínicos. Algunos de los estudios más importantes con medicamentos, como es el caso del **Filgrastim**, han fallado debido a un sesgo en la selección de los pacientes. La disponibilidad de elementos de estratificación de pacientes, como es el caso del conteo de leucocitos circulantes, puede ayudar a la racionalización de los recursos en investigación y a evitar errores sistemáticos que se suelen producir durante la selección de la población a estudio y que desgraciadamente propician conclusiones equivocadas sobre la hipótesis comprometiendo ingentes presupuestos.

A comienzos de los años noventa se desarrollaron factores de crecimiento para uso terapéutico, como el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), que estimula la médula ósea para que produzca más glóbulos blancos (en particular granulocitos). La posibilidad de obtener mayores cantidades de estas células generó un renovado interés por las transfusiones de granulocitos, ya sea como tratamiento o como profilaxis para prevenir infecciones graves o mortales como el shock séptico (110).

Filgrastim (r-metHuG-CSF) fue aprobado para la prevención de infecciones derivadas de los tratamientos antineoplásicos asociados a graves neutropenias. La revisión sistemática realizada en la base de datos *Cochrane* (2012) confirma la robusta evidencia científica sobre la utilidad de este medicamento en la prevención del número de infecciones por déficit de neutrófilos (111). Pero a pesar de la tendencia observada

en ciertos estudios sobre los beneficios de Filgrastim en la reducción de la tasa de sepsis (112) (113), su utilización terapéutica en esta patología todavía no ha demostrado suficiente evidencia científica, como concluye un meta-análisis publicado en Critical Care (2011) sobre el uso rutinario de Filgrastim en pacientes no neutropénicos con sepsis(114). Lograr una mejor identificación del tipo de paciente merecedor de tratamiento con expansor de neutrófilos es probablemente el aspecto que necesitan ser mejor definido en los actuales ensayos clínicos, y donde los resultados de nuestro estudio más pueden ayudar.

También se están investigando los beneficios de tratar con inmunoglobulinas intravenosas a los pacientes sépticos. Los resultados de una revisión sistemática reciente publicada en la base de datos Cochrane en 2013 indican una reducción en la mortalidad tras la administración de inmunoglobulinas intravenosas (115), aunque se necesitan más ensayos clínicos para tener una evidencia científica fiable y sobre todo discriminar en qué tipo de pacientes. La observación y análisis del sistema inmunológico comienza a desprenderse como línea de investigación altamente rentable, obteniéndose cada vez más biomarcadores potencialmente utilizables en clínica, basados en parámetros inmunológicos (116). Un claro ejemplo es el reciente estudio del grupo GRECIA (Grupo de Estudios y Análisis en Cuidados Intensivos) sobre el papel pronóstico de los niveles plasmáticos de inmunoglobulinas (IgG1, IgM e IgA) en pacientes diagnosticados de sepsis grave y shock séptico. El descenso combinado de los tres isotipos de inmunoglobulinas está asociado a mayor riesgo de muerte (117).

En tercer lugar, cabe destacar la importancia del recuento del número absoluto de neutrófilos, monocitos y basófilos a la hora de establecer un sistema de alerta rápida en cuanto al pronóstico del paciente con shock séptico, comparativamente más barato, más rápido y más sencillo que otras herramientas pronósticas (escalas de gravedad y biomarcadores) .

En un interesante artículo publicado en 2011 Funk DJ y Kumar A, equiparan la importancia de la sepsis a la del infarto agudo de miocardio. En ambos el tiempo de actuación es crucial. Los cardiólogos hemodinamistas manejan la regla de “*Time is tissue*” ya que un tratamiento trombolítico temprano salva la vida al paciente o le libera de grandes secuelas. Así mismo Funk DJ defiende la norma “*Speed is life*” en un

intento de concienciar al colectivo de intensivistas de la importancia de actuar en las fases tempranas de la sepsis(118).

VI.2. COMPARACIÓN DE NUESTROS RESULTADOS CON OTROS INDICADORES PRONÓSTICOS.

En la actualidad, en el paciente crítico se intenta buscar herramientas que mejoren la capacidad predictiva del curso de una enfermedad, utilizando para ello datos que se puedan obtener de forma sencilla al ingreso del paciente en las Unidades de Cuidados Intensivos o poco tiempo después.

Las escalas de gravedad permiten integrar datos clínicos relevantes en una única variable numérica. Sin embargo, y a pesar de los esfuerzos por desarrollar sistemas simples y eficaces para predecir la mortalidad, todavía no se ha consolidado como perfecto ninguno de los índices de evaluación de gravedad propuestos hasta la fecha. Uno de los más utilizados y difundidos en la práctica clínica es el APACHE II, que presenta una buena correlación con la mortalidad, aunque su validación se realizó específicamente en pacientes quirúrgicos con sepsis de origen intraabdominal, un grupo donde la mortalidad es especialmente alta. Además, no en todos los estudios ha demostrado una eficacia predictiva del fracaso multiorgánico o de la mortalidad, como puntualiza en su estudio Cerra FB, *et al.* (119). De la misma forma, los actuales biomarcadores que se consideran de gran utilidad en el diagnóstico temprano de la sepsis, tienen dificultades para pronosticar el curso de la enfermedad y predecir la mortalidad (120).

En el presente estudio, para poder homogeneizar a los pacientes y establecer grupos comparables respecto al riesgo de mortalidad ha sido necesario recurrir a un índice de gravedad. Hemos utilizado la mencionada escala APACHE II, que es un sistema ampliamente difundido en las unidades de cuidados intensivos de los hospitales españoles, que no tiene restricciones privadas, y permite evaluar la gravedad del paciente y orientarnos sobre el riesgo de mortalidad durante las primeras 24 horas. Sin embargo, en la literatura se advierte el poder limitado que tiene este índice a la hora de predecir de forma individual el pronóstico de la sepsis, un aspecto que comparten prácticamente todos los sistemas de gravedad (121) (122) (123) (124). Además, el

índice APACHE II entraña una cierta dificultad, pues requiere para su cálculo recoger las doce variables fisiológicas de las que consta, introducir la puntuación de la escala de Glasgow y valorar la presencia de enfermedad crónica. Sin embargo, el hemograma es una herramienta sencilla, rápida, económica y como se ha visto en nuestros resultados, con capacidad pronóstica.

En la literatura se le da gran protagonismo a las investigaciones sobre marcadores de mortalidad en sepsis basados en moléculas más complejas (64). Pero tanto los biomarcadores clásicos (lactato, PCR, procalcitonina), como los más novedosos (suPAR o proADM), no dejan de ser herramientas complementarias que se suman a los índices de evaluación de gravedad para mejorar la precisión pronóstica de mortalidad de la sepsis grave o del shock séptico (al igual que nuestro trabajo, el cual pretende aportar una pieza más al complejo puzzle de la sepsis).

Curiosamente, los resultados aportados en este campo por Suberviola B, *et al.* en 2013 concluyen que los biomarcadores de última generación (suPAR y proADM) dan una información trascendental, estando avalados por ensayos clínicos de elevado presupuesto. Además, su medición en el momento del ingreso en la UCI, pronostica la mortalidad de forma más exacta que la PCR o la PCT. Sin embargo, ninguno de estos dos prometedores biomarcadores han demostrado todavía su superioridad con respecto al APACHE II y SOFA en lo que al valor pronóstico se refiere (125).

Estas observaciones respaldan nuestra teoría de que a falta del índice y el biomarcador perfecto podemos rentabilizar las herramientas ya disponibles. El hemograma cumple los criterios fundamentales exigibles a toda prueba diagnóstica (simple, rápido, fácil de obtener y de reproducir, objetivo e independiente de la evaluación clínica), si además descubrimos en él un valor pronóstico, estamos ante una nueva reinterpretación del hemograma.

Nuestro trabajo nos conduce a una nueva forma de analizar la serie blanca del hemograma a través del cálculo de los números absolutos de sus diferentes tipos de células. Se trata de visualizar una información que siempre ha existido pero, que al presentarse en porcentajes, ha sido poco útil para la práctica clínica. Lo trascendente de esta tesis es que hemos recuperado una herramienta de diagnóstico clásica, imbricada ya en la práctica clínica y la hemos puesto a la altura de los grandes índices de evaluación de gravedad. No con la intención de sustituirlos, sino de aportar un criterio sencillo y

rápido que nos puede orientar sobre la tendencia hacia la supervivencia o éxitus de un paciente con shock séptico. Objetivamente, tanto para el cálculo del APACHE II, como para el seriado de los niveles de lactato, PCT o proADM, se necesita más tiempo que para calcular el número absoluto de neutrófilos, monocitos o basófilos, que se puede obtener con el primer hemograma que se le realiza al paciente a su ingreso en UCI. Esta primera estimación pronóstica es de gran importancia a la hora de estratificar a los pacientes y de racionalizar los recursos. El recuento de neutrófilos o monocitos circulantes ha demostrado ser un marcador de mortalidad independientemente de la puntuación APACHE II, de la edad y el sexo del paciente.

VI.3. EL PAPEL DEL NEUTRÓFILO, MONOCITO Y BASÓFILO EN LA SEPSIS.

Por razones que aún desconocemos, los pacientes con SS con mal pronóstico no elevan en sangre los contajes de las principales células de la inmunidad innata (neutrófilos y monocitos) por encima de un punto de corte descubierto en nuestro estudio e inédito hasta la fecha. Recordemos que la inmunidad innata es la primera que se moviliza ante la agresión de un patógeno y que la falta de un número adecuado de componentes celulares y moleculares capaces de luchar contra el agresor, predispone a una tórpida evolución del shock séptico (126). Los modelos de regresión de Cox propuestos en este estudio confieren al neutrófilo y al monocito un peso trascendental como células protectoras en las fases iniciales del SS. Unos hallazgos, que coinciden con las tendencias actuales sobre la función protectora del neutrófilo (127) y se alejan de ciertas corrientes que le suponen un papel deletéreo (128).

Hasta ahora, sabemos que el neutrófilo es una célula propia de la inmunidad innata y por tanto su respuesta es inespecífica frente al agresor, actuando en primera línea de ataque y desde el primer momento. Los dos mecanismos por los que el neutrófilo elimina a los patógenos son la fagocitosis (129) y la degranulación (130), aunque recientemente se ha descrito un tercer mecanismo de ataque denominado trampas extracelulares de los neutrófilos o NETs (131) (132).

Por otra parte, no son del todo desconocidos los movimientos migratorios del neutrófilo hacia el foco de la infección (**Ilustración 31**), aunque sí lo son las causas por las cuales el descenso de estas células en el torrente circulatorio de un paciente con SS se asocia a mayor mortalidad, como así indican nuestros resultados.

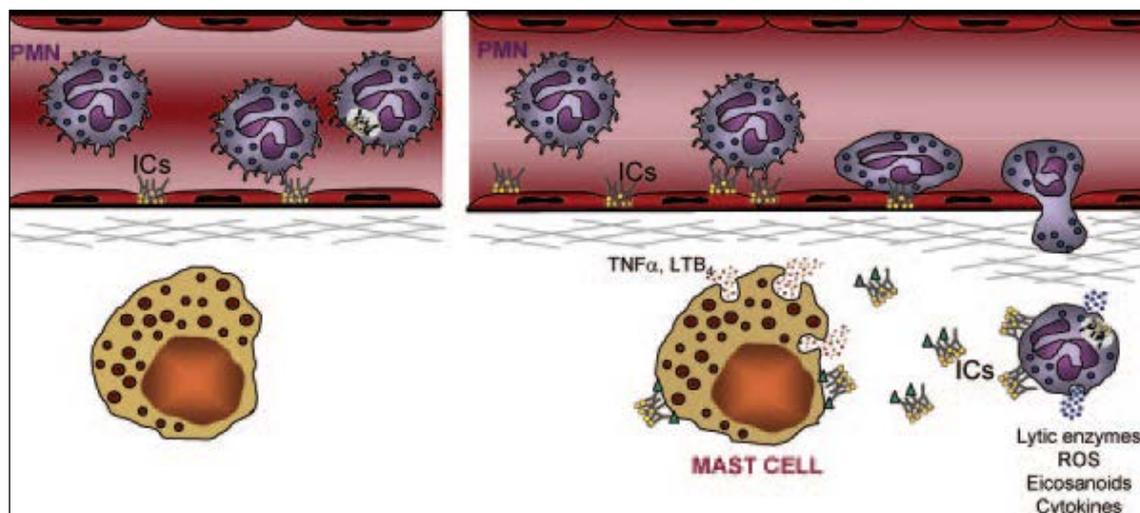


Ilustración 31: Modelo de migración de neutrófilos en el endotelio vascular. Adaptada de Circulation 2009.

Podemos proponer de forma esquemática algunas causas potenciales que podrían influir en el conteo de neutrófilos circulantes:

- **Causas pre-sepsis:**
 - Inmunodeficiencia primaria o secundaria
 - Reemplazo de volemia por sangrado masivo / pérdida de líquido al tercer espacio
- **Causas debidas a la sepsis:**
 - Secuestro del neutrófilo en los tejidos, endotelio o microcirculación.
 - Apoptosis
 - Falta de producción (inhibición a diferentes niveles)

- Expansión tardía (retraso en la expansión celular)

Todas ellas las mencionamos con un interrogante, pues se necesita investigar con más profundidad la dinámica de esta célula en el contexto de la sepsis.

En este sentido, los estudios de Ley K (133) y de Norman MU (134), implican al neutrófilo en el daño tisular mediante complejos mecanismos inmunológicos parecidos a las reacciones de hipersensibilidad. En las respuestas tipo II y III la primera célula inmunológica que se recluta es el neutrófilo y éste estaría relacionado con el daño inducido por inmunocomplejos (IC). Como consecuencia del estímulo pro-inflamatorio, “rolling” y adhesión acaba migrando hacia el tejido infectado. Diferentes moléculas y citoquinas promueven el secuestro del neutrófilo y la amplificación de la señal inflamatoria. Otros estudios implican la presencia del neutrófilo en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes mediadas por IC, argumentando que acelera la arterioesclerosis en estos pacientes, ya que existe un daño endotelial difícilmente explicable por otros factores de riesgo tradicionales. Algunos autores presentan el conteo de neutrófilos circulantes en sangre como un predictor de enfermedad cardiovascular (135) (136). El proceso séptico orquestado por los leucocitos y principalmente por los neutrófilos comienza a liderar otros aspectos de la fisiopatología de la infección, como explica Gardiner EE, *et al.* en sus investigaciones, donde pone de manifiesto el emergente papel del neutrófilo en la trombosis asociada a shock séptico (137).

Probablemente las trombosis microvasculares por la aglutinación de neutrófilos podrían estar contribuyendo a disminuir el conteo de neutrófilos en sangre (138) (139), hecho que se ha observado en las autopsias realizadas a pacientes fallecidos por fallo multiorgánico y donde los neutrófilos se encontraban secuestrados y aglutinados en los pequeños vasos sanguíneos renales (140) (141) y en el intersticio pulmonar (142).

Al contrastar esta información anatomopatológica con las observaciones de nuestro estudio sobre la importancia del conteo de las células de la serie blanca en el shock séptico, nos damos cuenta que existe un número absoluto de neutrófilos y de monocitos anormalmente bajo y de basófilos anormalmente alto en sangre, que condiciona la supervivencia temprana de estos pacientes. Por tanto, las asociaciones estadísticas de nuestro estudio respaldarían la teoría sobre la función protectora del neutrófilo que se explica en los trabajos de Brown KA, *et al.* En el momento presente,

Brown KA, *et al.* (128) que justifican la ausencia de estrategias terapéuticas orientadas a disminuir el elevado número de neutrófilos en la sepsis, presumiblemente porque la presencia de muchas de estas células circulando durante la infección bacteriana pudiera ser más beneficiosa que perjudicial.

Esta dualidad del neutrófilo es objeto de importantes líneas de investigación actuales que tratan de aclarar el papel de esta célula en la sepsis. Según Lewis SM, *et al.*, bien por la complejidad del proceso séptico o bien por el desconocimiento de sus múltiples funciones en los distintos momentos de la infección, el neutrófilo puede ejercer una función protectora frente a los microorganismos o puede contribuir a la lesión endotelial por exceso de adherencia al mismo (143). Este autor va más allá y habla incluso de la “bondad o maldad” de las distintas subpoblaciones de neutrófilos, ya que en sus investigaciones ha identificado discretos subconjuntos de neutrófilos que difieren unos de otros en sus características físicas, fenotípicas o funcionales, proponiendo la existencia de una subpoblación de neutrófilos que contribuirían al desarrollo de fallo multiorgánico.

Algunos estudios recientes señalan con optimismo el haber descubierto las dos facetas del neutrófilo, con la intención de aprovechar su efecto beneficioso (“*neutrófilos saludables*”), diseñando terapias dirigidas a anular la función específica que produce el daño tisular. La utilidad clínica sería para aquellos pacientes con enfermedades autoinmunes, en los que se eliminaría el efecto deletéreo del neutrófilo en el endotelio, preservando su respuesta fagocítica en los procesos sépticos, donde se requiere una adecuada defensa del huésped(144).

Melissa A. Kovach y Theodore J. Standiford (145) hablan en 2012 del concepto de “reprogramación de los neutrófilos durante la sepsis”, previamente propuesto por Djillali A, *et al.* (146) en 2005, manifestado por problemas de reclutamiento de estas células en los sitios de infección, su acumulación anormal en sitios remotos o la disregulación de las respuestas efectoras de neutrófilos. Esto supone que la disminución durante la sepsis de las acciones de reclutamiento y migración implican la pérdida de un arma básica en la respuesta inmune innata frente a la infección.

Uno de los distintivos propios de la sepsis es el elevado número de neutrófilos, inmaduros que se ponen en circulación desde la médula ósea: es el llamado desplazamiento hacia la izquierda. Sin embargo, las investigaciones recientes indican

que a pesar de esa “inmadurez”, los granulocitos pueden llevar a cabo sus funciones inmunológicas en las infecciones graves(147).

Todo indica que la patogénesis del fallo multiorgánico por shock séptico es multifactorial, pero en lo que generalmente la evidencia científica coincide es en que los componentes del sistema inmune tienen una importancia crucial. Específicamente los neutrófilos y los monocitos ya que según las publicaciones de Muller AC, *et al.*(148), explican cómo la ausencia de activación en el shock séptico de estas células (falta de expresión de marcadores de superficie como HLA-DR, CD11b, ICAM-1, CD66b, CD63 y CD64) condiciona un peor pronóstico.

Lo que parece evidente, tras contrastar nuestros resultados del estudio EXPRESS con la literatura ya existente, es que el conteo de neutrófilo y monocitos circulantes es un factor protector en las fases precoces de la enfermedad. Los resultados obtenidos en la cohorte multicéntrica GRECIA permiten validar los resultados del estudio EXPRESS. No obstante, nuestro trabajo se centra en la identificación de asociaciones estadísticas entre conteos de estas células y desenlace del SS, quedando mucho por conocer la implicación de las mismas en la fisiopatología de esta grave enfermedad.

VI.4. ETIOLOGÍA

El foco de infección y su etiología son factores determinantes de la mortalidad en el SS. Así, las infecciones intraabdominales, las pulmonares y aquellas donde no se identifica el foco casual se asocian en nuestro estudio a peor pronóstico. Según los resultados descriptivos de nuestro estudio el 58,97% de los casos de shock séptico registrados se deben a infecciones abdominales principalmente.

El alto porcentaje de bacterias Gram negativas encontradas en nuestro trabajo contrasta con las tendencias actuales sobre el origen microbiológico de la sepsis. En la literatura más reciente se encuentra un incremento de la incidencia de infecciones por Gram positivos, llegando a alcanzar en algunas series el 52,1% de los casos(149). Sin embargo en la Unidad de Reanimación del HCUV predominan en frecuencia las bacterias Gram negativas, un hallazgo compatible con el elevado número de pacientes intervenidos de cirugía abdominal, como son los incluidos en nuestro estudio.

Por otra parte, hemos observado mayor mortalidad entre los pacientes con SS en los que se aisló alguna bacteria Gram negativa (39,62%). Aunque la tendencia actual es a considerar una disminución progresiva en la mortalidad en los infectados por estas bacterias, en nuestro entorno aún no podemos hablar ni de predominio de Gram positivos ni de su mayor mortalidad. Probablemente se necesiten estudios más amplios para constatar en nuestro medio los datos obtenidos en series internacionales.

Casi en un tercio de los casos de shock séptico no se conoce el microorganismo. Algunos autores especifican que sólo se obtiene un cultivo positivo en el 30% de estos pacientes (150). La literatura respalda la dificultad para asociar un microorganismo a determinados tipos de infección (151) (152). Curiosamente, una de las fortalezas de nuestro estudio es el elevado porcentaje de pacientes en los que se identificó algún cultivo positivo, el 81,5%.

En lo que respecta a la frecuencia y tipo de patógenos encontrados en pacientes con shock séptico, los resultados de nuestro estudio observacional sobre 195 pacientes quirúrgicos son similares a los aportados por la literatura consultada (**Tabla 32**), salvo en lo que a infecciones fúngicas se refiere, ya que en nuestra cohorte observamos una importante presencia de estos microorganismos (146). Algunos autores sugieren un aumento de la prevalencia de infecciones por Gram positivos en los pacientes sépticos (153), como ocurre en nuestro estudio y en los resultados de los cultivos de pacientes con shock séptico publicados por Annane D, et al. en Lancet (2005). Estos hallazgos están en discordancia con el último estudio europeo publicado en JAMA (2009) sobre la prevalencia de la infección en las UCIs (EPIC II), que indica una frecuencia por Gram negativos del 62,2% frente al 46,8% de Gram positivos. Respecto a la infección por hongos, en nuestro trabajo encontramos una menor frecuencia de cultivos fúngicos positivos que en el EPIC II, que refiere un 19% (154). Las discrepancias que podemos encontrar en la presencia de estos microorganismos en los pacientes sépticos, responden a diferentes implementaciones de las estrategias recomendadas (uso racional de los antibióticos y la prevención de la infección cruzada entre pacientes) por los distintos países (155).

Tanto el tipo de patógeno como el sitio de la infección son determinantes en la evolución del paciente con shock séptico.

Tabla 32: Principales patógenos en el shock séptico. Comparativa entre nuestros datos y la literatura revisada.

Frecuencia estimada por estudios epidemiológicos. <i>Lancet 2005</i>		Frecuencia observada en 195 pacientes. HCUV <i>Estudio actual 2008-2013</i>	
Gram-positivas	30-50%	Gram-positivas	41,61%
Gram-negativas	25-30%	Gram-negativas	42,23%
Hongos	1-3%	Hongos	14,9%

VI.5. LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

La sepsis es un importante problema de salud pública. La explosión de la sepsis que describieron los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades (CDC) en Estados Unidos entre los años 1979-2000 está estimulando iniciativas para promover el reconocimiento precoz de la enfermedad y un mejor tratamiento. Uno de los principales motivos es contener el ingente el coste que lleva consigo el mantenimiento de una Unidad de Cuidados Intensivos, así como el soporte económico del paciente que ha sobrevivido, ya que arrastra múltiples complicaciones cuyo coste se estima en más de 20.000 euros anuales(156). El margen de tiempo que existe desde que se diagnostica la enfermedad hasta que ésta representa una amenaza vital puede ser muy estrecho y la creación de protocolos de actuación y su adhesión a los mismos comienza a ser una exigencia en Estados Unidos por parte de los organismos encargados de evaluar la seguridad y calidad de la atención al paciente (*The National Quality Forum*).

En 2014 “The New England Journal of Medicine” en su artículo “*Regulatory Mandates for sepsis care – Reason for caution*”, alienta a resolver eternas cuestiones aún pendientes, como conocer la incidencia real de la sepsis o conocer de forma fiable el verdadero impacto de las campañas y políticas de prevención / diagnóstico precoz de sepsis antes de continuar publicando mandatos y protocolos de actuación (157). Esta línea se podría hacer extensible al campo de la predicción de la sepsis, ya que, hoy por hoy se desconoce cómo una infección que es normalmente superada por la mayoría de los individuos, en determinados pacientes tiene unas consecuencias catastróficas. Averiguar quienes presentan esta susceptibilidad es para nosotros una prioridad. La

mayoría de los recursos se dirigen hacia la búsqueda de mejores formas de diagnosticar y tratar la sepsis pero no tanto a la necesidad de predecir, ya que éste es un campo científicamente poco explorado donde nuestras líneas de investigación están demostrando ser muy fructíferas.

El concepto de análisis multivariante de las asociaciones entre datos clínico-epidemiológicos del paciente y los parámetros de laboratorio en el momento del diagnóstico del shock séptico es una metodología útil cuyo precedente se encuentra en los estudios de Slotman GJ, *et al.* de 1997 (158). Nosotros hemos sometido al contaje de las subpoblaciones leucocitarias a diferentes modelos de regresión de Cox multivariante, lo que nos ha permitido destacar la fortaleza de nuestra teoría respecto a la capacidad del leucograma como herramienta para conocer el pronóstico de mortalidad en los pacientes postquirúrgicos con shock séptico. Bien es cierto que estas aseveraciones son fruto del análisis matemático y de asociaciones estadísticas mediante modelos de regresión, necesitándose más estudios en este sentido para validar nuestras conclusiones. Además, en los modelos de regresión no hemos probado combinaciones de subpoblaciones leucocitarias (monocito y neutrófilo o basófilo y monocito, etc), sino que se ha analizado de forma individual los contajes de cada célula.

Así, tras analizar un número elevado de variables pudimos concluir que, independientemente de la edad, de si el paciente presenta fracaso renal agudo oligúrico, de su antecedente de neoplasia, de la puntuación APACHE II, del tipo de cirugía o de la urgencia de la misma, todo paciente postquirúrgico al que se le diagnostica shock séptico y en las primeras 24 horas tiene un leucograma aparentemente normal donde no se observa neutropenia ni neutrofilia, debería ser candidato a un análisis más exhaustivo del nivel de granulocitos presentes en sangre. Con un sencillo cálculo del número absoluto de neutrófilos, monocitos y basófilos a partir de su porcentaje y del número total de leucocitos expresados en el hemograma, obtenemos una cifra interpretable en términos de riesgo de mortalidad. Unos hallazgos, que sin embargo, no hemos observado con ciertos subgrupos de la serie blanca, como son los linfocitos y los eosinófilos. Una teoría que explicaría este fenómeno sería que los linfocitos, células de la inmunidad adaptativa, se expanden más tardíamente ya que se modulan por mecanismos inmunológicos de reconocimiento específico del patógeno, que necesitan tiempo para desarrollarse. Curiosamente, en nuestra cohorte de pacientes la media de linfocitos en el grupo que sobrevive al SS es de $1.100 \pm 0,8$ células/mm³ y en el grupo

que fallecen es de $1.000 \pm 0,6$ células/mm³. Si consideramos que por debajo de 1.500 células/mm³ hay linfopenia, deducimos que nuestros pacientes tienen una deplección moderada de estas células. En este aspecto, Pablo R, *et al.* están trabajando en una interesante línea de investigación sobre el papel predictor del linfocito en el shock séptico a partir de su recuento en sangre periférica (159). Este autor realiza una detallada revisión sobre las células de la inmunidad adaptativa y su papel en la sepsis, citando los resultados de nuestro grupo de investigación respecto a las células NK.

Nuestra aportación con este trabajo sería ayudar a identificar a los pacientes cuya cifra de neutrófilos (no siendo neutropenia), de monocitos (no siendo monocitosis) o de basófilos (no siendo basofilia), se encuentre a un nivel deficitario para dar una adecuada respuesta inmunológica durante el SS. No obstante, otra de las limitaciones del estudio es el hecho de que los neutrófilos al tener una vida media corta en la circulación, hace difícil la evaluación longitudinal de su comportamiento. Con una alta probabilidad, el escenario de la sepsis cambia por completo para estas células una vez que se introduce en el paciente todo el arsenal terapéutico propio de las Unidades de Cuidados Intensivos. Sería pertinente realizar el recuento de las subpoblaciones leucocitarias, no solamente en el momento del diagnóstico del SS, sino también durante los siguientes días al debut de la infección. De esta forma tendríamos una perspectiva realista de cómo evoluciona el número absoluto de leucocitos en el contexto del SS.

Uno de los grandes retos del equipo investigador que lidera este trabajo y el motivo principal para analizar en profundidad el sistema inmune en las fases más precoces de la sepsis, es la intención de monitorizar la respuesta inmune para descubrir al paciente predispuesto a sufrir sepsis, un planteamiento que está comenzando a tener gran relevancia actualmente (160). Un ejemplo son los estudios de Illerhaus G, *et al.* (161) o Hübel K, *et al.* (162) quienes profundizan en la necesidad de prevenir las infecciones graves seleccionando subgrupos de pacientes en función de su nivel de leucocitos.

Los criterios clínicos y analíticos que definen la sepsis fracasan a la hora de diferenciar de forma individual la respuesta del huésped a la infección y la compleja interrelación entre los sistemas neural, inmune, hormonal, hemostático, circulatorio metabólico y bioenergético. Aunque la modulación de la respuesta temprana a la

infección para proteger la función orgánica es un concepto bien conocido, no aborda las interacciones multisistémicas características de los procesos sépticos (163).

Hasta ahora existen dificultades importantes para caracterizar de forma individualizada la respuesta del huésped frente a la infección, lo cual implica administrar tratamientos similares a pacientes que aun sufriendo una misma enfermedad como es la sepsis presentan condiciones fisiológicas e inmunológicas diferentes (164). El desarrollo de terapias para esta enfermedad se ha ralentizado ante los malos resultados de la esperanzadora proteína C activada, que fue retirada del mercado tras la evaluación de los resultados del ensayo clínico PROWESS-SHOCK (143), dejando abiertas múltiples incógnitas sobre cómo atacar una enfermedad donde la heterogeneidad de los pacientes, su diferente predisposición a la infección, el tipo de patógeno y el sitio de la infección dificultan la generalización de los tratamientos (166). En definitiva, la tendencia actual, teniendo en cuenta la complejidad de la sepsis, es hacia el tratamiento individualizado en esta enfermedad, como apoyan múltiples estudios recientes (167) (168) (169).

La diversificación de las líneas de investigación en la sepsis en busca de nuevos territorios para explorar no es sino el resultado de un desconocimiento aún muy extenso de las claves de esta enfermedad. Resolver estas incógnitas obedece a un objetivo prioritario: anticiparse a las consecuencias catastróficas. Para ello, es fundamental aclarar el papel de ciertos mecanismos fisiopatológicos que nos permitan entender mejor el *estatus inmunológico* del huésped en las fases iniciales de la enfermedad.

Cabe pensar por tanto en tres posibilidades evolutivas de la sepsis según la respuesta del huésped a la infección: en primer lugar, aquellos pacientes que tienen una respuesta inmune “adecuada” y son capaces de controlar la infección y curarse; en segundo lugar, aquellos que desarrollan una respuesta inmune “inadecuada” y son incapaces de controlar la infección con el consecuente shock séptico y posterior fallecimiento; y en tercer lugar, aquellos que partiendo de una situación de fallo o depresión inmunológica secundariamente se infectan. Parece lógico pensar que cada tipo de paciente va a necesitar una estrategia terapéutica diferente y adaptada a su condición inmunológica.

A pesar de estar inmersos en una era de tecnología somos incapaces de controlar las cifras de mortalidad e incidencia de la sepsis. Esto nos obliga a reflexionar sobre los paradigmas de esta enfermedad, que quizás tienen que cambiar para poder conseguir nuevos avances.

A la vista de los resultados obtenidos y con el propósito de mejorar la precisión en el pronóstico de mortalidad, se pueden proponer distintas actuaciones derivadas de conocer el recuento de las subpoblaciones de leucocitos: como incluir el cálculo del número absoluto de neutrófilos, monocitos y basófilos en el protocolo de actuación inicial ante un paciente con shock séptico, intensificar la vigilancia de las variables fisiológicas que informan de la evolución de la enfermedad para identificar lo antes posible al paciente que pueda beneficiarse de terapias tempranas más agresivas (fundamentalmente antibioterapia), permitir una rápida intervención terapéutica en aquellos pacientes con peor pronóstico e incluso, incluir esta herramienta como sistema de clasificación de pacientes en los ensayos clínicos.

En conclusión, nuestros resultados confieren un renovado protagonismo clínico al hemograma en el shock séptico, como demuestran las asociaciones estadísticas encontradas entre el contaje temprano de neutrófilos, monocitos o basófilos y el riesgo de mortalidad precoz en esta grave patología.

VII. CONCLUSIONES

1. El número absoluto de neutrófilos circulantes en sangre inferior o igual a 7.226,5 células/mm³ en las primeras 24 horas desde el momento del diagnóstico del shock séptico se asocia con mayor riesgo de mortalidad en los primeros 28 días.
2. El número absoluto de monocitos circulantes en sangre inferior o igual a 295,5 células/mm³ en las primeras 24 horas desde el momento del diagnóstico del shock séptico se asocia con mayor riesgo de mortalidad en los primeros 28 días.
3. El número absoluto de basófilos circulantes en sangre por encima de 125,5 células/mm³ en las primeras 24 horas desde el momento del diagnóstico del shock séptico se asocia con mayor riesgo de mortalidad en los primeros 28 días.
4. El número absoluto de linfocitos y eosinófilos medido en las primeras 24 horas desde el momento del diagnóstico del shock séptico no presentó una asociación significativa con el pronóstico de mortalidad.
5. Los pacientes quirúrgicos con criterios de shock séptico ingresados en la Unidad de Reanimación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid presentan unas características clínico-epidemiológicas similares a las de otros hospitales nacionales e internacionales: edad avanzada, sexo masculino, antecedentes personales de hipertensión arterial, cardiopatía, diabetes, tratamiento con corticoides, insuficiencia renal crónica, EPOC, obesidad, neoplasia, hábito tabáquico y/o hábito enólico.
6. En la población estudiada, los factores de riesgo que se asocian a un incremento en la mortalidad temprana son: puntuación APACHE II al ingreso, antecedente de cirugía general, intervención quirúrgica urgente, presentar neoplasia concomitante y desarrollar fracaso renal agudo oligúrico al ingreso.
7. Nuestros resultados apoyan el importante papel del neutrófilo, monocito y basófilo en el pronóstico de mortalidad de los pacientes con shock séptico. Una analítica sencilla como es el hemograma puede aportar, por tanto, una información muy valiosa hasta ahora no tenida en cuenta.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mackenzie I, Lever A. Management of sepsis. *BMJ*. 3 de noviembre de 2007;335(7626):929-32.
2. Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther*. junio de 2012;10(6):701-6.
3. Elias ACGP, Matsuo T, Grion CMC, Cardoso LTQ, Verri PH. Incidence and risk factors for sepsis in surgical patients: a cohort study. *J Crit Care*. abril de 2012;27(2):159-66.
4. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 17 de abril de 2003;348(16):1546-54.
5. 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*. julio de 2001;29(7):1303-10.
6. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. febrero de 2006;34(2):344-53.
7. Reifel Saltzberg JM. Fever and signs of shock: the essential dangerous fever. *Emerg Med Clin North Am*. noviembre de 2013;31(4):907-26.
8. Harrison DA, Welch CA, Eddleston JM. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care Lond Engl*. 2006;10(2):R42.
9. Davis A, Green C, Hutton J. Severe sepsis: a European estimate of the burden of disease in ICU. *Intensive Care Med*. 2001;27(Supl 2):S284.
10. New hope for sepsis. *Lancet*. 21 de abril de 2012;379(9825):1462.
11. Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time. *Crit Care Med*. diciembre de 1998;26(12):2078-86.
12. Vallés J, León C, Alvarez-Lerma F. Nosocomial bacteremia in critically ill patients: a multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. Spanish Collaborative Group for Infections in Intensive Care Units of Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMIUC). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. marzo de 1997;24(3):387-95.
13. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Peñuelas O, Lorente JA, Gordo F, et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med*. mayo de 2007;35(5):1284-9.
14. Torgersen C, Moser P, Luckner G, Mayr V, Jochberger S, Hasibeder WR, et al. Macroscopic postmortem findings in 235 surgical intensive care patients with sepsis. *Anesth Analg*. junio de 2009;108(6):1841-7.

15. Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med.* 2000;26 Suppl 1:S64-74.
16. Vallés J, León C, Alvarez-Lerma F. Nosocomial bacteremia in critically ill patients: a multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. Spanish Collaborative Group for Infections in Intensive Care Units of Sociedad Espanola de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMIUC). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* marzo de 1997;24(3):387-95.
17. Iñigo J, Sendra JM, Díaz R, Bouza C, Sarría-Santamera A. [Epidemiology and costs of severe sepsis in Madrid. A hospital discharge study]. *Med Intensiva Soc Esp Med Intensiva Unidades Coronarias.* julio de 2006;30(5):197-203.
18. Angus DC. The lingering consequences of sepsis: a hidden public health disaster? *JAMA J Am Med Assoc.* 27 de octubre de 2010;304(16):1833-4.
19. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA J Am Med Assoc.* 27 de octubre de 2010;304(16):1787-94.
20. Hall MJ, Williams SN, DeFrances CJ, Golosinskiy A. Inpatient care for septicemia or sepsis: a challenge for patients and hospitals. *NCHS Data Brief.* junio de 2011;(62):1-8.
21. National Vital Statistics Reports, Volume 61, Number 6, 10/10/2012 - *nvsvr61_06.pdf* [Internet]. [citado 8 de febrero de 2014]. Recuperado a partir de: http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr61/nvsr61_06.pdf
22. Heyland DK, Hopman W, Coe H, Tranmer J, McColl MA. Long-term health-related quality of life in survivors of sepsis. Short Form 36: a valid and reliable measure of health-related quality of life. *Crit Care Med.* noviembre de 2000;28(11):3599-605.
23. Perl TM, Dvorak L, Hwang T, Wenzel RP. Long-term survival and function after suspected gram-negative sepsis. *JAMA J Am Med Assoc.* 26 de julio de 1995;274(4):338-45.
24. Piot P, Coll Seck AM. International response to the HIV/AIDS epidemic: planning for success. *Bull World Health Organ.* 2001;79(12):1106-12.
25. Baum M, Buchanan M, Baselga J, Cataliotti L, Jassem J, Piccart M. The future of breast cancer research in danger. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. noviembre de 2002;38(17):2210-3.
26. Geroulanos S, Douka ET. Historical perspective of the word «sepsis». *Intensive Care Med.* diciembre de 2006;32(12):2077.
27. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and septic shock: a history. *Crit Care Clin.* enero de 2009;25(1):83-101, viii.
28. De Costa CM. «The contagiousness of childbed fever»: a short history of puerperal sepsis and its treatment. *Med J Aust.* 2 de diciembre de 2002;177(11-12):668-71.

29. Baron RM, Baron MJ, Perrella MA. Pathobiology of sepsis: are we still asking the same questions? *Am J Respir Cell Mol Biol.* febrero de 2006;34(2):129-34.
30. Sir Alexander Fleming - Biographical [Internet]. [citado 22 de agosto de 2014]. Recuperado a partir de: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1945/fleming-bio.html
31. Dinarello CA. Historical insights into cytokines. *Eur J Immunol.* noviembre de 2007;37 Suppl 1:S34-45.
32. Menkin V. CHEMICAL BASIS OF FEVER. *Science.* 13 de octubre de 1944;100(2598):337-8.
33. Namas R, Zamora R, Namas R, An G, Doyle J, Dick TE, et al. Sepsis: Something Old, Something New, and a Systems View. *J Crit Care.* junio de 2012;27(3):314.e1-314.e11.
34. Strieter RM, Lynch JP, Basha MA, Standiford TJ, Kasahara K, Kunkel SL. Host responses in mediating sepsis and adult respiratory distress syndrome. *Semin Respir Infect.* septiembre de 1990;5(3):233-47.
35. Kitano H. Systems biology: a brief overview. *Science.* 1 de marzo de 2002;295(5560):1662-4.
36. Cohen MJ, Grossman AD, Morabito D, Knudson MM, Butte AJ, Manley GT. Identification of complex metabolic states in critically injured patients using bioinformatic cluster analysis. *Crit Care Lond Engl.* 2010;14(1):R10.
37. Tjardes T, Neugebauer E. Sepsis research in the next millennium: concentrate on the software rather than the hardware. *Shock Augusta Ga.* enero de 2002;17(1):1-8.
38. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* junio de 1992;101(6):1644-55.
39. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* abril de 2003;29(4):530-8.
40. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* marzo de 2004;32(3):858-73.
41. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* abril de 2004;30(4):536-55.
42. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based

- performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med.* febrero de 2010;38(2):367-74.
43. 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.* febrero de 2013;39(2):165-228.
44. Guidelines-Spanish.pdf [Internet]. [citado 28 de enero de 2014]. Recuperado a partir de: <http://www.survivingsepsis.org/SiteCollectionDocuments/Guidelines-Spanish.pdf>
45. Sagy M, Al-Qaqaa Y, Kim P. Definitions and Pathophysiology of Sepsis. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* noviembre de 2013;43(10):260-3.
46. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* octubre de 1985;13(10):818-29.
47. Dhainaut JF, Marin N. Encyclopédie médico-chirurgicale. Anesthésie-Réanimation. France: Elsevier París-France; 1998.
48. Esteban E, Ferrer R, Alsina L, Artigas A. Immunomodulation in Sepsis: The Role of Endotoxin Removal by Polymyxin B-Immobilized Cartridge. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2013 [citado 18 de enero de 2014];2013. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3819752/>
49. Zhou F, Peng Z, Murugan R, Kellum JA. Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med.* septiembre de 2013;41(9):2209-20.
50. Glauser MP, Zanetti G, Baumgartner JD, Cohen J. Septic shock: pathogenesis. *Lancet.* 21 de septiembre de 1991;338(8769):732-6.
51. Glauser MP. Pathophysiologic basis of sepsis: considerations for future strategies of intervention. *Crit Care Med.* septiembre de 2000;28(9 Suppl):S4-8.
52. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med.* 15 de septiembre de 1991;115(6):457-69.
53. Bhatia M, Mochhala S. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome. *J Pathol.* febrero de 2004;202(2):145-56.
54. Boomer JS, To K, Chang KC, Takasu O, Osborne DF, Walton AH, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA J Am Med Assoc.* 21 de diciembre de 2011;306(23):2594-605.
55. Almansa R, Wain J, Tamayo E, Andaluz-Ojeda D, Martin-Loeches I, Ramirez P, et al. Immunological monitoring to prevent and treat sepsis. *Crit Care Lond Engl.* 25 de enero de 2013;17(1):109.
56. Xiao W, Mindrinos MN, Seok J, Cuschieri J, Cuenca AG, Gao H, et al. A genomic storm in critically injured humans. *J Exp Med.* 19 de diciembre de 2011;208(13):2581-90.

57. Opal SM. Immunologic alterations and the pathogenesis of organ failure in the ICU. *Semin Respir Crit Care Med.* octubre de 2011;32(5):569-80.
58. Marshall JC, Charbonney E, Gonzalez PD. The immune system in critical illness. *Clin Chest Med.* diciembre de 2008;29(4):605-16, vii.
59. Abbas A.K., Lichtamn A.H., Pober J.S. *Inmunología celular y molecular.* 7ª ed. Madrid: Elsevier España, S.A.; 2012. 560 p.
60. Charles A. Janeway, Travers P., Walport M., Schlmochik Mark J. *El sistema inmunitario en condiciones de salud y enfermedad.* 2ª ed. Barcelona: Masson S.A.; 2003. 731 p.
61. Cinel I, Dellinger RP. Advances in pathogenesis and management of sepsis. *Curr Opin Infect Dis.* agosto de 2007;20(4):345-52.
62. Cinel I, Opal SM. Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. *Crit Care Med.* enero de 2009;37(1):291-304.
63. King EG, Bauzá GJ, Mella JR, Remick DG. Pathophysiologic mechanisms in septic shock. *Lab Investig J Tech Methods Pathol.* 23 de septiembre de 2013;
64. Allantaz-Frager F, Turrel-Davin F, Venet F, Monnin C, De Saint Jean A, Barbalat V, et al. Identification of biomarkers of response to IFN γ during endotoxin tolerance: application to septic shock. *PloS One.* 2013;8(7):e68218.
65. Pierrakos C, Vincent J-L. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care Lond Engl.* 2010;14(1):R15.
66. Bates DW, Sands K, Miller E, Lanken PN, Hibberd PL, Graman PS, et al. Predicting bacteremia in patients with sepsis syndrome. Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. *J Infect Dis.* diciembre de 1997;176(6):1538-51.
67. Marshall JC, Vincent J-L, Fink MP, Cook DJ, Rubenfeld G, Foster D, et al. Measures, markers, and mediators: toward a staging system for clinical sepsis. A report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25-26, 2000. *Crit Care Med.* mayo de 2003;31(5):1560-7.
68. Torradabella de Reynoso P., León Gil C. *Medicina crítica práctica.* Barcelona: Edikamed; 2005. 174 p.
69. Tang BMP, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* marzo de 2007;7(3):210-7.
70. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* mayo de 2013;13(5):426-35.

71. Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, Hartog CS. New Approaches to Sepsis: Molecular Diagnostics and Biomarkers. *Clin Microbiol Rev.* octubre de 2012;25(4):609-34.
72. Henriquez-Camacho C, Losa J. Biomarkers for sepsis. *BioMed Res Int.* 2014;2014:547818.
73. Pérez DV, Jordan I, Esteban E, García-Soler P, Murga V, Bonil V, et al. Prognostic factors in pediatric sepsis study, from the spanish society of pediatric intensive care. *Pediatr Infect Dis J.* febrero de 2014;33(2):152-7.
74. Pearse RM, Harrison DA, James P, Watson D, Hinds C, Rhodes A, et al. Identification and characterisation of the high-risk surgical population in the United Kingdom. *Crit Care Lond Engl.* 2006;10(3):R81.
75. Azkárate I, Sebastián R, Cabarcos E, Choperena G, Pascal M, Salas E. [A prospective, observational severe sepsis/septic shock registry in a tertiary hospital in the province of Guipuzcoa (Spain)]. *Med Intensiva Soc Esp Med Intensiva Unidades Coronarias.* mayo de 2012;36(4):250-6.
76. Rodriguez-Fernandez A, Andaluz-Ojeda D, Almansa R, Justel M, Eiros JM, Ortiz de Lejarazu R. Eosinophil as a protective cell in *S. aureus* ventilator-associated pneumonia. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:152943.
77. Davis BH, Bigelow NC. Comparison of neutrophil CD64 expression, manual myeloid immaturity counts, and automated hematology analyzer flags as indicators of infection or sepsis. *Lab Hematol Off Publ Int Soc Lab Hematol.* 2005;11(2):137-47.
78. Bogar L, Molnar Z, Kenyeres P, Tarsoly P. Sedimentation characteristics of leucocytes can predict bacteraemia in critical care patients. *J Clin Pathol.* mayo de 2006;59(5):523-5.
79. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* abril de 2003;29(4):530-8.
80. Müller B, Harbarth S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Leuppi J, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis.* 2007;7:10.
81. Gil H, Magy N, Mauny F, Dupond J-L. [Value of eosinopenia in inflammatory disorders: an «old» marker revisited]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne.* julio de 2003;24(7):431-5.
82. Terradas R, Grau S, Blanch J, Riu M, Saballs P, Castells X, et al. Eosinophil Count and Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio as Prognostic Markers in Patients with Bacteremia: A Retrospective Cohort Study. *PLoS ONE [Internet].* 9 de agosto de 2012 [citado 30 de enero de 2014];7(8). Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3415420/>

83. Merino CA, Martínez FT, Cardemil F, Rodríguez JR. Absolute eosinophils count as a marker of mortality in patients with severe sepsis and septic shock in an intensive care unit. *J Crit Care*. agosto de 2012;27(4):394-9.
84. Harrison TR, Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, et al. *Principios de Medicina Interna*. 14^a ed. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España; 1998. 3111 p.
85. Arnaiz-Villena A, Regueiro JR, López Larrea C. *Inmunología*. Madrid: Editorial Complutense; 1995. 305 p.
86. Arnaiz-Villena A, Pérez Blas M, Subiza Garrido-Lestache J, Paz Artal E. *Inmunopatología*. Madrid: Editorial Síntesis, SA; 1997. 511 p.
87. Mayadas TN, Cullere X, Lowell CA. The multifaceted functions of neutrophils. *Annu Rev Pathol*. 2014;9:181-218.
88. Picard KM, O'Donoghue SC, Young-Kershaw DA, Russell KJ. Development and implementation of a multidisciplinary sepsis protocol. *Crit Care Nurse*. junio de 2006;26(3):43-54.
89. Slotman GJ. Prospectively validated predictions of shock and organ failure in individual septic surgical patients: the Systemic Mediator Associated Response Test. *Crit Care Lond Engl*. 2000;4(5):319-26.
90. Streat SJ, Plank LD, Hill GL. Overview of modern management of patients with critical injury and severe sepsis. *World J Surg*. junio de 2000;24(6):655-63.
91. Offner PJ, Moore EE, Biffl WL. Male gender is a risk factor for major infections after surgery. *Arch Surg Chic Ill 1960*. septiembre de 1999;134(9):935-8; discussion 938-40.
92. Oberholzer A, Keel M, Zellweger R, Steckholzer U, Trentz O, Ertel W. Incidence of septic complications and multiple organ failure in severely injured patients is sex specific. *J Trauma*. mayo de 2000;48(5):932-7.
93. Wichmann MW, Inthorn D, Andress HJ, Schildberg FW. Incidence and mortality of severe sepsis in surgical intensive care patients: the influence of patient gender on disease process and outcome. *Intensive Care Med*. febrero de 2000;26(2):167-72.
94. Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, Schulman AM, Pruett TL, Sawyer RG. Surgical infection and the aging population. *Am Surg*. septiembre de 2001;67(9):827-32; discussion 832-3.
95. Fariñas-Alvarez C, Fariñas MC, Fernández-Mazarrasa C, Llorca J, Casanova D, Delgado-Rodríguez M. Analysis of risk factors for nosocomial sepsis in surgical patients. *Br J Surg*. agosto de 2000;87(8):1076-81.
96. Wilson SE, Faulkner K. Impact an anatomical site on bacteriological and clinical outcome in the management of intra-abdominal infections. *Am Surg*. mayo de 1998;64(5):402-7.

97. Bohnen JM, Schouten BD. Predicting the need for reoperation for abdominal infection. *New Horiz Baltim Md.* mayo de 1998;6(2 Suppl):S89-96.
98. Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med.* julio de 2001;29(7 Suppl):S109-16.
99. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest.* febrero de 1999;115(2):462-74.
100. 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 J Am Med Assoc.* 27 de septiembre de 1995;274(12):968-74.
101. Parmar MKB, Machin D. *Survival analysis. A practical approach.* New York: John Wiley and Sons; 1995.
102. Esper AM, Moss M, Martin GS. The effect of diabetes mellitus on organ dysfunction with sepsis: an epidemiological study. *Crit Care Lond Engl.* 2009;13(1):R18.
103. Moss M, Parsons PE, Steinberg KP, Hudson LD, Guidot DM, Burnham EL, et al. Chronic alcohol abuse is associated with an increased incidence of acute respiratory distress syndrome and severity of multiple organ dysfunction in patients with septic shock. *Crit Care Med.* marzo de 2003;31(3):869-77.
104. Bain BJ, Lewis SM, Bates I. *Basic haematological techniques.* 5th edition. Philadelphia, PA, USA: Churchill Livingstone; 2006. 532 p.
105. WHO | International Classification of Diseases (ICD) [Internet]. WHO. [citado 26 de julio de 2014]. Recuperado a partir de: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>
106. Van Staa TP, Boulton F, Cooper C, Hagenbeek A, Inskip H, Leufkens HGM. Neutropenia and agranulocytosis in England and Wales: incidence and risk factors. *Am J Hematol.* abril de 2003;72(4):248-54.
107. Klastersky J. Empirical treatment of sepsis in neutropenic patients. *Hosp Med Lond Engl* 1998. febrero de 2001;62(2):101-3.
108. Kuijpers TW, Weening RS, Roos D. Clinical and laboratory work-up of patients with neutrophil shortage or dysfunction. *J Immunol Methods.* 17 de diciembre de 1999;232(1-2):211-29.
109. Lim E-M, Cembrowski G, Cembrowski M, Clarke G. Race-specific WBC and neutrophil count reference intervals. *Int J Lab Hematol.* diciembre de 2010;32(6 Pt 2):590-7.
110. Dale DC, Liles WC, Llewellyn C, Rodger E, Price TH. Neutrophil transfusions: kinetics and functions of neutrophils mobilized with granulocyte-colony-stimulating factor and dexamethasone. *Transfusion (Paris).* agosto de 1998;38(8):713-21.

111. Renner P, Milazzo S, Liu JP, Zwahlen M, Birkmann J, Horneber M. Primary prophylactic colony-stimulating factors for the prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia in breast cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD007913.
112. Hartmann P, Lammertink J, Mansmann G, Hübel K, Salzberger B, Stützer H, et al. A randomized, placebo-controlled study of the use of filgrastim in non neutropenic patients with nosocomial pneumonia. *Eur J Med Res.* 28 de enero de 2005;10(1):29-35.
113. Wunderink R, Leeper K, Schein R, Nelson S, DeBoisblanc B, Fotheringham N, et al. Filgrastim in patients with pneumonia and severe sepsis or septic shock. *Chest.* febrero de 2001;119(2):523-9.
114. Bo L, Wang F, Zhu J, Li J, Deng X. Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) and granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) for sepsis: a meta-analysis. *Crit Care Lond Engl.* 2011;15(1):R58.
115. Alejandria MM, Lansang MAD, Dans LF, Mantaring JB. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;9:CD001090.
116. Almansa R, Wain J, Tamayo E, Andaluz-Ojeda D, Martin-Loeches I, Ramirez P, et al. Immunological monitoring to prevent and treat sepsis. *Crit Care Lond Engl.* 2013;17(1):109.
117. Bermejo-Martín JF, Rodríguez-Fernández A, Herrán-Monge R, Andaluz-Ojeda D, Muriel-Bombín A, Merino P, et al. Immunoglobulins IgG1, IgM and IgA: a synergistic team influencing survival in sepsis. *J Intern Med.* 11 de mayo de 2014;
118. Funk DJ, Kumar A. Antimicrobial therapy for life-threatening infections: speed is life. *Crit Care Clin.* enero de 2011;27(1):53-76.
119. Cerra FB, Negro F, Abrams J. APACHE II score does not predict multiple organ failure or mortality in postoperative surgical patients. *Arch Surg Chic Ill 1960.* abril de 1990;125(4):519-22.
120. Cho S-Y, Choi J-H. Biomarkers of sepsis. *Infect Chemother.* marzo de 2014;46(1):1-12.
121. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on «sepsis-related problems» of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med.* noviembre de 1998;26(11):1793-800.
122. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA J Am Med Assoc.* 22 de diciembre de 1993;270(24):2957-63.

123. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG, et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest*. diciembre de 1991;100(6):1619-36.
124. Wagner DP, Knaus WA, Harrell FE, Zimmerman JE, Watts C. Daily prognostic estimates for critically ill adults in intensive care units: results from a prospective, multicenter, inception cohort analysis. *Crit Care Med*. septiembre de 1994;22(9):1359-72.
125. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Ruiz Ruiz A, Lopez-Hoyos M, Santibañez M. Hospital mortality prognostication in sepsis using the new biomarkers suPAR and proADM in a single determination on ICU admission. *Intensive Care Med*. noviembre de 2013;39(11):1945-52.
126. Tamayo E, Fernández A, Almansa R, Carrasco E, Goncalves L, Heredia M, et al. Beneficial role of endogenous immunoglobulin subclasses and isotypes in septic shock. *J Crit Care*. diciembre de 2012;27(6):616-22.
127. Kovach MA, Standiford TJ. The function of neutrophils in sepsis. *Curr Opin Infect Dis*. junio de 2012;25(3):321-7.
128. Brown KA, Brain SD, Pearson JD, Edgeworth JD, Lewis SM, Treacher DF. Neutrophils in development of multiple organ failure in sepsis. *Lancet*. 8 de julio de 2006;368(9530):157-69.
129. Ermert D, Zychlinsky A, Urban C. Fungal and bacterial killing by neutrophils. *Methods Mol Biol Clifton NJ*. 2009;470:293-312.
130. Borregaard N. Neutrophils, from marrow to microbes. *Immunity*. 24 de noviembre de 2010;33(5):657-70.
131. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 5 de marzo de 2004;303(5663):1532-5.
132. Urban CF, Ermert D, Schmid M, Abu-Abed U, Goosmann C, Nacker W, et al. Neutrophil extracellular traps contain calprotectin, a cytosolic protein complex involved in host defense against *Candida albicans*. *PLoS Pathog*. octubre de 2009;5(10):e1000639.
133. Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, Nourshargh S. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nat Rev Immunol*. septiembre de 2007;7(9):678-89.
134. Norman MU, Lister KJ, Yang YH, Issekutz A, Hickey MJ. TNF regulates leukocyte-endothelial cell interactions and microvascular dysfunction during immune complex-mediated inflammation. *Br J Pharmacol*. enero de 2005;144(2):265-74.
135. Jancar S, Sánchez Crespo M. Immune complex-mediated tissue injury: a multistep paradigm. *Trends Immunol*. enero de 2005;26(1):48-55.

136. Schmidt RE, Gessner JE. Fc receptors and their interaction with complement in autoimmunity. *Immunol Lett.* 15 de agosto de 2005;100(1):56-67.
137. Gardiner EE, Andrews RK. Neutrophil extracellular traps (NETs) and infection-related vascular dysfunction. *Blood Rev.* noviembre de 2012;26(6):255-9.
138. Fox ED, Heffernan DS, Cioffi WG, Reichner JS. Neutrophils from critically ill septic patients mediate profound loss of endothelial barrier integrity. *Crit Care Lond Engl.* 7 de octubre de 2013;17(5):R226.
139. Brown KA, Treacher DF. Neutrophils as potential therapeutic targets in sepsis. *Discov Med.* junio de 2006;6(33):118-22.
140. Thijs A, Thijs LG. Pathogenesis of renal failure in sepsis. *Kidney Int Suppl.* mayo de 1998;66:S34-7.
141. Nuytinck HK, Offermans XJ, Kubat K, Goris JA. Whole-body inflammation in trauma patients. An autopsy study. *Arch Surg Chic Ill 1960.* diciembre de 1988;123(12):1519-24.
142. Brealey D, Singer M. Multi-organ dysfunction in the critically ill: effects on different organs. *J R Coll Physicians Lond.* octubre de 2000;34(5):428-31.
143. Lewis SM, Khan N, Beale R, Treacher DF, Brown KA. Depletion of blood neutrophils from patients with sepsis: treatment for the future? *Int Immunopharmacol.* 18 de octubre de 2013;
144. Weinblatt ME, Kavanaugh A, Burgos-Vargas R, Dikranian AH, Medrano-Ramirez G, Morales-Torres JL, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a Syk kinase inhibitor: a twelve-week, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* noviembre de 2008;58(11):3309-18.
145. Kovach MA, Standiford TJ. The function of neutrophils in sepsis. *Curr Opin Infect Dis.* junio de 2012;25(3):321-7.
146. Annane D, Bellissant E, Cavaillon J-M. Septic shock. *Lancet.* 1 de enero de 2005;365(9453):63-78.
147. Drifte G, Dunn-Siegrist I, Tissières P, Pugin J. Innate immune functions of immature neutrophils in patients with sepsis and severe systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med.* marzo de 2013;41(3):820-32.
148. Muller Kobold AC, Tulleken JE, Zijlstra JG, Sluiter W, Hermans J, Kallenberg CG, et al. Leukocyte activation in sepsis; correlations with disease state and mortality. *Intensive Care Med.* julio de 2000;26(7):883-92.
149. 484-498C07-12347.ANE ORIGINAL BREVE - 6.pdf [Internet]. [citado 24 de agosto de 2014]. Recuperado a partir de: https://www.sedar.es/vieja/restringido/2007/n8_2007/6.pdf
150. Avolio M, Diamante P, Modolo ML, De Rosa R, Stano P, Camporese A. Direct molecular detection of pathogens in blood as specific rule-in diagnostic biomarker

- in patients with presumed sepsis: our experience on a heterogeneous cohort of patients with signs of infective systemic inflammatory response syndrome. *Shock* Augusta Ga. agosto de 2014;42(2):86-92.
151. Sood M, Mandelzweig K, Rigatto C, Tangri N, Komenda P, Martinka G, et al. Non-pulmonary infections but not specific pathogens are associated with increased risk of AKI in septic shock. *Intensive Care Med.* agosto de 2014;40(8):1080-8.
152. Zhang Q, Raof M, Chen Y, Sumi Y, Sursal T, Junger W, et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature.* 4 de marzo de 2010;464(7285):104-7.
153. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* febrero de 2006;34(2):344-53.
154. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2 de diciembre de 2009;302(21):2323-9.
155. Carlet J, Ben Ali A, Chalfine A. Epidemiology and control of antibiotic resistance in the intensive care unit. *Curr Opin Infect Dis.* agosto de 2004;17(4):309-16.
156. Lee H, Doig CJ, Ghali WA, Donaldson C, Johnson D, Manns B. Detailed cost analysis of care for survivors of severe sepsis. *Crit Care Med.* abril de 2004;32(4):981-5.
157. Rhee C, Gohil S, Klompas M. Regulatory Mandates for Sepsis Care — Reasons for Caution. *N Engl J Med.* 2014;370(18):1673-6.
158. Slotman GJ, Quinn JV. Multivariate regression modeling for the prediction of inflammation, systemic pressure, and end-organ function in severe sepsis. *Shock* Augusta Ga. septiembre de 1997;8(3):225-31.
159. De Pablo R, Monserrat J, Prieto A, Alvarez-Mon M. Role of circulating lymphocytes in patients with sepsis. *BioMed Res Int.* 2014;2014:671087.
160. Venet F, Lukaszewicz A-C, Payen D, Hotchkiss R, Monneret G. Monitoring the immune response in sepsis: a rational approach to administration of immunoadjuvant therapies. *Curr Opin Immunol.* agosto de 2013;25(4):477-83.
161. Illerhaus G, Wirth K, Dwenger A, Waller CF, Garbe A, Brass V, et al. Treatment and prophylaxis of severe infections in neutropenic patients by granulocyte transfusions. *Ann Hematol.* mayo de 2002;81(5):273-81.
162. Hübel K, Dale DC, Engert A, Liles WC. Current status of granulocyte (neutrophil) transfusion therapy for infectious diseases. *J Infect Dis.* 15 de enero de 2001;183(2):321-8.
163. Nasraway SA. Sepsis research: we must change course. *Crit Care Med.* febrero de 1999;27(2):427-30.

164. Dyson A, Singer M. Animal models of sepsis: why does preclinical efficacy fail to translate to the clinical setting? *Crit Care Med.* enero de 2009;37(1 Suppl):S30-7.
165. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut J-F, Douglas IS, Finfer S, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med.* 31 de mayo de 2012;366(22):2055-64.
166. Lvovschi V, Arnaud L, Parizot C, Freund Y, Juillien G, Ghillani-Dalbin P, et al. Cytokine profiles in sepsis have limited relevance for stratifying patients in the emergency department: a prospective observational study. *PloS One.* 2011;6(12):e28870.
167. Russell JA, Walley KR. Update in sepsis 2012. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de junio de 2013;187(12):1303-7.
168. Janols H, Wullt M, Bergenfelz C, Björnsson S, Lickei H, Janciauskiene S, et al. Heterogeneity among septic shock patients in a set of immunoregulatory markers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* marzo de 2014;33(3):313-24.
169. Ribas A, Wolchok JD. Combining cancer immunotherapy and targeted therapy. *Curr Opin Immunol.* abril de 2013;25(2):291-6.

IX. RENDIMIENTO CIENTÍFICO

IX. Publicación en CriticalCare (Febrero 2014)

En el mes de Enero de 2014 fue aceptado el artículo “*Circulating neutrophil counts and mortality in septic shock*” en la revista *Critical Care*. Publicándose en Febrero de 2014. El factor de impacto de esta revista es de un **5.10**. El número de descargas superó la cifra de 2.000 en los primeros 30 días posteriores a su publicación, catalogándose como **Highlyaccessed**

NCBI Resources How To

PubMed.gov PubMed Advanced

US National Library of Medicine National Institutes of Health

Display Settings: Abstract Send to:

Crit Care. 2014 Feb 14;18(1):407. [Epub ahead of print]

Circulating neutrophil counts and mortality in septic shock.

Bermejo-Martín JF¹, Tamayo E, Ruiz G, Andaluz-Ojeda D, Herrán-Monje R, Muriel-Bombín A, Fe Muñoz M, Heredia-Rodríguez M, Citores R, Gómez-Herreras JI, Blanco J; for the EXPRESS (Expresión Génica en Sepsis) and GRECIA (Grupo de Estudios y Análisis en Cuidados Intensivos) groups.

Author information

PMID: 24524810 [PubMed - as supplied by publisher]

Letter Highly accessed

Circulating neutrophil counts and mortality in septic shock

Jesús F Bermejo-Martín^{1*†}, Eduardo Tamayo^{2†}, Gema Ruiz^{3†}, David Andaluz-Ojeda^{4†}, Rubén Herrán-Monje^{5†}, Arturo Muriel-Bombín⁵, María Fe Muñoz¹, María Heredia-Rodríguez², Rafael Citores⁴, José Ignacio Gómez-Herreras², Jesús Blanco^{5,6†} and for the EXPRESS (Expresión Génica en Sepsis) and GRECIA (Grupo de Estudios y Análisis en Cuidados Intensivos) groups

* Corresponding author: Jesús F Bermejo-Martín
jfbermejo@saludcastillayleon.es

† Equal contributors

Author Affiliations

LETTER

Circulating neutrophil counts and mortality in septic shock

Jesús F Bermejo-Martín^{1*†}, Eduardo Tamayo^{2†}, Gema Ruiz^{3†}, David Andaluz-Ojeda^{4†}, Rubén Herrán-Monge^{5†}, Arturo Muriel-Bombín⁵, María Fe Muñoz¹, María Heredia-Rodríguez², Rafael Citores⁴, José Ignacio Gómez-Herreras², Jesús Blanco^{5,6†} and for the EXPRESS (Expresión Génica en Sepsis) and GRECIA (Grupo de Estudios y Análisis en Cuidados Intensivos) groups

Polynuclear neutrophils can play dual roles in sepsis: on the one hand they mediate major antimicrobial activities and on the other hand they can contribute to the development of multiple organ failure [1]. Nonetheless, in spite of the importance of these cells in sepsis, the influence of the circulating neutrophil count (CNC) on the prognosis of septic patients with this pathology has not been properly evaluated.

We analyzed the association between CNC and outcome in two cohorts of patients with diagnostic criteria of septic shock (SS) [2]: the first was recruited in the context of a single center study (EXPRESS study, discovery cohort, $n = 195$; Table 1), and the second in the context of a multi-centric study (GRECIA study, validation cohort, $n = 194$; Table 2). Written informed consent was obtained from each patient or their legal representative. The two studies were approved by the Research Ethics Committee of the Hospital Clínico Universitario, Valladolid, Spain (for the EXPRESS study) and Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, Spain (coordinating center for the GRECIA study).

When patients of the discovery cohort were split based on deciles for CNC at SS diagnosis, those with CNC $< 7,226$ cells/mm³ (decile 2) died earlier than the other non-survivors (Figure 1). Multivariate Cox regression analysis showed that patients with CNC below this cutoff value had an almost two-fold risk of death (Figure 1). The cutoff value was evaluated again in the validation cohort, with similar results (Figure 1). Counts of other leukocyte subtypes had no significant association with outcome.

Although normal reference values in blood vary depending on sex, race and age, available literature supports that 7,226 cells/mm³ is at the upper limit of normal CNC values [3]. Patients with insufficient numbers of circulating neutrophils during the early stages of SS could have difficulties mounting effective innate responses against the invading microbe(s). Increased neutrophil adhesion to the vascular endothelium in sepsis could contribute to lower CNC. Neutrophils adhered to the blood vessel wall seem to induce endothelial damage [4], forming leukocyte aggregates that could lead to microvascular thrombosis [1,5]. Host immunity compromise and/or increased endothelial damage could both impair outcome in these patients.

CNC at diagnosis is a major prognostic factor in SS. Our work provides a CNC cutoff that is potentially useful as a prognostic indicator.

Abbreviations

CNC: Circulating neutrophil count; SS: Septic shock.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

JFBM, GR, DAO, and MFM designed the study, analyzed the data and participated in writing the article; ET, JB, and JIGH helped with the study design, provided a critical review of the results and participated in writing the article; RHM, AMB, MHR, and RC provided a critical review of the results and participated in writing the article. All authors have read and approved the final version for publication.

* Correspondence: jfbermejo@saludcastillayleon.es

†Equal contributors

¹Unidad de Investigación Biomédica, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, SACYL/IECSYL, Avda Ramón y Cajal 3, 47005 Valladolid, Spain
Full list of author information is available at the end of the article

Table 1 Clinical characteristics of the patients in the discovery study in survivors and non-survivors at 28 days

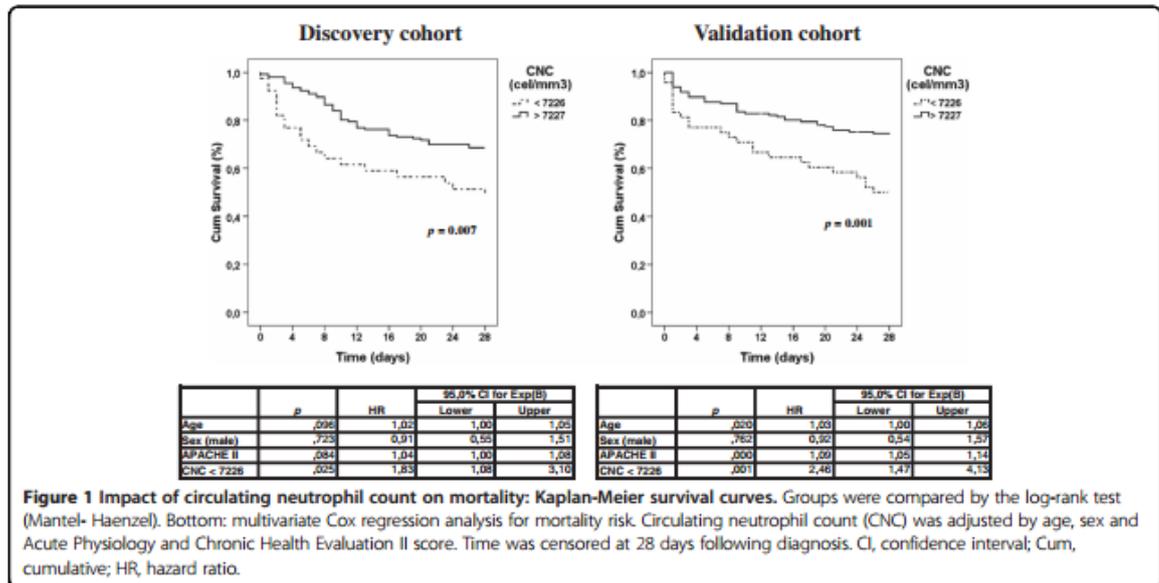
	Total (n = 195)	Survivors (n = 125)	Non-survivors (n = 70)	P
Patient details				
Gender (male)	125 (64.1%)	79 (63.2%)	46 (65.7%)	NS
Age (years)	71.6 ± 11.1	70.2 ± 11.1	74.2 ± 10.7	0.014
Hypertension	109 (55.9%)	71 (56.8%)	38 (54.3%)	NS
Cardiovascular disease	87 (44.6%)	54 (43.2%)	33 (47.1%)	NS
Cancer	44 (22.5%)	21 (16.8%)	23 (32.8%)	0.010
COPD	33 (16.9%)	24 (19.2%)	9 (12.8%)	NS
Diabetes	31 (15.9%)	24 (19.2%)	7 (10%)	NS
Obesity	32 (16.4%)	21 (16.8%)	11 (15.7%)	NS
Smoker	27 (13.8%)	17 (13.6%)	10 (14.2%)	NS
Chronic renal failure	26 (13.3%)	15 (12.0%)	11 (15.7%)	NS
Alcohol abuse	12 (6.1%)	8 (6.4%)	4 (5.7%)	NS
Immunosuppression	9 (4.6%)	5 (4.0%)	4 (5.7%)	NS
Hepatic disease	6 (3.1%)	4 (3.2%)	2 (2.8%)	NS
Clinical status at admission				
APACHE II	14.7 ± 5.9	13.9 ± 5.8	16.2 ± 5.9	0.013
Mechanical ventilation	134 (68.7%)	83 (66.4%)	51 (72.9%)	NS
OARF	41 (21.0%)	19 (15.2%)	22 (31.4%)	0.008
Presumed source of infection				
Digestive system	115 (58.9%)	76 (60.8%)	39 (55.7%)	NS
Respiratory system	19 (9.7%)	14 (11.2%)	5 (7.1%)	NS
Central nervous system	20 (10.2%)	14 (11.2%)	6 (8.5%)	NS
Urinary system	10 (5.1%)	5 (4.0%)	5 (7.1%)	NS
Endocardium	7 (3.5%)	5 (4.0%)	2 (2.8%)	NS
Catheter	34 (17.4%)	26 (20.8%)	8 (11.4%)	NS
Wound/skin, soft tissue	28 (14.3%)	20 (16.0%)	8 (11.4%)	NS
Other/unknown	55 (28.2%)	35 (28.0%)	20 (28.5%)	NS
Type of surgery				
Abdominal	99 (50.7%)	56 (44.8%)	43 (61.4%)	0.030
Cardiac	71 (36.4%)	54 (43.2%)	17 (24.3%)	
Other	25 (12.8%)	15 (12.0%)	10 (14.3%)	
Urgent surgery				
Yes	130 (66.6%)	77 (61.6%)	53 (75.7%)	0.045
Documented microbial agent				
Gram-negative	67 (41.6%)	48 (44.4%)	19 (35.8%)	NS
Gram-positive	68 (42.2%)	47 (43.5%)	21 (39.6%)	NS
Fungi	24 (14.9%)	16 (14.8%)	8 (15.1%)	NS
Laboratory data				
Bilirubin (mg/dL)	1.4 ± 1.3	1.5 ± 1.4	1.2 ± 1.0	NS
Glycemia (mg/dL)	166.4 ± 65.1	165.4 ± 58.3	168.2 ± 76.0	NS
Procalcitonin (ng/mL)	19.3 ± 32.5	16.5 ± 28.6	24.3 ± 38.1	NS
CRP (mg/mL)	231.8 ± 119.2	221.9 ± 106.6	249.4 ± 138.1	NS
INR	1.7 ± 0.9	1.6 ± 0.9	1.7 ± 0.8	NS
Platelets (×10 ³ /μl)	190.2 ± 140.0	196.9 ± 143.5	178.2 ± 133.5	NS
Leukocytes (×10 ³ /μl)	16.3 ± 10.1	16.4 ± 9.0	16.2 ± 11.7	NS
Monocytes (×10 ³ /μl)	0.7 ± 0.4	0.7 ± 0.4	0.6 ± 0.5	NS
Lymphocyte (×10 ³ /μl)	1.1 ± 0.7	1.1 ± 0.8	1.0 ± 0.6	NS
Neutrophils (×10 ³ /μl)	14.4 ± 9.4	14.4 ± 8.4	14.3 ± 11.1	NS
Basophils (×10 ³ /μl)	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.0	NS
Eosinophils (×10 ³ /μl)	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.0	NS

For the demographic characteristics of the patients, differences between groups were assessed using the χ^2 test for categorical variables and the Student's *t*-test for continuous variables when appropriate. Continuous variables are expressed as mean ± standard deviation. APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CRP, C reactive protein; INR, international normalized ratio; NS, not significant; OARF, oliguric acute renal failure.

Table 2 Clinical characteristics of the patients in the validation study in survivors and non-survivors at 28 days

	Total (n = 194)	Survivors (n = 132)	Non-survivors (n = 62)	P
Patient details				
Gender (male)	126 (64.9%)	85 (64.3%)	41 (66.1%)	NS
Age (years)	67.1 ± 13.3	65.3 ± 14.3	71.1 ± 9.5	<0.001
Immunosuppression	35 (18.0%)	15 (11.3%)	20 (32.2%)	<0.001
Diabetes	32 (16.4%)	21 (15.9%)	11 (17.7%)	NS
Cardiovascular disease	24 (12.3%)	14 (10.6%)	10 (16.1%)	NS
Cancer	18 (9.2%)	10 (7.5%)	8 (12.9%)	NS
COPD	23 (11.8%)	12 (9.0%)	11 (17.7%)	NS
Chronic renal failure	15 (7.7%)	10 (7.5%)	5 (8.0%)	NS
Alcohol abuse	12 (6.1%)	7 (5.3%)	5 (8.0%)	NS
Hepatic disease	4 (2.0%)	1 (0.7%)	3 (4.8%)	NS
Clinical status at admission				
APACHE II score	22.6 ± 7.0	21.0 ± 6.5	25.9 ± 7.1	<0.001
Mechanical ventilation	150 (77.7%)	93 (70.9%)	57 (91.9%)	<0.001
OARF	39 (20.1%)	17 (12.8%)	22 (35.4%)	<0.001
Presumed source of infection				
Respiratory system	67 (34.5%)	45 (34.1%)	22 (35.5%)	NS
Digestive system	52 (26.8%)	32 (24.2%)	20 (32.3%)	NS
Urinary system	26 (13.4%)	21 (15.9%)	5 (8.1%)	NS
Catheter	16 (8.2%)	11 (8.3%)	5 (8.1%)	NS
Wound/skin, soft tissue	15 (7.7%)	11 (8.3%)	4 (6.5%)	NS
Other/unknown	18 (9.3%)	12 (9.1%)	6 (9.7%)	NS
Documented microbial agent				
Gram-negative	52 (26.8%)	36 (27.2%)	16 (25.8%)	NS
Gram-positive	33 (17.0%)	25 (18.9%)	8 (12.9%)	NS
Fungi	12 (6.1%)	4 (3.0%)	8 (12.9%)	0.020
Laboratory data				
Bilirubin (mg/dL)	1.4 ± 2.2	1.4 ± 2.1	1.6 ± 2.4	NS
Glycemia (mg/dL)	168 ± 64.0	167 ± 62.4	172.0 ± 67.6	NS
INR	1.8 ± 3.1	1.9 ± 3.8	1.6 ± 0.6	NS
Platelets (×10 ³ /μl)	177.4 ± 118.5	173.6 ± 105.2	186.4 ± 146.1	NS
Leukocytes (×10 ³ /μl)	18.0 ± 16.4	18.4 ± 17.0	17.3 ± 15.3	NS
Monocytes (×10 ³ /μl)	0.7 ± 1.7	0.8 ± 20.2	0.6 ± 0.9	NS
Lymphocyte (×10 ³ /μl)	1.8 ± 70.5	1.6 ± 73.5	2.3 ± 64.1	NS
Neutrophils (×10 ³ /μl)	14.9 ± 12.5	15.6 ± 12.9	13.6 ± 11.5	NS
Basophils (×10 ³ /μl)	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.0	NS
Eosinophils (×10 ³ /μl)	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.0	NS

For the demographic characteristics of the patients, differences between groups were assessed using the χ^2 test for categorical variables and the Student's *t*-test for continuous variables when appropriate. Continuous variables are expressed as mean ± standard deviation. APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; INR, international normalized ratio; NS, not significant; OARF, oliguric acute renal failure.



Acknowledgements

Discovery study (EXPRESS) was supported by ISCIII, 'Proyectos de Investigación Sanitaria, PI 10/01362. Validation study (GRECIA) was supported by 'Proyectos de Investigación en Biomedicina, Health Council, Castilla y León Government, Spain (BOCYL-D-26072010). Investigators of the EXPRESS group: Esther Gómez-Sánchez, Sandra Gutiérrez, Felipe Bobillo, Francisco Gandía, Verónica Iglesias, Lucía Rico, Raquel Almansa, Raúl Ortiz de Lejarazu (Hospital Clínico Universitario, Valladolid, Spain). Investigators of the GRECIA group: Pedro Merino, Marta María García-García (Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, Spain); M^a Jesús López Pueyo, Jose Antonio Fernandez Ratero, Miguel Martínez Barrios, Fernando Callejo Torre, Sergio Ossa Echeverri (Hospital General Yagüe, Burgos, Spain); Demetrio Carriedo Ule, Ana M^a Domínguez Berrot, Fco Javier Díaz Domínguez (Complejo Hospitalario de León, Spain); Susana Moradillo (Hospital Río Carrión, Palencia, Spain); Braulio Alvarez Martínez (Hospital del Bierzo, Ponferrada, Spain); Noelia Albalá, Juan Carlos Ballesteros, Marta Paz Perez, Elena Perez Losada (Hospital Clínico Universitario de Salamanca, Spain); Santiago Macías, Rafael Pajares García, Noelia Recio García Cervigón (Hospital General de Segovia Spain); M^a Mar Gobernado Serrano, M^a José Fernández Calavia, Daniel Moreno Torres (Complejo Hospitalario de Soria, Spain); Concha Tarancón, Teresa Loreto, Priscila Carcelen (Hospital Virgen de la Concha, Spain).

Author details

¹Unidad de Investigación Biomédica, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, SACYL/IECSYL, Avda Ramón y Cajal 3, 47005 Valladolid, Spain. ²Servicio de Anestesiología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, SACYL, Avda Ramón y Cajal 3, 47005 Valladolid, Spain. ³Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, SACYL, Avda Ramón y Cajal 3, 47005 Valladolid, Spain. ⁴Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, SACYL, Avda Ramón y Cajal 3, 47005 Valladolid, Spain. ⁵Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Río Hortega, SACYL, Calle Dulzania, 2, 47012 Valladolid, Spain. ⁶Centro de investigación en red de enfermedades respiratorias (CIBERES), Hospital Universitario Río Hortega, Calle Dulzania, 2, 47012 Valladolid, Spain.

Published: 14 February 2014

References

1. Brown KA, Brain SD, Pearson JD, Edgeworth JD, Lewis SM, Treacher DF: Neutrophils in development of multiple organ failure in sepsis. *Lancet* 2006, **368**:157-169.
2. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ, ACCP/SCCM Consensus Conference Committee: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. 1992. *Chest* 2009, **136**:e28.
3. Lim E-M, Cembrowski G, Cembrowski M, Clarke G: Race-specific WBC and neutrophil count reference intervals. *Int J Lab Hematol* 2010, **32**:590-597.
4. Fox ED, Heffernan DS, Cioffi WG, Reichner JS: Neutrophils from critically ill septic patients mediate profound loss of endothelial barrier integrity. *Crit Care* 2013, **17**:R226.
5. Brown KA, Treacher DF: Neutrophils as potential therapeutic targets in sepsis. *Discov Med* 2006, **6**:118-122.

doi:10.1186/cc13728

Cite this article as: Bermejo-Martin et al: Circulating neutrophil counts and mortality in septic shock. *Critical Care* 2014 **18**:407.

X. ANEXOS

ANEXO I: Consentimiento Informado para la recogida de datos.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOJA DE INFORMACION PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

Proyecto de investigación: **“Valor del hemograma en el pronóstico del shock séptico.”**

Por favor, lea con atención este documento y formule las preguntas que quiera

INTRODUCCION

La sepsis grave constituye una enfermedad con una alta morbimortalidad. En presencia de sepsis severa la mortalidad se mantiene a un nivel inaceptablemente alto: 30% al 50%. Cuando se presenta shock, está descrito que la mortalidad se dispara a cifras aún mayores: 50-60%. De tal forma, que la mortalidad hospitalaria de la sepsis grave es mayor que la de otras condiciones, como el accidente cerebrovascular (12%-19%) o el infarto agudo de miocardio (8%).

El diagnóstico de la sepsis sigue basándose en criterios exclusivamente clínicos, siendo difícil diferenciar los distintos estadios de evolución de la misma. Así mismo, todavía existe un gran desconocimiento sobre los factores de riesgo que desencadenan esta enfermedad y las herramientas que pueden pronosticar el desenlace de la misma.

OBJETIVOS

Nuestro equipo constituye un grupo de investigación volcado en la sepsis. Su objetivo es obtener nuevos conocimientos para resolver los problemas médico-quirúrgicos de esta enfermedad (prevención, diagnóstico y tratamiento).

En la Unidad de Investigación en Infección e Inmunidad (UIII) de la Fundación Instituto de Estudios de Ciencias de la Salud de Castilla y León (IECSCYL) adscrita al Servicio de Microbiología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, bajo control por nuestra parte, estamos realizando la investigación de las diferentes células que se analizan en el hemograma y su papel en la predicción precoz de la mortalidad en la sepsis grave y shock séptico.

La participación en este proyecto es voluntaria y no supone ningún riesgo para usted. Su colaboración puede ayudar a mejorar el conocimiento sobre esta enfermedad.

Consideraciones éticas:

La confidencialidad de los datos personales y genéticos obtenidos estará asegurada, respetando en todo momento los principios éticos básicos de la investigación con muestras biológicas, y lo establecido por la legislación aplicable (Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de Protección de Datos, Ley 41/2002 de Autonomía del Paciente y Sanitaria y Ley 14/1986, General de Sanidad).

Todos los datos clínicos que puedan revelar su identidad (incluida cualquier publicación realizada a raíz de este estudio) se procesarán en la más estricta confidencialidad.

Descripción de los procedimientos

Vd. no va a ser sometido a ningún procedimiento extraordinario distinto del proceso diagnóstico habitual, excepto la extracción de una pequeña muestra de sangre (5cc).

¿EN QUÉ CONSISTIRÁ SU PARTICIPACIÓN?

En el presente estudio le pedimos su colaboración en los siguientes aspectos

A) disponer de sus datos contenidos en la historia clínica.

B) extracción de una muestra de sangre venosa de unos 5 ml.

Muestras biológicas:

A partir de las muestras biológicas de sangre se realizará análisis de parámetros habituales de laboratorio.

Una vez finalizada dicha investigación, si aún quedase muestra, ésta será destruida o disociada de los datos de identificación.

Fuente de financiación.

Ni los investigadores ni los participantes en el estudio percibirán remuneración económica alguna por su participación.

Beneficios que se esperan alcanzar.

Los resultados de dichos estudios pueden suponer un gran avance en el pronóstico de la sepsis.

Riesgos.

Esta investigación no supone ningún riesgo para usted.

CONFIDENCIALIDAD Y DERECHOS DE ACCESO Y RECTIFICACIÓN.

Toda la información (clínica, analítica, etc.) será recogida y tratada de forma confidencial por todo el personal. Únicamente el número de identificación permitirá a los investigadores responsables hacer corresponder las muestras biológicas y los datos con las personas participantes. Dichas muestras serán almacenadas de forma adecuada, durante el tiempo que dure la investigación

Su participación en este estudio es voluntaria. Vd. puede decidir no participar.

Asimismo, Vd. puede decidir retirarse del estudio, en cualquier momento, sin que ello afecte a su atención médica o de sus familiares. Si así ocurriera, ha de contactar con algún miembro del equipo investigador, e indicarle cuál es su decisión acerca del destino de sus muestras/datos personales

Le comunicamos que su decisión, sea cual sea, no afectará a su atención médica o la de sus familiares. Tal como exige la ley, para participar deberá firmar y fechar el documento de consentimiento informado anexo.

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Yo, (nombre y apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado
He podido hacer preguntas sobre el estudio
He recibido suficiente información sobre el estudio y la he comprendido
He hablado con: (nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria
Comprendo que puedo retirarme del estudio:
Cuando quiera
Sin tener que dar explicaciones
Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos
Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

En Valladolid, a _____ de _____ de _____

Fdo.: _____

Fdo.: _____

El paciente

El investigador

ANEXO II: Sintaxis para SPSS del cálculo del índice APACHE II

****CÁLCULO DE PaFi.**

COMPUTE PaFi=PaO₂ / FiO₂.

EXECUTE.

****GRUPOS DE TEMPERATURA.**

RECODE **Temperatura** (Lowest thru 29.9=4) (30 thru 31.9=3) (32 thru 33.9=2) (34 thru 35.9=1) (36 thru 38.4=0) (38.5 thru 38.9=1) (39 thru 40.9=3) (41 thru Highest=4) INTO **Temperatura_Apache**.

EXECUTE.

**** GRUPOS DE TENSIÓN ARTERIAL MEDIA.**

RECODE **TAM** (Lowest thru 49.99=4) (50.00 thru 69.99=2) (70.00 thru 109.99=0) (110.00 thru 129.99=2) (130.00 thru 159.99=3)(160.00 thru Highest=4) INTO **TAM_Apache**.

EXECUTE.

****GRUPOS DE FRECUENCIA CARDÍACA.**

RECODE **FC** (Lowest thru 39=4) (40 thru 54=3) (55 thru 69=2) (70 thru 109=0) (110 thru 139=2) (140 thru 179=3) (180 thru Highest=4) INTO FC_Apache.

EXECUTE.

**** GRUPOS DE FRECUENCIA RESPIRATORIA.**

RECODE **FR** (Lowest thru 5=3) (6 thru 9=2) (10 thru 11=1) (12 thru 24=0) (25 thru 34=1) (35 thru 49=3) (50 thru Highest=4) INTO FR_Apache.

EXECUTE.

****GRUPOS DE LA FRACCIÓN INSPIRADA DE OXÍGENO.**

DO IF (FiO₂ <= 0.5).

RECODE **PaO₂** (Lowest thru 54.99=4) (55.00 thru 60.99=3) (61.00 thru 69.99=1) (70.00 thru Highest=0) INTO PaO₂_Apache.

END IF.

EXECUTE.

DO IF (FiO₂ > 0.5).

RECODE PaFi (Lowest thru 199.99=0) (200.00 thru 349.99=2) (350.00 thru 499.99=3) (500.00 thru Highest=4) INTO PaFi_Apache.

END IF.

EXECUTE.

** GRUPOS DE PH ARTERIAL.

RECODE Ph (Lowest thru 7.14=4) (7.15 thru 7.24=3) (7.25 thru 7.32=2) (7.33 thru 7.49=0) (7.50 thru 7.59=1) (7.60 thru 7.69=3) (7.7 thru Highest=4) INTO Ph_Apache.

EXECUTE.

** GRUPOS DE SODIO PLASMÁTICO.

RECODE Na (Lowest thru 110=4) (111 thru 119=3) (120 thru 129=2) (130 thru 149=0) (150 thru 154=1) (155 thru 159=2) (160 thru 179=3) (180 thru Highest=4) INTO Na_Apache.

EXECUTE.

** GRUPOS DE POTASIO PLASMÁTICO.

RECODE K (Lowest thru 2.4=4) (2.5 thru 2.9=2) (3.0 thru 3.4=1) (3.5 thru 5.4=0) (5.5 thru

5.9=1) (6.0 thru 6.9=3) (7.0 thru Highest=4) INTO K_Apache.

EXECUTE.

**GRUPOS DE CREATININA.

RECODE Creatinina (Lowest thru 0.59=2) (0.60 thru 1.49=0) (1.50 thru 1.99=2) (2.00 thru 3.49=3) (3.50 thru Highest=4) INTO Creatinina_Apache.

EXECUTE.

** GRUPOS DE HEMATOCRITO.

RECODE HTC (Lowest thru 19.9=4) (20.0 thru 29.9=2) (30.0 thru 45.9=0) (46.0 thru 49.9=1) (50.0 thru 59.9=2) (60.0 thru Highest=4) INTO HTC_Apache.

EXECUTE.

** GRUPOS DE LEUCOCITOS.

RECODE Leucocitos (Lowest thru 999.99=4) (1000.00 thru 2999.99=2) (3000.00 thru 14999.99=0) (15000.00 thru 19999.99=1) (20000.00 thru 39999.99=2) (40000.00 thru Highest=4) INTO Leucocitos_Apache.

EXECUTE.

** GRUPOS DE EDAD.

RECODE **Edad** (Lowest thru 44=0) (45 thru 54=2) (55 thru 64=3) (65 thru 74=5) (75 thru Highest=6) INTO Edad_Apache.

EXECUTE.

** CÁLCULO DEL APACHE.

DO IF (FiO2 <= 0.5).

COMPUTE Apache2.1=

Temperatura_Apache+TAM_Apache+FC_Apache+FR_Apache+PaO2_Apache+Ph_Apache+Na_Apache+K_Apache+Creatinina_Apache+HTC_Apache+Leucocitos_Apache+Edad_Apache.

END IF.

EXECUTE.

DO IF (FiO2 > 0.5).

COMPUTE Apache2.2=

Temperatura_Apache+TAM_Apache+FC_Apache+FR_Apache+PaFi_Apache+Ph_Apache+Na_Apache+K_Apache+Creatinina_Apache+HTC_Apache+Leucocitos_Apache+Edad_Apache.

END IF.

EXECUTE.

