



Universidad de Valladolid

bio·sepsis

σήψις



Instituto de Estudios de
Ciencias de la Salud
de Castilla y León



HOSPITAL
UNIVERSITARIO
VALLADOLID

Group for Biomedical Research in Sepsis

LA INFLUENCIA DE LAS INMUNOGLOBULINAS EN EL PRONÓSTICO DE LA SEPSIS DEPENDE DEL GRADO DE FALLO DE ÓRGANO



TRABAJO DE FIN DE MÁSTER 2016-2017
WYSALI TRAPIELLO FERNÁNDEZ
Máster en Investigación Biomédica

TUTOR 1:

JESUS F. BERMEJO MARTIN

TUTOR 2:

**M^a CARMEN DOMINGEZ
LOBATÓN**

INTRODUCCION

Sepsis

La sepsis se define como la presencia de una infección con fallo de órgano debida una respuesta desregulada del paciente frente a la misma [1]. Son muchos los factores que explican que una infección pueda dar lugar a sepsis, desde factores intrínsecos al paciente, como polimorfismos genéticos, comorbilidades, edad, sexo, raza, hasta factores ambientales como la disponibilidad de recursos de cuidado crítico [2].

La sepsis es la primera causa de muerte por infección, especialmente si no se detecta y no se trata inmediatamente. La diferencia entre infección y sepsis es que esta última presenta fallo en la regulación de la respuesta del hospedador y fallo de órgano. La disfunción orgánica inducida por sepsis puede estar oculta, por lo tanto, debe considerarse su presencia en cualquier paciente que presente infección. Cualquier disfunción de órgano inexplicable debería plantear la posibilidad de infección subyacente. El fenotipo clínico y biológico de la sepsis puede ser modificado por una enfermedad aguda preexistente, comorbilidades de larga duración, medicamentos e intervenciones [1].

Criterios clínicos para identificar pacientes con sepsis

La nueva definición de SEPSIS-3 enfatiza la presencia de fallo de órgano en el contexto de una infección. Es por ello que es necesario cuantificar el grado de fallo de órgano mediante una escala de gravedad como el SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). La puntuación con SOFA es habitual en las unidades de cuidados críticos, siendo de gran utilidad para evaluar el grado de fallo de órgano en la UCI. Permite calcular el número y la gravedad de la disfunción de seis órganos (respiratorio, coagulación, hígado, cardiovascular, renal y neurológico) y considera las intervenciones clínicas. La puntuación de SOFA va desde 0-24 en el cual una puntuación alta se asocia con un incremento de la probabilidad de mortalidad [1].

Sistema	Score				
	0	1	2	3	4
Respiratorio ^a PaO ₂ / ^b FIO ₂ (mm Hg) (kPa)	≥400	<400	<300 221–301	<200 con soporte respiratorio	<100 con soporte respiratorio
Coagulación Plaquetas x10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Hígado Bilirubina (mg/dL)	<1,2	1,2-5,9	2.0–5.9	6.0–11.9	>12
Cardiovascular Hipotensión	^c MAP≥70 mm Hg	MAP<70 mm Hg	^d Dopamina <5 o dobutamina (cualquier dosis)	Dopamina 5,1-15 o epinefrina ≤ 0,1 o norepinefrina ≤ 0,1	Dopamina >15 o epinefrina >0,1 o norepinefrina > 0,1
Sistema nervioso central ^e Escala Glasgow de Coma	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Creatinina (mg/dL) Flujo urinario (mL/d)	<1,2	1,2-1,9	2-3,4	3,5-4,9 <500	>5 <200

Tabla 1. SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) [3]. Abreviaciones: ^aPaO₂, presión parcial de oxígeno; ^bFIO₂, fracción de oxígeno inspirado; ^cMAP, presión arterial media; ^dDosis de catecolaminas administradas μg/kg/min al menos durante 1 hora; ^eEscala Glasgow, tiene un rango de 3-15, a mayor puntuación mejor función neuronal.

Generalmente esta patología requiere mayores niveles de vigilancia e intervención, incluyendo su posible admisión en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Las características más destacables de este concepto son:

- Disfunción de órgano con un incremento del SOFA ≥ 2 puntos
- Se asume como puntuación básica SOFA=0 en pacientes en los que no se conoce la existencia de disfunción de órgano previa.

- $\text{SOFA} \geq 2$ refleja un exceso en el riesgo general de mortalidad de aproximadamente el 10% en la población hospitalaria con sospecha de infección.
- En entornos no-UCI, el consenso SEPSIS-3 propone la utilización del qSOFA (Quick SOFA), que supone presentar al menos dos criterios de los siguientes:

qSOFA (Quick SOFA)
Ritmo respiratorio $\geq 22/\text{min}$
Alteración del estado mental
Presión sanguínea sistólica $< 100\text{mmHg}$

Tabla 2. Criterio qSOFA (Quick SOFA)

Shock séptico:

- Los pacientes con shock séptico pueden identificarse como pacientes con sepsis con hipotensión persistente que requieren de medicamentos vasopresores para mantener un $\text{MAP} \geq 65 \text{ mmHg}$, con un nivel del lactato $>2 \text{ mmol/L}$ (18mg/dL). La mortalidad hospitalaria es mayor del 40%

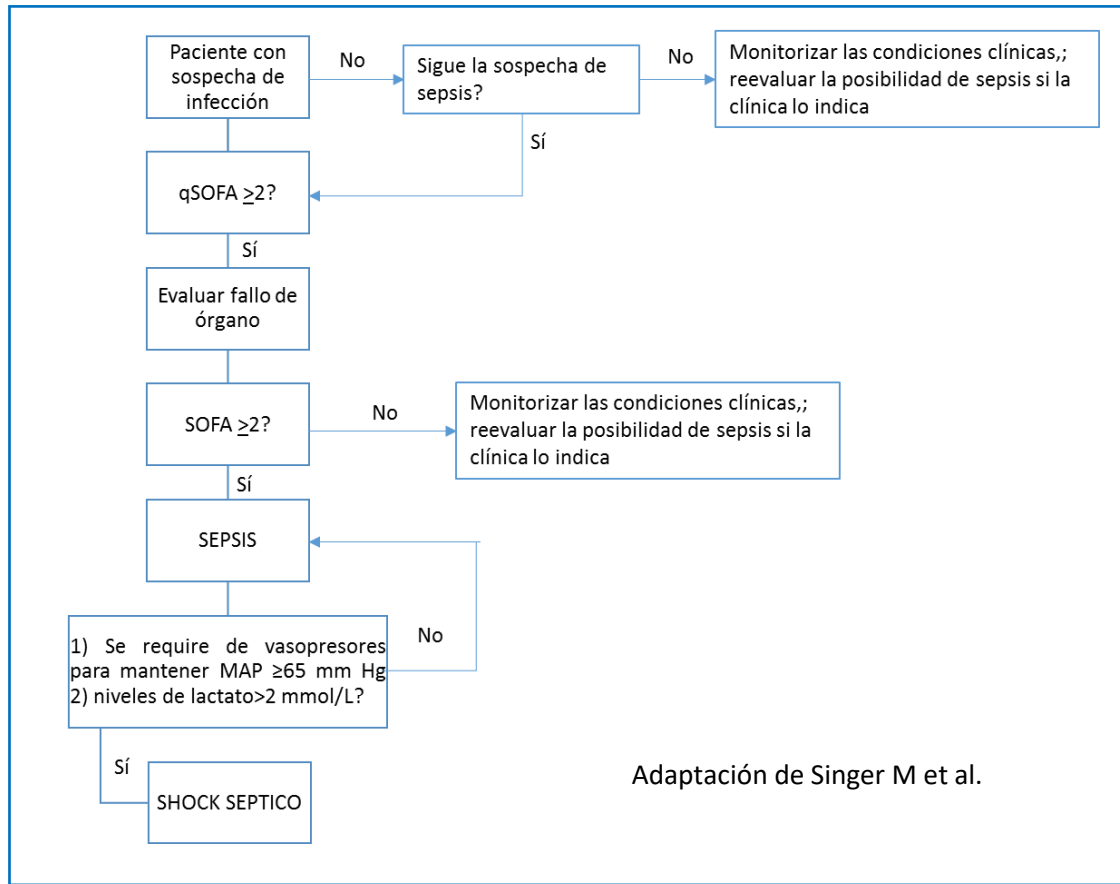


Figura 1. Criterios clínicos de identificación de pacientes con sepsis y shock séptico.

La presencia de bajos niveles de inmunoglobulinas en plasma es uno de los inmuno-fenotipos que denota desregulación de la respuesta del huésped en la sepsis [4].

Inmunoglobulinas

Estructura de las inmunoglobulinas

Las inmunoglobulinas son moléculas glicoproteicas producidas por células plasmáticas activadas. Cada molécula de inmunoglobulina se compone de un par de cadenas pesadas idénticas y otro par de cadenas ligeras, implicadas en las fuerzas electroestáticas y puentes disulfuro. Cada cadena pesada consiste en una región con una secuencia tres o cuatro de aminoácidos constantes y otro variable, que se pliegan en conformaciones globulares llamadas dominios. Dentro de cada región variable de la cadena pesada y la cadena ligera hay tres zonas hipervariables o regiones complementarias que determinan la especificidad del anticuerpo. La combinación variable de las regiones constantes de la cadena pesada y cadena ligera forma la zona de unión al antígeno al Fab. La secuencia de aminoácidos del Fc determina la clase de la inmunoglobulina y su subclase y por lo tanto su funcionamiento [5].

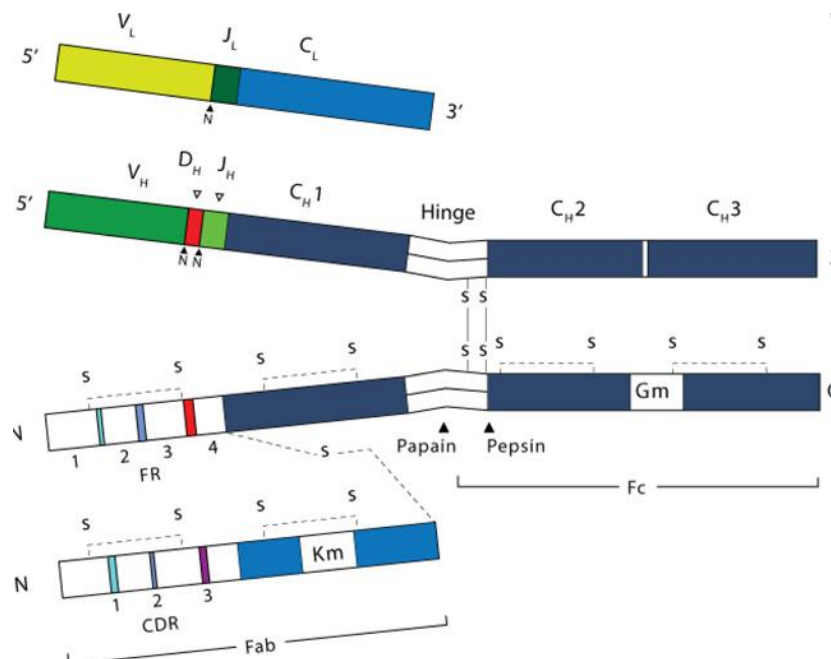


Figura2. Modelo de molécula IgG [6].

La gran diversidad de los epítomos antigénicos es reconocida por la región variable de las inmunoglobulinas. Esta función pertenece al sistema inmune adaptativo. Basándose en las características de las cadenas pesadas el isotipo de las inmunoglobulinas se clasifica en G, A, M, D y E [7,8].

Tratamiento con inmunoglobulinas (IGIV)

Las inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) se obtienen como un producto derivado de la sangre, preparado a partir de un pool de más de 10000 donantes [5,9]. Contienen por tanto anticuerpos con capacidad opsonizante y neutralizante frente a un amplio espectro de antígenos microbianos. La composición puede variar por tanto debido a las diferencias en los patógenos locales frente a los que los donantes se han expuesto. Las principales clases de opsoninas que contribuyen al aclaramiento bacteriano son las IgG y las proteínas del complemento. Además la eficacia del tratamiento con IGIV puede variar por la existencia de una probable ventana terapéutica que se encuentra en los primeros días de la aparición de los síntomas clínicos de la sepsis [10].

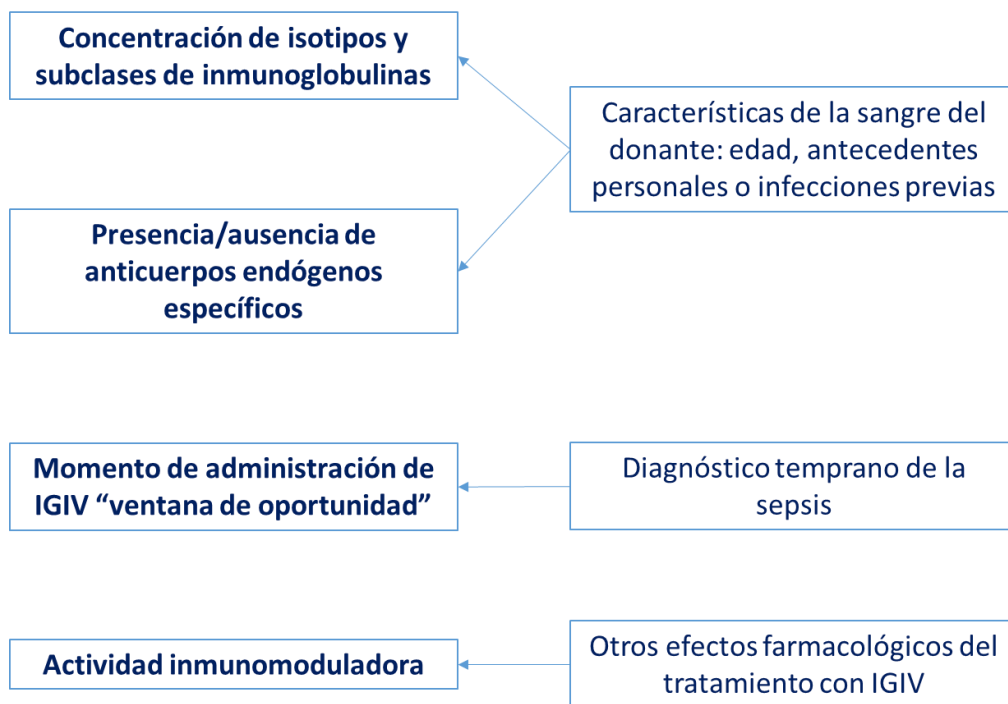


Figura3. Factores relacionados con el tratamiento de IGIV [10].

Los ensayos clínicos que evalúan el tratamiento de la sepsis con IGIV no son concluyentes y ofrecen datos contradictorios. Además, existe controversia sobre la influencia que tienen los niveles endógenos de inmunoglobulinas en el pronóstico. No obstante existen estudios que demuestran la existencia de asociación entre niveles bajos de inmunoglobulinas endógenas y una peor evolución en la sepsis y shock séptico [11].

Estas diferencias entre estudios pueden explicarse en parte por la diferencia en la cohorte de pacientes seleccionados. Es necesario por tanto tener en cuenta la existencia de factores dependientes del paciente como el grado de inmunosupresión previa. Además la diferencia de subclases e isotipos tiene distinta influencia en el pronóstico de la sepsis [11]. Sería también importante evaluar la presencia/ausencia de la existencia de anticuerpos específicos de agentes microbianos causantes de la sepsis. La administración temprana del antibiótico correcto es el único tratamiento que ha demostrado mejorar la supervivencia en la sepsis por lo que lo acertado que sea este tratamiento influye en los resultados de la administración de IGIV. El estado inmunológico del paciente está asociado con la sepsis cuando se compromete la función de elementos importantes que controlan la infección como son la presentación del antígeno, interferón, linfocitos T, células Natural Killer (NK) neutrófilos y factores del complemento [10,11,12]. El estudio de estos elementos podría ayudar a obtener una idea del estado inmunológico basal del paciente antes de la administración de las IGIV [10].

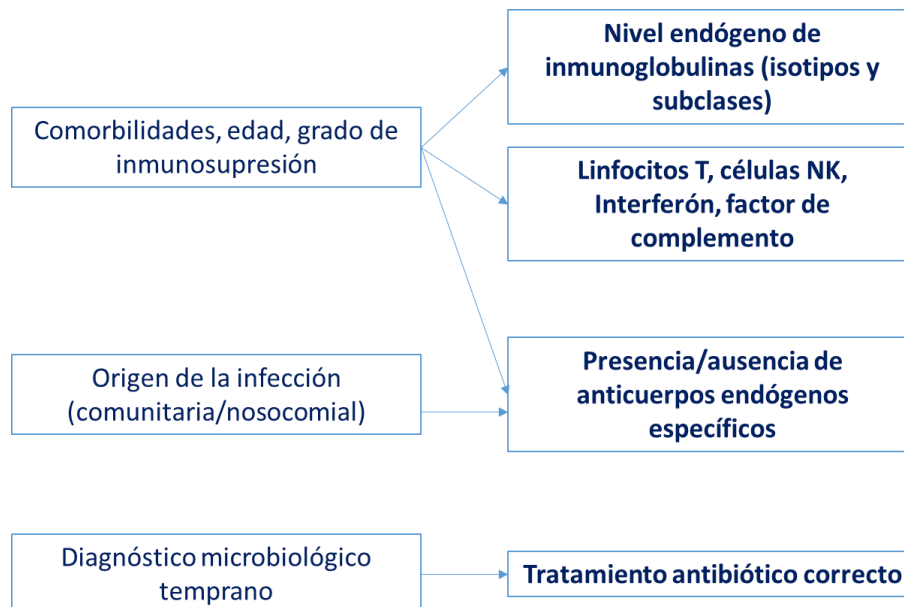


Figura4. Factores relacionados con el paciente en el tratamiento de sepsis con IGIV [10].

En la actualidad existe controversia sobre el potencial papel tratamiento con IGIV en la sepsis, existiendo metanálisis no concluyentes al respecto que han hecho que la IGIV no esté recomendada para el tratamiento de la sepsis en la reciente actualización de la “Surviving Sepsis Campaign” este año 2017[13].

En nuestra opinión, para poder aumentar las posibilidades de éxito del tratamiento con inmunoglobulinas en la sepsis, sería necesario identificar a aquellos pacientes que potencialmente podrían beneficiarse más del mismo.

Evaluación de inmunoglobulinas en pacientes con sepsis

La evaluación de los niveles de inmunoglobulinas endógenas podría ser interesante como una herramienta para identificar los pacientes con sepsis que podrían beneficiarse del tratamiento con inmunoglobulinas (IGIV) [10]. No obstante, el impacto de los niveles de inmunoglobulinas endógenas en el riesgo de mortalidad en sepsis en los diferentes estudios es polémico. Un meta-análisis liderado por Shankar-Hari M mostró que la prevalencia de hipogammaglobulinemia IgG en el día del diagnóstico de la sepsis era de hasta un 70% [14]. Recientemente, los resultados del estudio SBITs (Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis) mostraron que los niveles bajos de IgG no discriminaban entre pacientes que sobreviven y los que no sobreviven en el contexto de esta enfermedad [15].

La respuesta podría ser analizar no el impacto de las inmunoglobulinas como isotipos aislados en la mortalidad sino evaluar la influencia sobre la misma de déficits combinados de dichos isotipos mediante el uso de escores combinados [11,16].

Existen varios factores que sabemos que son importantes para evaluar la capacidad predictora de las inmunoglobulinas en la sepsis:

1. La gravedad de la enfermedad parece que influye en la capacidad predictora de los biomarcadores en sepsis [17].
2. La influencia de la inmunosupresión previa ha de ser evaluada [16].
3. El impacto de las inmunoglobulinas en la mortalidad hospitalaria no ha sido suficientemente estudiada, ya que la mayoría de los estudios se centran en la fase aguda de la enfermedad (mortalidad a 28 días y en UCI) [14].
4. Hasta el momento no se ha tenido en cuenta la capacidad de los niveles de inmunoglobulinas endógenas para predecir la mortalidad en pacientes que cumplen la definición de sepsis según los criterios del consenso SEPSIS-3 [18, 1].

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Con todo lo mencionado hasta ahora, este trabajo parte de la hipótesis de que el grado de fallo de órgano que presenta el paciente con sepsis influye en la capacidad pronóstica de las inmunoglobulinas endógenas.

En base a esta hipótesis nos marcamos los siguientes objetivos:

1. Evaluar la capacidad de predicción del riesgo de mortalidad hospitalaria de los niveles de inmunoglobulinas aisladas, así como de inmunoglobulinas combinadas en forma de inmuno-escores, en pacientes que cumplen con el criterio diagnóstico de SEPSIS-3 partiendo de dos grupos con diferente gravedad de la enfermedad.
2. Estudiar cómo influye la inmunosupresión previa en la capacidad de las inmunoglobulinas para predecir mortalidad
3. El fin último de este estudio es identificar aquellos pacientes con sepsis que podrían beneficiarse del tratamiento con IGIV.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional y multicéntrico en el que se recogieron datos demográficos, clínicos, analíticos, microbiológicos y muestras biológicas de pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con diagnóstico de sepsis.

Se reclutó una cohorte de 278 pacientes: 180 de los cuales pertenecen al estudio GRECIA[19] (Grupo de Estudios y Análisis en Cuidados Intensivos) reclutados durante el año 2015 y 98 pacientes restantes al estudio ABISS-Edusepsis [20] (AntiBiotic Intervention in Severe Sepsis) reclutados el año 2005 y 2011.

- Criterios de inclusión: los pacientes padecen sepsis en el momento del ingreso en UCI. En este estudio sólo se incluyeron los pacientes que cumplían con la nueva definición de SEPSIS-3[1]. Los pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y aquellos en tratamiento con radioterapia o fármacos inmunosupresores como quimioterapia o esteroides sistémicos, durante los últimos 3 meses a la admisión en UCI fueron considerados como pacientes inmunosuprimidos.
- Criterios de exclusión: no cumplir los criterios SEPSIS-3[1], paro cardiaco, limitación por esfuerzo terapéutico y pérdida del consentimiento informado.

Puesto que no se disponían de los valores de láctico de todos los pacientes, los individuos con shock séptico fueron catalogados como pacientes con disfunción cardiovascular

De estos pacientes seleccionados 54 fueron diagnosticados de sepsis en el ingreso en UCI y 224 de shock séptico.

Puesto que se trataron de pacientes de diferentes hospitales el tratamiento no fue estandarizado no obstante se siguieron las recomendaciones de la guía “Surviving Sepsis Campaign”.

El consentimiento informado se obtuvo directamente de los pacientes o de sus representantes legales. La aprobación científica y ética del protocolo de estudio se obtuvo del comité científico de investigación clínica de todos los hospitales participantes.

Cuantificación de las Inmunoglobulinas

Se recogieron muestras de sangre en tubos de EDTA procedentes de todos los pacientes en las primeras 12h del ingreso en UCI. La sangre fue centrifugada y el plasma obtenido se congeló a -80°C hasta la cuantificación de las inmunoglobulinas. Los niveles de inmunoglobulinas en plasma se cuantificaron por inmunoensayo usando un kit Multiplex inmunoglobulin isotypes (Biorad TM, Hercules, CA, USA) en una plataforma Luminex® (Austin, TX, EEUU). Las concentraciones de inmunoglobulinas de todas las muestras de plasma fueron analizadas usando el mismo equipo para evitar el error inter-ensayo. En paralelo a la recogida de muestras biológicas se recogieron variables clínicas, demográficas y analíticas de los pacientes incluidos en este estudio.

Fundamentos de la técnica

El principio de la tecnología xMAP es similar a un inmunoensayo tipo sandwich. Los anticuerpos dirigidos contra las inmunoglobulinas diana están unidos covalentemente a microesferas cifradas de color. Las microesferas están teñidas con una combinación de dos colorantes fluorescentes en proporciones conocidas de manera que cada microesfera tiene asignado un número (región de la microesfera) del 1 al 100 según el ratio de los dos colorantes fluorescentes.

El sistema Luminex®, basado en citometría de flujo permite cuantificar la intensidad de las reacciones que tienen lugar en la superficie de las microesferas. Lleva incorporados dos láseres y un sistema óptico para la detección de dichas reacciones.

Uno de los láseres emite una radiación con una longitud de onda capaz de excitar las moléculas de fluorocromo contenidas en las microesferas. La intensidad de la fluorescencia emitida por éstas permite diferenciar el analito que se mide en cada caso. El otro láser excita las moléculas de ficoeritrina (PE) que se añaden al final del ensayo (fluorescencia en la superficie de las microesferas). El software calcula automáticamente la concentración de cada inmunoglobulina en la muestra problema, empleando una curva estándar derivada de una suspensión de inmunoglobulinas estándar, de concentración conocida y de la que se hacen diluciones seriadas.

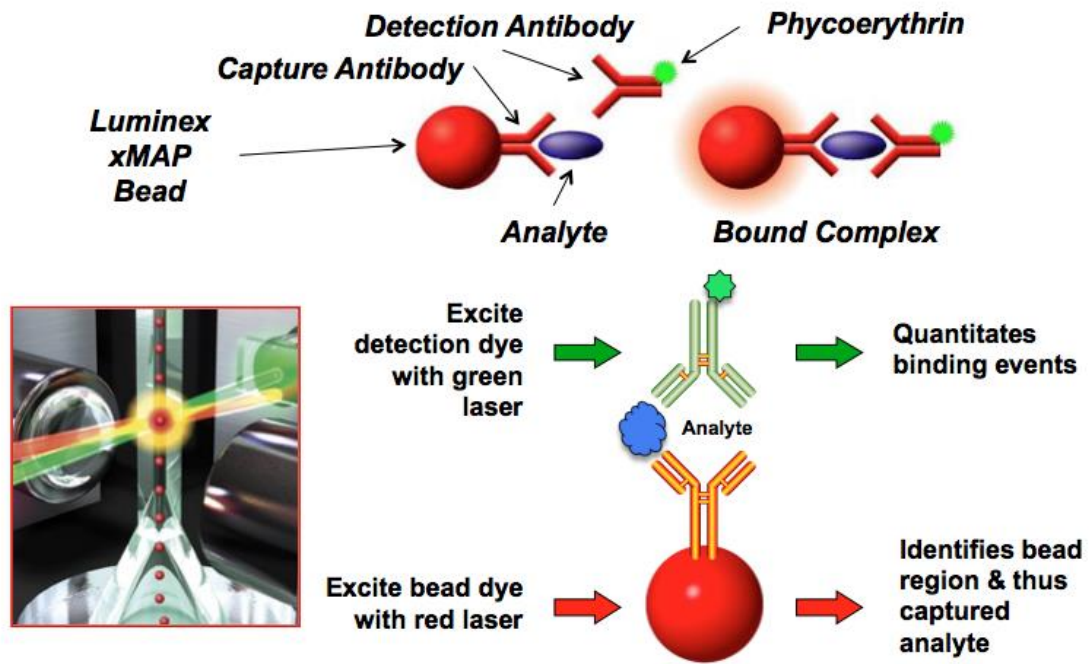


Figura 5. Esquema del fundamento de Luminex®

Microbiología

Para estudiar la presencia de bacterias y hongos se realizaron cultivos estándar de las muestras biológicas guiados por el foco de la infección y el curso de la enfermedad. No se consideraron los microorganismos potencialmente contaminantes.

Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos clínicos se llevó a cabo utilizando el programa Microsoft Excel y la versión 22.0 del programa SPSS para Windows (IBM-SPSS, Chicago, IL, USA). El nivel de significación estadística se fijó en 0,05.

Dado que la población de estudio no presentaba una distribución normal, según el test Shapiro-Wilk, se utilizaron pruebas no paramétricas para el análisis estadístico de los datos. Para comprobar si existían diferencias significativas de las variables cuantitativas se utilizó el test de Mann-Whitney. Se utilizó el test estadístico Chi-Cuadrado para estudiar las diferencias en la distribución de las variables cualitativas.

Los pacientes se dividieron en dos grupos basados en el percentil 50 de la puntuación SOFA al ingreso en UCI. Se generaron dos grupos de pacientes: SOFA < 8 y SOFA ≥ 8. Se calcularon los deciles de las concentraciones de

inmunoglobulinas de toda la cohorte y no se encontraron diferencias en los niveles de inmunoglobulinas de los pacientes con $\text{SOFA} < 8$ y aquellos pacientes con $\text{SOFA} \geq 8$ (Tabla descriptivos). El tiempo de supervivencia en cada grupo se determinó usando las curvas de Kaplan–Meier. El tiempo fue censurado al día 28 desde el ingreso en UCI.

Se consideró como punto de corte de las inmunoglobulinas el primer decil que mostró diferencias entre ambos grupos basado en log-rank test. Se generó posteriormente un score inmunológico combinado (ISC) para identificar aquellos pacientes que presentaron de forma simultánea niveles bajos de dos o más inmunoglobulinas (niveles por debajo del punto de corte de cada inmunoglobulina). Se asignó una puntuación de cero a aquellos pacientes con niveles por debajo de los puntos de corte identificados para cada inmunoglobulina, y una puntuación de 1 al resto de pacientes. De esta manera se creó una variable dicotómica (ISC) que se introdujo posteriormente en un análisis de regresión logística multivariante para determinar la asociación entre niveles de inmunoglobulinas y el riesgo de mortalidad hospitalaria. Las variables de la Tabla (descriptivos) que en el análisis univariante se asociaron con el riesgo de mortalidad hospitalaria a nivel de significación $p < 0.1$ fueron consideradas como potenciales factores de confusión y fueron introducidas en el análisis multivariante como variables de ajuste.

RESULTADOS

Las características clínicas de los pacientes dependen de la gravedad de la enfermedad al ingreso en UCI

Se realizó una tabla de descriptivos (Tabla) para la evaluación de las diferencias entre pacientes incluidos en ambos grupos ($SOFA < 8$ y $SOFA \geq 8$). Los datos demuestran que los pacientes presentan más de 67 años en ambos grupos, con un predominio de pacientes varones en el grupo más severo de $SOFA \geq 8$.

Las comorbilidades más frecuentes en ambos grupos son enfermedades cardíacas crónicas, enfermedades respiratorias crónicas, fallo renal crónico y diabetes mellitus. Los pacientes del grupo más grave presentan de manera significativa mayor frecuencia de fallo hepático crónico. La proporción de pacientes con inmunosupresión previa no difirió de manera significativa entre ambos grupos.

El foco de infección fue similar entre los grupos con predominancia de sepsis con foco respiratorio, abdominal y origen urológico. Ambos grupos presentaron una proporción similar de infecciones causadas por bacterias Gram+ y hongos, pero el grupo más grave tuvo mayor frecuencia tanto de infecciones causadas por bacterias Gram-negativas como de infecciones microbiológicas confirmadas.

El 94% de los pacientes con $SOFA \geq 8$ presentaron disfunción cardiovascular comparado con el 63% en el otro grupo de $SOFA < 8$. Como es esperable, los pacientes más graves presentaron mayor puntuación APACHE-II, mayores niveles de creatinina en plasma, y menor contaje de plaquetas en sangre. Además la mortalidad hospitalaria fue mayor en este grupo de pacientes.

El nivel de inmunoglobulinas y albúmina en plasma no difirió significativamente entre ambos grupos.

En aquellos pacientes con estudio microbiológico positivo, la proporción de pacientes que recibieron un tratamiento correcto basado en el resultado del antibiograma fue similar en los dos grupos (80 vs. 73%, $p=0.420$)

	Total "N": 278 pacientes	SOFA < 8 N=122	SOFA ≥ 8 N=156	p
Características	Cohorte GRECIA / ABISS	81/41	99/57	n.s
	Edad (años)	70.5 (18.0)	67.50 (19.0)	n.s
	Sexo (hombre)	70 (57.4%)	112 (71.8%)	0.012
Comorbilidades	Enfermedad cardiovascular crónica	15 (12.3%)	21 (13.5%)	n.s
	Enfermedad respiratorio crónica	21 (17.2%)	29 (18.6%)	n.s
	Enfermedad renal crónica	12 (9.80%)	16 (10.3%)	n.s
	Enfermedad hepática crónica	2 (1.6%)	11 (7.1%)	0.034
	Diabetes mellitus	23 (18.9%)	24 (15.4%)	n.s
	Inmunosupresión	23 (18.9%)	39 (25.0%)	n.s
Gravedad	APACHE-II	18.0 (7.0)	23.0 (10.0)	0.001
	Sepsis con fallo cardiovascular	77 (63.1%)	147 (94.2%)	0.001
	Mortalidad en UCI	18 (14.8%)	47 (30.1%)	0.003
	Mortalidad Hospitalaria	28 (23%)	55 (35.3%)	0.026
Origen de la infección	Respiratorio	47 (40.2%)	59 (38.8%)	n.s
	Abdominal	38 (32.5%)	44 (29.1%)	n.s
	Tracto urinario	14 (12.0%)	21 (13.9%)	n.s
	Bacteriemia-cateter	3 (2.6%)	11 (7.3%)	n.s
	Otros	15 (12.8%)	15 (9.9%)	n.s
Microbiología	Infección microbiológica confirmada	57 (46.7%)	92 (59.0%)	0.047*
	Bacterias Gram-negativas	28 (23%)	55 (35.3%)	0.029*
	Bacterias Gram-positivas	31 (25.4%)	35 (22.4%)	n.s
	Fungemia	6 (4.9%)	3 (1.9%)	n.s
	Otros	4 (3.3%)	4 (2.6%)	n.s
	Sepsis polimicrobiana	16 (13.1%)	11 (7.1%)	n.s
Parámetros de laboratorio	Leucocitos (cells/mm3)	15.800 (9500)	15.400 (15080)	n.s
	Plaquetas/μL	210.000 (136000)	133.000 (142500)	0.001*
	Potasio (mEq/L)	4.2 (0.8)	4.3 (1.0)	n.s
	Sodio (mEq/L)	138.0 (8.0)	139.0 (9.0)	n.s

Glucemia (mg/dL)	167.0 (94.0)	170.0 (87.0)	n.s
Creatinina (mg/dL)	1.2 (1.1)	2.0 (1.7)	0.001*
Albúmina (g/dL)	2.3 (1.0)	2.3 (0.8)	n.s
IgG total (mg/dL)	618.2 (516.0)	528.7 (469.0)	n.s
IgG1 (mg/dL)	482.6 (370.5)	446.71 (377.9)	n.s
IgG2 (mg/dL)	17.8 (28.2)	15.0 (21.2)	n.s
IgG3 (mg/dL)	51.1 (76.0)	49.8 (62.0)	n.s
IgG4 (mg/dL)	17.2 (46.5)	16.3 (35.0)	n.s
IgM (mg/dL)	38.0 (37.4)	36.40 (32.1)	n.s
IgA (mg/dL)	278.7 (343.0)	273.3 (375.6)	n.s

Tabla 3. Descriptivos

Identificación de los puntos de corte asociado a mortalidad de las inmunoglobulinas

Se identificaron mediante Kaplan-Meier cinco puntos de corte de inmunoglobulinas (IgG, IgG1, IgG2, IgM e IgA) (Figura 6) asociados con la mortalidad en el grupo de pacientes con SOFA<8. Se seleccionaron las principales inmunoglobulinas (IgG, IgM e IgA) para crear un escore inmunológico combinado (ISC IgGAM) en el cual las tres inmunoglobulinas están por debajo de sus puntos de corte establecidos. El ISC demostró tener el mayor impacto en la media del tiempo de supervivencia.

Los pacientes con las tres inmunoglobulinas por encima de los puntos de corte establecidos anteriormente presentan una supervivencia de 6,6 días más en comparación con los pacientes con las tres inmunoglobulinas bajas (Tabla 4).

Se repitió el análisis para estos pacientes en el grupo de SOFA \geq 8 (Figura 7). Los puntos de corte de las inmunoglobulinas no presentaron ninguna asociación con la mortalidad, así como tampoco lo hizo el ISC IgGAM para este grupo de pacientes.

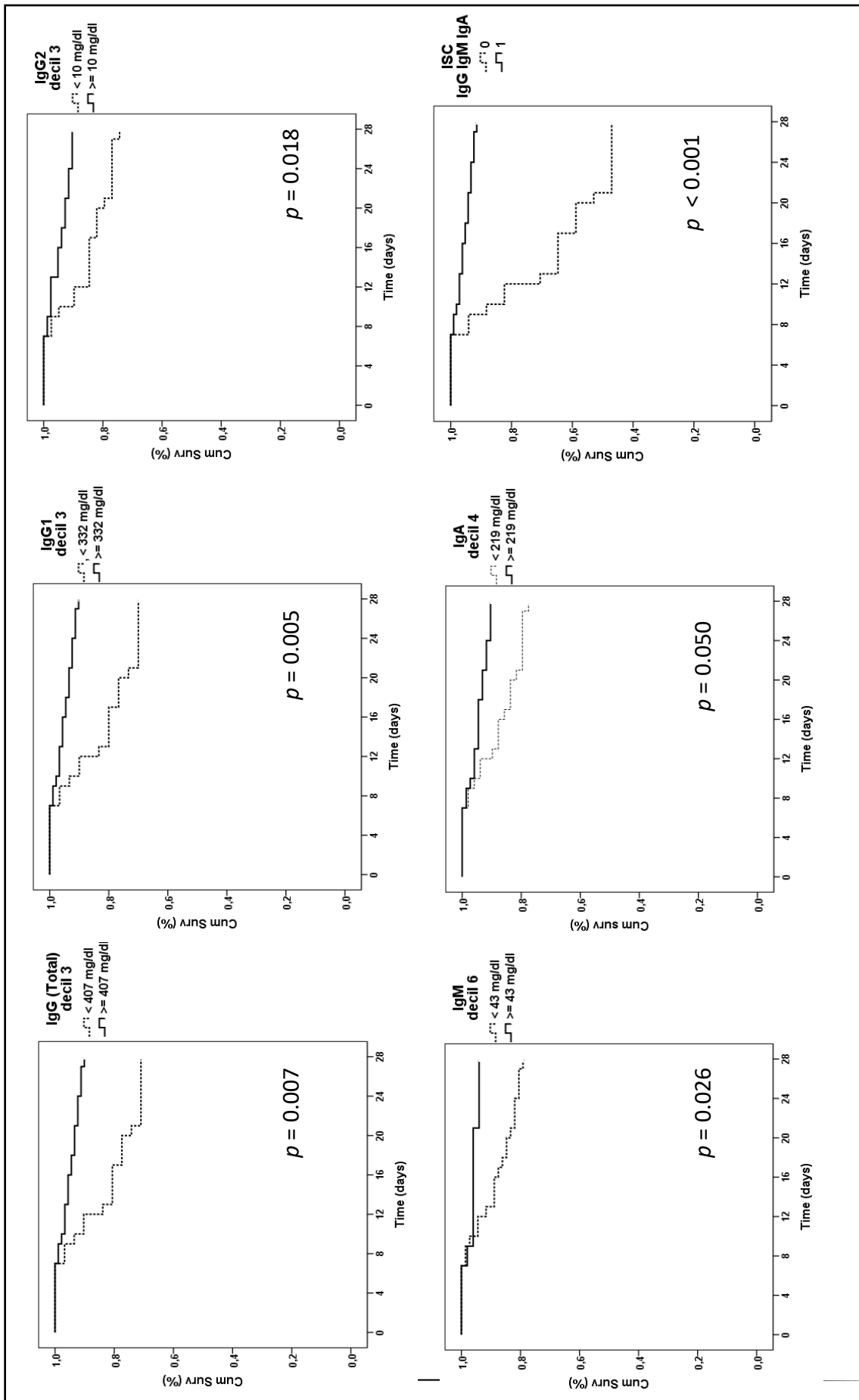


Figura 6. Análisis Kaplan-Meier de supervivencia dependiendo del nivel de inmunoglobulinas en el grupo de SOFA < 8

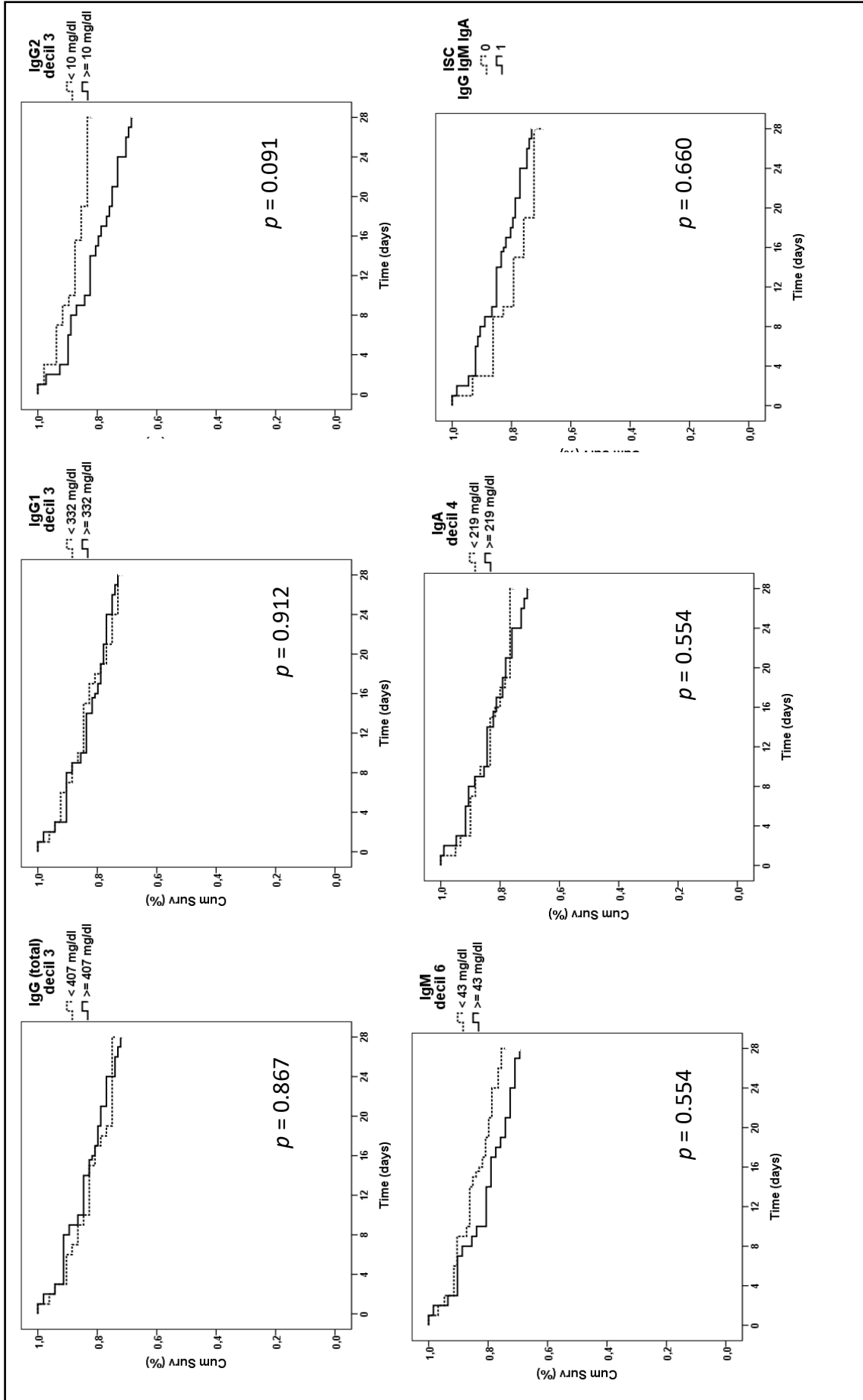


Figura 7. Análisis Kaplan-Meier de supervivencia dependiendo del nivel de inmunoglobulinas en el grupo de SOFA ≥ 8

	<i>SOFA < 8</i>					
	< puntos de corte		≥ puntos de corte		Δ (días)	<i>p</i>
	n	days [CI95%]	n	days [CI95%]		
IgG (total) = 407 mg/dl	31	23.7 [21.2 – 26.2]	91	26.8 [25.9 – 27.6]	3.1	0.007
IgG1 = 332 mg/dl	30	23.6 [21.1 – 26.2]	92	26.8 [26.0 – 27.7]	3.2	0.005
IgG2 = 10 mg/dl	39	24.5 [22.4 – 26.6]	83	26.7 [25.8 – 27.6]	2.2	0.018
IgM = 43 mg/dl	72	25.3 [24.0 – 26.7]	50	27.1 [25.9 – 28.2]	1.8	0.026
IgA = 219 mg/dl	49	25.1 [23.53 – 26.8]	73	26.7 [25.7 – 27.7]	1.6	0.050
ISC IgGAM (0/1)	17	20.3 [16.5 – 24.1]	105	26.9 [26.2 – 27.7]	6.6	0.001

Tabla 4. Media del tiempo de supervivencia (días) en el grupo de SOFA < 8 basado en los puntos de corte de las inmunoglobulinas. Las diferencias entre los grupos se obtuvieron mediante test log-rank. Δ (días) representa [(media de días de supervivencia en pacientes con niveles de inmunoglobulinas por encima del punto de corte) – (media de días de supervivencia en pacientes con niveles de inmunoglobulinas por debajo del punto de corte)]. Se censuró el tiempo a 28 días tras el ingreso en UCI.

Predicción del riesgo de mortalidad por análisis de regresión

Para evaluar el impacto del punto de corte de las inmunoglobulinas en el riesgo de mortalidad, se realizó el análisis de regresión que predice la mortalidad hospitalaria en el grupo de pacientes con SOFA < 8.

Sólo el inmuno-escore que contenía los tres isotipos de inmunoglobulinas (ISC IgGAM) presentó diferencias en la proporción de supervivientes y no supervivientes entre pacientes con altos y bajos niveles de Inmunoglobulinas.

		<i>Pacientes con SOFA < 8</i>		
	Puntos de corte	No supervivientes / "n" total en cada categoría	%	p
IgG (total)	< 407 mg/dl	10 / 31	32.3%	0.119
	≥ 407 mg/dl	18 / 91	19.8%	
IgG1	< 332 mg/dl	10 / 30	33.3%	0.119
	≥ 332 mg/dl	18 / 92	19.6%	
IgG2	< 10 mg/dl	11 / 39	28.2%	0.344
	≥ 10 mg/dl	17 / 83	20.5%	
IgM	< 43 mg/dl	19 / 72	26.4%	0.279
	≥ 43 mg/dl	9 / 50	18.0%	
IgA	< 219 mg/dl	14 / 49	28.6%	0.226
	≥ 219 mg/dl	14 / 73	19.2%	
ISC IgGAM	= 0	9 / 17	52.9%	0.002
	= 1	19 / 105	18.1%	

Tabla 5. Proporción de supervivientes y no supervivientes en el hospital en el grupo de pacientes con SOFA < 8 dependiendo del punto de corte de las inmunoglobulinas.

El análisis multivariante confirmó que el ISC IgGAM es un buen predictor de mortalidad hospitalaria, y además no está afectado por la presencia de inmunosupresión previa (Tabla).

Inmunoglobulinas	Pacientes con SOFA < 8			
	OR	CI 95%		p
ISC IgGAM = 0	7.98	1.94	32.87	0.004

Tabla 6. Análisis de regresión logística multivariante para evaluar la asociación entre inmunoglobulinas y el riesgo de mortalidad en el hospital en el grupo de SOFA < 8. Variables de ajuste para A. fueron (edad) (presencia de inmunosupresión previa) (puntuación APACHE-II) (infección microbiológica confirmada).

Influencia de la hemodilución en los resultados

La hemodilución no afectó a los resultados en el grupo de pacientes con SOFA<8, como demuestra la ausencia de correlación significativa en el test de Spearman entre los niveles de inmunoglobulinas y la concentración de albúmina en plasma ($p<0.05$)

DISCUSIÓN

Este estudio muestra que la influencia de los niveles de inmunoglobulinas endógenas en el pronóstico de pacientes con sepsis se restringe a aquellos individuos ingresados en UVI con un fallo de órgano moderado (SOFA<8). Además la presencia simultánea de niveles bajos de IgG, IgA e IgM es un marcador predictor de la mortalidad hospitalaria en estos pacientes, independientemente de la presencia de inmunosupresión previa.

Evaluar el estado inmunológico de los pacientes es crucial para mejorar las respuestas biológicas en la sepsis [20,21,22]. Estos resultados pueden contribuir a personalizar el tratamiento con inmunoglobulinas de administración intravenosa (IGIV) en esta enfermedad [5,13]. En diversos estudios se ha tratado de demostrar los beneficios de la administración de IGIV en sepsis sin resultados concluyentes hasta el momento presente. Este hecho se puede deber a los diferentes factores que afectan tanto a pacientes como a la preparación de IGIV. Los resultados de este estudio pueden mejorar los futuros diseños de ensayos con IGIV en sepsis. Este trabajo demuestra que los pacientes con sepsis no deberían ser considerados como un grupo de pacientes homogéneos.

El impacto de IGIV en el resultado de pacientes debería ser analizado estratificando los pacientes por sus niveles de inmunoglobulinas endógenas y por la gravedad de la enfermedad tras el ingreso en la UCI. El uso de nefelometría cinética permite la cuantificación del nivel de las inmunoglobulinas en plasma en menos de dos horas.

Según los datos obtenidos en este estudio, las preparaciones de IGIV que contienen IgG, IgA e IgM (como Pentaglobina, Biotest®), podrían ser más efectivas que aquellos preparados que sólo contienen IgG[24,25,26]. En un meta-análisis en 2007 (Kreymann KG et al) de estudios randomizados y controlados que abordaban el tratamiento de la sepsis y shock séptico con inmunoglobulinas polivalentes, se observó una fuerte tendencia a favor de las preparaciones con inmunoglobulinas que contenían los tres isotipos mayoritarios [27].

La mayor limitación de este estudio es que los niveles de inmunoglobulinas fueron obtenidas de muestras de los estudios GRECIA y ABISS, y como consecuencia el estudio es retrospectivo. En consecuencia, los próximos estudios deben ser prospectivos para confirmar los resultados obtenidos en éste.

CONCLUSIONES

1. Los niveles de inmunoglobulinas endógenas tienen diferente impacto en el riesgo de mortalidad de los pacientes con sepsis según la gravedad de los mismos. La influencia de los niveles de inmunoglobulinas endógenas en el pronóstico de estos pacientes se restringe a aquellos individuos que presentan un grado de fallo de órgano moderado (SOFA<8).
2. La presencia simultánea de niveles bajos de IgG, IgA e IgM es un marcador predictor de la mortalidad hospitalaria en estos pacientes, independientemente de la presencia de inmunosupresión previa
3. Estos resultados apoyan por tanto que los pacientes que podrían beneficiarse de las terapias de reemplazo con IGIV son aquellos que presentan un grado de fallo de órgano moderado y bajos niveles endógenos de los tres isotipos de inmunoglobulinas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:775–87
2. Linde-Zwirble WT, Angus DC. Severe sepsis epidemiology: sampling, selection, and society. *Crit Care*. 2004;16:222–226. doi: 10.1186/cc2917.
3. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, et al; Working Group on “Sepsis-Related Problems” of the European Society of Intensive Care Medicine. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med*. 1998;26(11):1793-1800.
4. Bermejo-Martin JF, Andaluz-Ojeda D, Almansa R, Gandía F, Gómez-Herreras JJ, Gomez-Sanchez E, et al. Defining immunological dysfunction in sepsis: a requisite tool for precision medicine. *J Infect*. 2016;72:525–36.
5. Shankar-Hari M, Spencer J, Sewell WA, Rowan KM, Singer M. Bench-to bedside review: immunoglobulin therapy for sepsis—biological plausibility from a critical care perspective. *Crit Care Lond Engl*. 2012;16:206.
6. Schroeder HW, Cavacini L. Structure and Function of Immunoglobulins. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;125(2 0 2):S41-S52. doi:10.1016/j.jaci.2009.09.046.
7. Späth PJ. Structure and function of immunoglobulins. *Sepsis*. 1999;16:197–218. doi: 10.1023/A:1009899803032.
8. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med*. 2001;16:747–755. doi: 10.1056/NEJMra993360.
9. Berlot G, Vassallo MC, Busetto N, Bianchi M, Zornada F, Rosato I, et al. Relationship between the timing of administration of IgM and IgA enriched immunoglobulins in patients with severe sepsis and septic shock and the outcome: a retrospective analysis. *J Crit Care*. 2012;27:167–71. doi: 10.1016/j.jcrc.2011.05.012.
10. Almansa R, Tamayo E, Andaluz-Ojeda D, Nogales L, Blanco J, Eiros JM, et al. The original sins of clinical trials with intravenous immunoglobulins in sepsis. *Crit Care Lond Engl*. 2015;19:90.

11. 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.* 2014;276:404–12. doi: 10.1111/joim.12265.
12. Andaluz-Ojeda D, Iglesias V, Bobillo F, Almansa R, Rico L, Gandía F, et al. Early natural killer cell counts in blood predict mortality in severe sepsis. *Crit Care.* 2011;15:R243. doi: 10.1186/cc10501.
13. Alejandria MM, Lansang MAD, Dans LF, Mantaring JB. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013;16(9):CD001090.
14. Shankar-Hari M, Culshaw N, Post B, Tamayo E, Andaluz-Ojeda D, Bermejo-Martín JF, et al. Endogenous IgG hypogammaglobulinaemia in critically ill adults with sepsis: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2015;41:1393–401.
15. Dietz S, Lautenschläger C, Müller-Werdan U, Pilz G, Fraunberger P, Päsler M, et al. Serum IgG levels and mortality in patients with severe sepsis and septic shock : the SBITS data. *Med. Klin. Intensivmed. Notfallmedizin.* 2016;1–9.
16. Bermejo Martín JF, Giamarellos-Bourboulis EJ. Endogenous immunoglobulins and sepsis: New perspectives for guiding replacement therapies. *IntJ Antimicrob Agents.* 2015;46(Suppl 1):S25–8.
17. Andaluz-Ojeda D, Nguyen HB, Meunier-Beillard N, Cicuéndez R, Quenot J-P, Calvo D, et al. Superior accuracy of mid-regional proadrenomedullin for mortality prediction in sepsis with varying levels of illness severity. *Ann Intensive Care.* 2017;7:15.
18. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315:801–10.
19. Herrán-Monge R, Muriel-Bombín A, García-García MM, Merino-García PA, Cítores-González R, Fernández-Ratero JA, et al. Mortality reduction and long-term compliance with surviving sepsis campaign: A Nationwide Multicenter Study. *Shock Augusta Ga.* 2016;45:598–606.
20. Sánchez B, Ferrer R, Suarez D, Romay E, Piacentini E, Gomà G, et al. Declining mortality due to severe sepsis and septic shock in Spanish intensive care units: a two-cohort study in 2005 and 2011. *Med Intensiva.* 2017;41:28–37.
21. Bermejo-Martin JF, Tamayo E, Andaluz-Ojeda D, Martín-Fernández M, Almansa R. Characterizing systemic immune dysfunction syndrome to fill in the gaps of SEPSIS-2 and SEPSIS-3 definitions. *Chest.* 2017;151:518–9.

22. 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;17:109.
23. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent J-L. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Prim.* 2016;2:16045.
24. Neilson AR, Burchardi H, Schneider H. Cost-effectiveness of immunoglobulin M-enriched immunoglobulin (Pentaglobin) in the treatment of severe sepsis and septic shock. *J Crit Care.* 2005;20:239–49.
25. Welte T, Dellinger RP, Ebel H, Ferrer M, Opal SM, Schliephake DE, et al. Concept for a study design in patients with severe community-acquired pneumonia: a randomised controlled trial with a novel IGM-enriched immunoglobulin preparation—The CIGMA study. *Respir Med.* 2015;109:758–67.
26. Giamarellos-Bourboulis EJ, Tziolos N, Routsis C, Katsenos C, Tsangaris I, Pneumatikos I, et al. Improving outcomes of severe infections by multidrug-resistant pathogens with polyclonal IgM-enriched immunoglobulins. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22:499–506.
27. Kreymann KG, de Heer G, Nierhaus A, Kluge S. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit Care Med.* 2007;35:2677–85.