



Universidad de Valladolid

MARCADORES INMUNOLÓGICOS EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE SEPSIS

Máster en Investigación en Ciencias de la Salud
Ana Ávila Alonso

ÍNDICE

- 1.Introducción..... págs. 1-6
- 2.Hipótesis y objetivos..... pág 7
- 3.Material y métodos..... págs. 8-10
- 4.Resultados..... págs. 11-23
- 5.Discusión..... págs. 24-27
- 6.Conclusión..... pág 28
- 7.Bibliografía..... pág 29-31

INTRODUCCIÓN

La sepsis se define como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) provocado por la presencia de un foco infeccioso documentado clínicamente o microbiológicamente. De acuerdo con el ACCP (*American College of Chest Physicians*) y la SCCM (*Society of Critical Care Medicine*), tanto la sepsis como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) se caracterizan por la presencia de al menos dos de los siguientes criterios: 1) temperatura $>38^{\circ}$ o $<36^{\circ}$, 2) frecuencia cardíaca >90 latidos por minuto, 3) frecuencia respiratoria >20 respiraciones por minuto o $\text{PaCO}_2 <32 \text{ mmHg}$, 4) leucocitos $>12000/\text{mm}^3$, leucocitos $<4000/\text{mm}^3$ o $>10\%$ de cayados. La diferencia por tanto entre sepsis y SIRS radica en la presencia de infección(1,2). Se considera sepsis grave cuando ésta va acompañada de hipotensión (presión arterial sistólica $<90 \text{ mmHg}$, PAM $<65 \text{ mmHg}$ o un descenso de la presión arterial sistólica $>40 \text{ mmHg}$ respecto a la basal), hipoperfusión (lactato arterial $>27 \text{ mg/dl}$) y/o disfunción de algún órgano; hablamos de shock séptico ante una situación de sepsis grave con hipotensión persistente a pesar de fluidoterapia $>20 \text{ ml/kg}$ en una hora o que requiere la utilización de sustancias vasoactivas.

La fisiopatología de la sepsis es compleja, aunque numerosas evidencias apuntan fundamentalmente a una respuesta anormal del sistema inmune(3).

Ante la presencia de un foco infeccioso, el organismo responde con la activación del sistema inmune como mecanismo de defensa. Los microorganismos son reconocidos por los monocitos circulantes y los macrófagos tisulares, que actúan como primera línea defensiva, desencadenando una "tormenta de citoquinas". Por una parte, aumenta la producción de citoquinas proinflamatorias, tales como $\text{TNF}\alpha$, interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) e interleucina 8 (IL-8), responsables de la fiebre,

leucocitosis, taquicardia, extravasación, hipotensión y secreción de proteínas de fase aguda que se observa en la sepsis. Al mismo tiempo, y para contrarrestar el poder proinflamatorio, aumenta también la producción de interleucina 10 (IL-10), única citoquina antiinflamatoria, desencadenándose una respuesta con las siguientes características:

- Mayor producción de LF-T Th2 y LF-T reguladores frente a LF-T Th1 y LF-T T17.
- Linfopenia de LF-T CD4+.
- Hipofunción de linfocitos B.
- Fracaso de los monocitos para producir citoquinas.
- Disminución de la expresión HLA-DR en monocitos.
- Alteración de la fagocitosis por parte de los macrófagos.
- Apoptosis de los linfocitos.

Todo esto conlleva a un deterioro generalizado de la respuesta inmune que provoca que la capacidad del huésped para combatir la infección esté comprometida(4).

Actualmente se tiene más información acerca de la patogénesis de la sepsis, sin embargo, los datos epidemiológicos resultan preocupantes.

La incidencia de la infección, y sus diferentes niveles de gravedad, sepsis, sepsis grave y shock séptico se están incrementando en los últimos años, convirtiéndola en una patología emergente. A pesar de que las mejoras terapéuticas son capaces de disminuir la mortalidad, su incidencia cada vez mayor conlleva que la mortalidad bruta siga en aumento.

En España es la patología más prevalente de nuestros hospitales, afectando fundamentalmente a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), y siendo la causa más frecuente de muerte en UCIs no coronarias. Un reciente estudio en los hospitales de

Madrid establece una incidencia acumulada de 333 casos por 100.000 habitantes y una incidencia acumulada de ingresos hospitalarios del 4,4%. La mortalidad de la sepsis grave es del 28%. En un estudio multicéntrico realizado en las UCIs de Castilla y León, la mortalidad de los pacientes ingresados con sepsis grave en dichas unidades fue del 48% y la mortalidad hospitalaria del 54%.

En Estados Unidos la incidencia es de 300 casos por 100.000 habitantes y año, de los cuales, aproximadamente las dos terceras partes recibieron cuidados intensivos. Esta incidencia es significativamente mayor que la de otras enfermedades bien conocidas, como la insuficiencia cardíaca, el SIDA, el cáncer de mama, colon, páncreas y próstata juntos, con un incremento estimado en su incidencia anual del 1,5%, calculándose hasta 1.110.000 casos en el año 2020.()Así mismo, se ha observado un incremento anual en la hospitalización del 8,2%. Según este mismo estudio, la sepsis grave fue la causa de muerte de casi el 10% de todos los fallecimientos de Estados Unidos en 1995. En función de los niveles de gravedad, la mortalidad de la sepsis es de un 16%, la sepsis grave un 29% y la del shock séptico es superior al 45%. El número total de fallecidos por sepsis calculado para Estados Unidos fue de 215000 por año, similar al de fallecidos por infarto de miocardio, y significativamente mayor que las muertes por cáncer de mama y SIDA.

Además de la importante morbilidad y mortalidad, la sepsis también supone un importante impacto económico. El coste de un paciente séptico es superior al 140% con respecto a otros pacientes ingresados en el hospital. Se calcula que cada caso cuesta en Estados Unidos cerca de 34.000 euros, y en Europa entorno a 27.000 euros. Dichos pacientes suponen entre el 40 y 60% del coste total de una UCI.(5,6)

Hoy en día sabemos que la sepsis requiere una identificación rápida y un tratamiento inmediato, pasando de esta forma a engrosar el grupo de enfermedades tiempo-dependientes (como el infarto de miocardio, traumatismo grave o el ictus), entendiéndose tales aquellas en las que el retraso diagnóstico/terapéutico influye negativamente en la evolución del proceso, y por tanto, una actuación adecuada puede modificar el pronóstico de los pacientes. En 2001, un estudio demostró que la intervención precoz en las primeras 6 horas disminuía la mortalidad. Esto llevó a las sociedades científicas a lanzar campañas y elaborar protocolos de actuación. Se dispone de suficiente evidencia científica para afirmar que la aplicación precoz y dirigida de una serie de medidas diagnóstico-terapéuticas suponen una disminución significativa de la mortalidad, estancia hospitalaria e incluso de los recursos y costes hospitalarios.

Dadas las manifestaciones clínicas inespecíficas de la sepsis y su dificultad incluso para definirla, las consecuencias fatales que puede llegar a ocasionar, la mayor incidencia en los últimos años y los costes sanitarios que supone, el contar con una herramienta que nos lleve a realizar un diagnóstico precoz y así poder iniciar el tratamiento cuanto antes, es de vital importancia.

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

La utilización de parámetros inmunológicos es útil para el diagnóstico diferencial de sepsis en una UCI.

El objetivo principal de este trabajo es encontrar marcadores inmunológicos que diferencien entre pacientes sépticos y no sépticos de manera precoz.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Criterios de inclusión

Se trata de un estudio observacional prospectivo de un año de duración, realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Clínico Universitario de Valladolid entre enero de 2010 y enero de 2011. Todos los pacientes con edad igual o superior a 18 años que ingresaron en esta unidad durante ese período y que firmaron el consentimiento informado fueron incluidos en él. El día de su admisión en el servicio de la UCI fue considerado el día 1 del análisis.

Los pacientes fueron clasificados en dos grupos: no sépticos y sépticos, incluyendo en este último grupo los pacientes con sepsis, sepsis severa y shock séptico.

La sepsis fue definida por la presencia de un foco infeccioso ante dos o más criterios de respuesta inflamatoria sistémica. Se consideró sepsis severa cuando la sepsis iba acompañada de disfunción orgánica o hipoperfusión tisular. El shock séptico fue definido como hipotensión (presión arterial sistólica inferior a 90 mmHg) a pesar de fluidoterapia (mayor de 1.500 ml) o el uso de sustancia vasoactivas.

Los pacientes que en el día el ingreso no presentaron manifestaciones clínicas ni microbiológicas de infección fueron incluidos en el grupo de pacientes no sépticos.

Criterios de exclusión

Todos aquellos pacientes con inmunodeficiencias, terapia inmunosupresora al ingreso, parada cardíaca, pacientes con shock hemorrágico, SDRA, politrasfundidos o pacientes al borde de la muerte y sin capacidad de revertir su estado fueron excluidos del estudio.

Diagnóstico microbiológico

La identificación de los microorganismos necesaria para clasificar a los pacientes como sépticos, se llevó a cabo a partir de cultivos de muestras biológicas en función de la sospecha del foco diagnóstico, junto con el test de detección de antígeno en orina de *Legionella pneumophila* o *Streptococcus pneumoniae*. Los microorganismos considerados potentes contaminantes no fueron considerados.

Laboratorio de inmunología

Al ingreso en la UCI se extrajo una muestra de suero para cada paciente, en la que se determinaron los niveles de IgG, IgM, IgA, C3 y C4 por nefelometría con el DadeBehring BN II SystemNephelometer (SiemensHealthcareDiagnostics, Deerfield, IL, USA). Al mismo tiempo se recogió una muestra de sangre en tubos con el anticoagulante ácido etilendiaminotetraacético para el estudio de las subpoblaciones linfocitarias. La cuantificación de linfocitos T (CD3+), linfocitos B (CD19+), linfocitos T helper (CD3+/CD4+), linfocitos T citotóxicos (CD3+/CD8+) y células NK (CD3-CD6+CD56+) se llevó a cabo con el citómetro de flujo BD FACSCalibur (342975; BD Biosciences).

Análisis estadístico

El test de Kolmogorov-Smirnov demostró ausencia de normalidad de los parámetros inmunológicos estudiados, por lo que se utilizaron pruebas no paramétricas. Las variables categóricas se compararon mediante el test estadístico Chi-Cuadrado, mientras que las cuantitativas con el test de U de Mann Whitney.

Las curvas de ROC se utilizaron para ver la sensibilidad y especificidad de los parámetros biológicos a la hora de discriminar entre sepsis y no sepsis. Se considera que un parámetro es un buen método diagnóstico cuando es estadísticamente significativo ($p < 0.05$) y tiene valores de AUC ≥ 0.7 .

Se utiliza regresión logística binaria ajustada por edad y APACHE para medir la fuerza de asociación entre los parámetros biológicos y la sepsis, y para establecer puntos de corte que permitan diferenciar a los pacientes sépticos de los no sépticos.

El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS para Windows versión 15.0 software (SPSS, Chicago, IL, USA).

RESULTADOS

Se incluyeron 133 pacientes, de los cuales 87 eran pacientes no sépticos (65,41%) y 46 sépticos (34,59%). El 67,18% de los pacientes del estudio eran hombres, y el 32,82% mujeres. La edad media de la población es de 60,81 años y presentan un APACHE de 19,07. Se realiza el test de Kolmogorov-Smirnov comprobando la ausencia de normalidad de las variables cuantitativas en ambos grupos de estudio (tabla 1).

	SEPSIS_NO_SEPSIS	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
lgGd1	,00	,080	82	,200*	,983	82	,361
	1,00	,135	43	,047	,907	43	,002
lgAd1	,00	,169	82	,000	,789	82	,000
	1,00	,232	43	,000	,680	43	,000
lgMd1	,00	,210	82	,000	,804	82	,000
	1,00	,214	43	,000	,799	43	,000
cd4d1	,00	,107	82	,020	,930	82	,000
	1,00	,241	43	,000	,570	43	,000
cd8d1	,00	,115	82	,009	,920	82	,000
	1,00	,282	43	,000	,461	43	,000
LBd1	,00	,190	82	,000	,802	82	,000
	1,00	,230	43	,000	,689	43	,000
NKd1	,00	,121	82	,005	,890	82	,000
	1,00	,323	43	,000	,527	43	,000
c3d1	,00	,070	82	,200*	,970	82	,052
	1,00	,110	43	,200*	,950	43	,060
c4d1	,00	,131	82	,001	,914	82	,000
	1,00	,191	43	,000	,699	43	,000

Tabla 1

*0=pacientes no sépticos. 1=pacientes sépticos.

La comparación de las características de ambos grupos se describe en la tabla 2 y en sus correspondientes gráficos Box-Plot (Figura1-11)

	NO SÉPTICOS (N=87)	SÉPTICOS (N=46)	VALOR <i>p</i>
EDAD	61,0	69.9 (15,0)	0,000
SEXO	Hombres:71,26% Mujeres: 28,74%	Hombres: 56,52% Mujeres: 43,48%	
APACHE	15,0 (11,0)	22,0 (12,5)	0,006
IgG	809,0 (412,7)	805,0 (417,0)	NS
IgM	60,0 (67,5)	47,0 (42,0)	NS
IgA	182,0 (160,25)	220,0 (158,0)	NS
C3	99,5 (44,5)	85,0 (51,0)	NS
C4	20,0 (13,0)	20,0 (13,0)	NS
LF-T CD4+	480,5 (398,5)	256,0 (411,0)	0,002
LF-T CD8+	274,5 (275,0)	138,0 (226,0)	0,001
LF-B	158,5 (198,7)	116,0 (192,0)	NS
NK	121,5 (119,0)	71,0 (104,0)	0,002
MORTALIDAD	17 (19,5%)	13 (34,8%)	

Tabla 2 .

*Los valores están expresados como mediana (rango intercuartílico).NS: nada significativo.

Los pacientes sépticos presentan mayor edad, con una mediana de 69,9 años.

El APACHE de los pacientes sépticos fue superior, con una mediana de 22. Este resultado era esperable puesto que el APACHE es una escala que mide la gravedad. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de LF-T CD4+, LF-T CD8+ y células NKs, cuyas medianas fueron 256.0, 138.0 y 71.0 respectivamente en pacientes sépticos frente a los pacientes no sépticos cuyas medianas resultaron 480.5, 274.5 y 121.5 respectivamente.

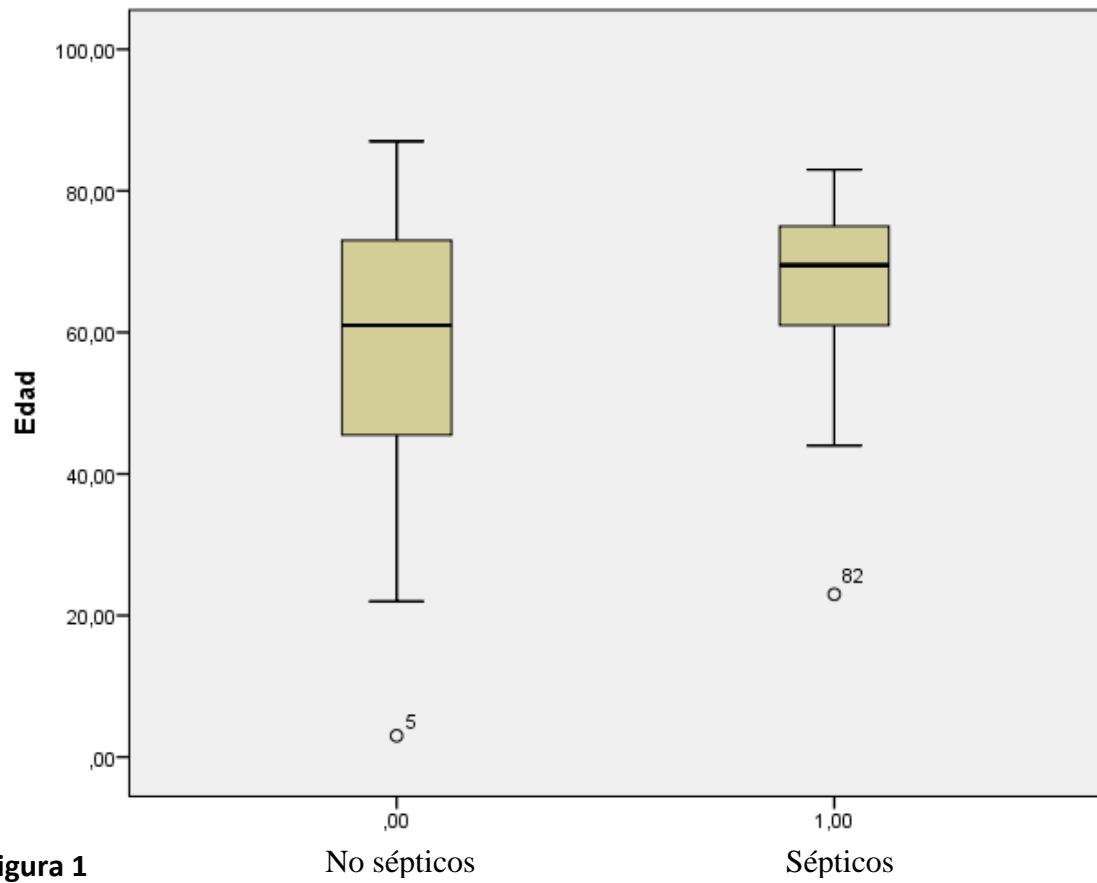


Figura 1

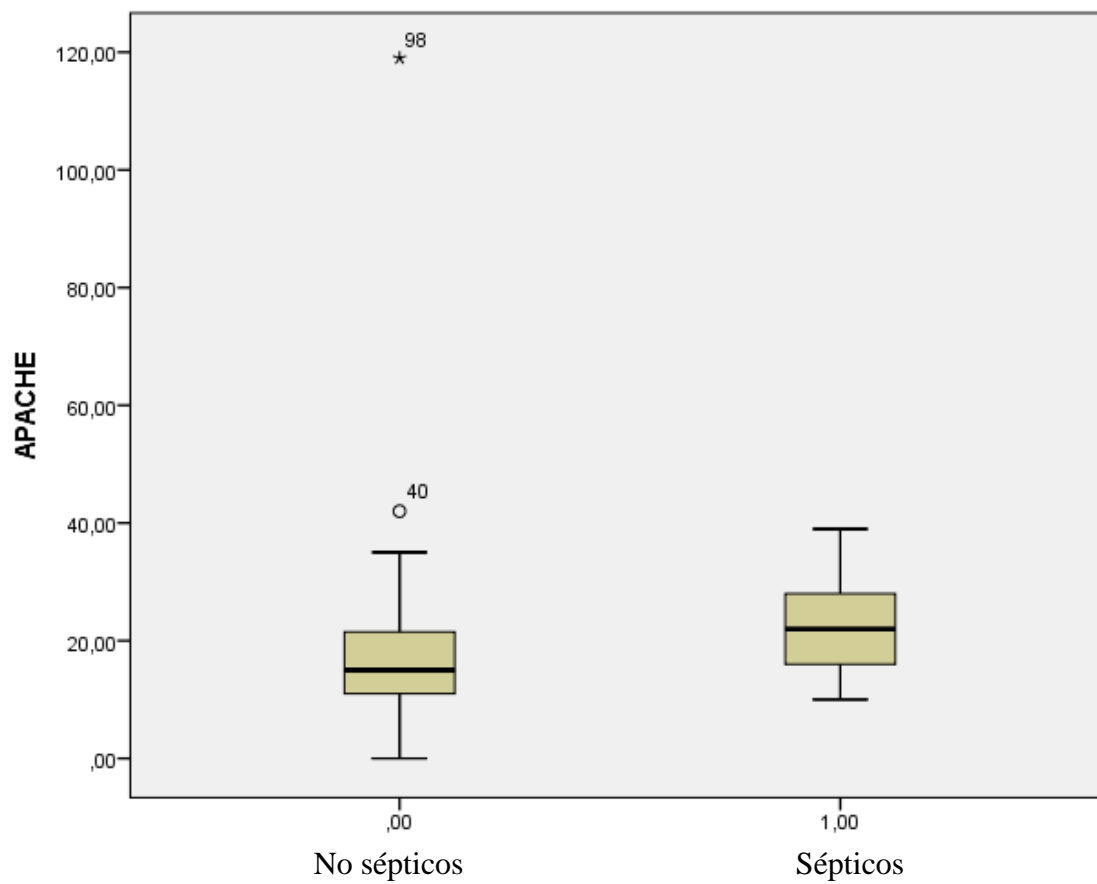


Figura 2

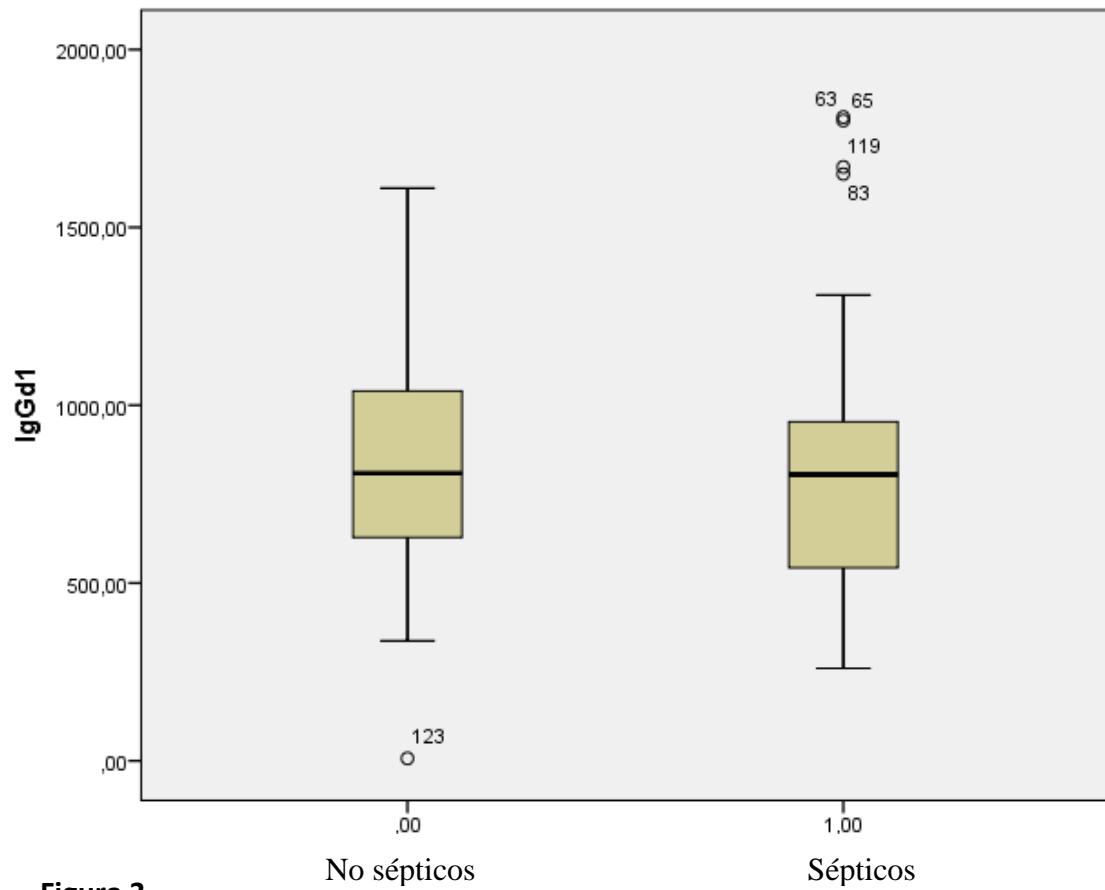


Figura 3

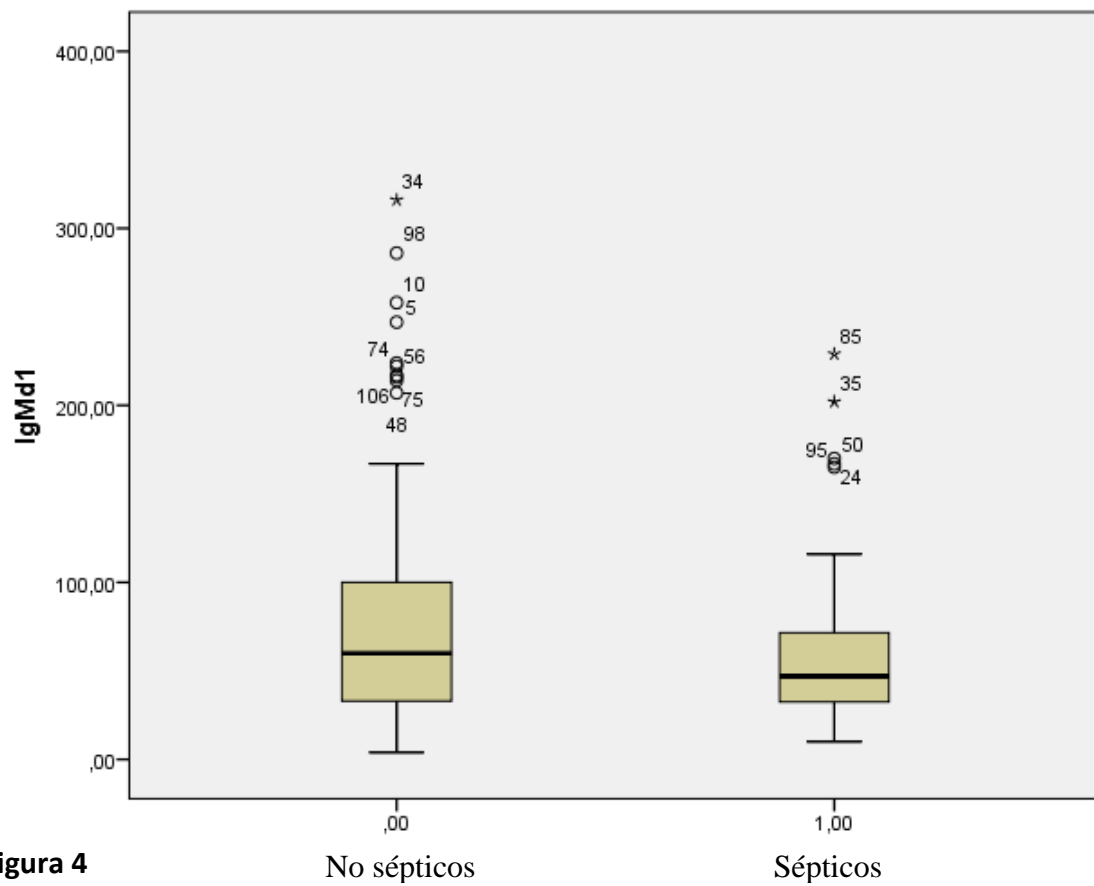


Figura 4

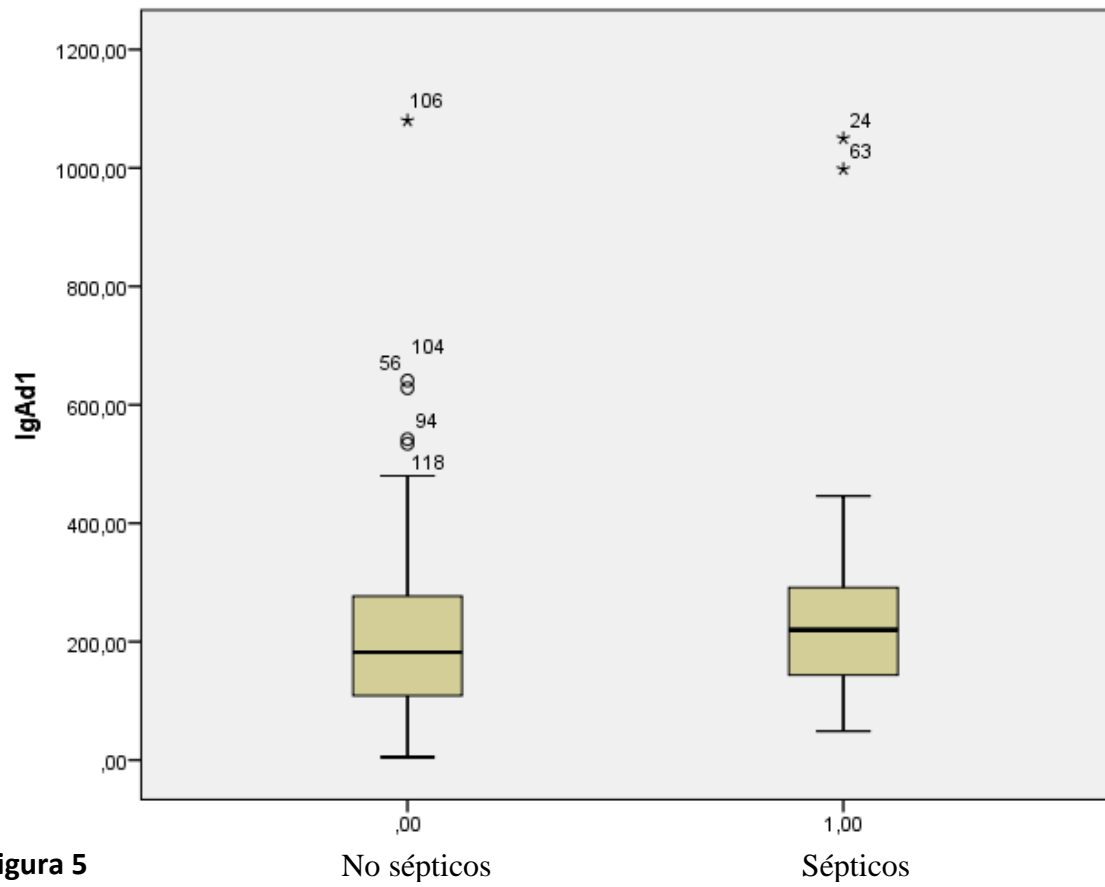


Figura 5

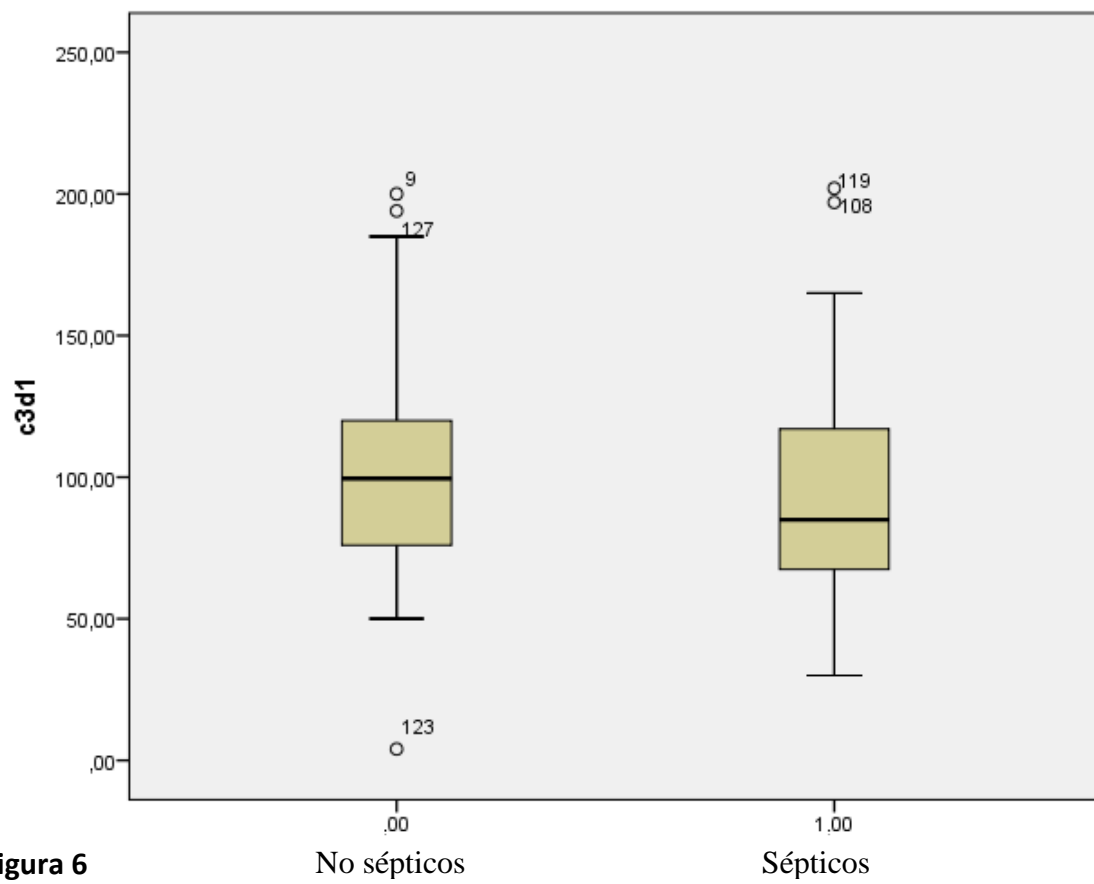


Figura 6

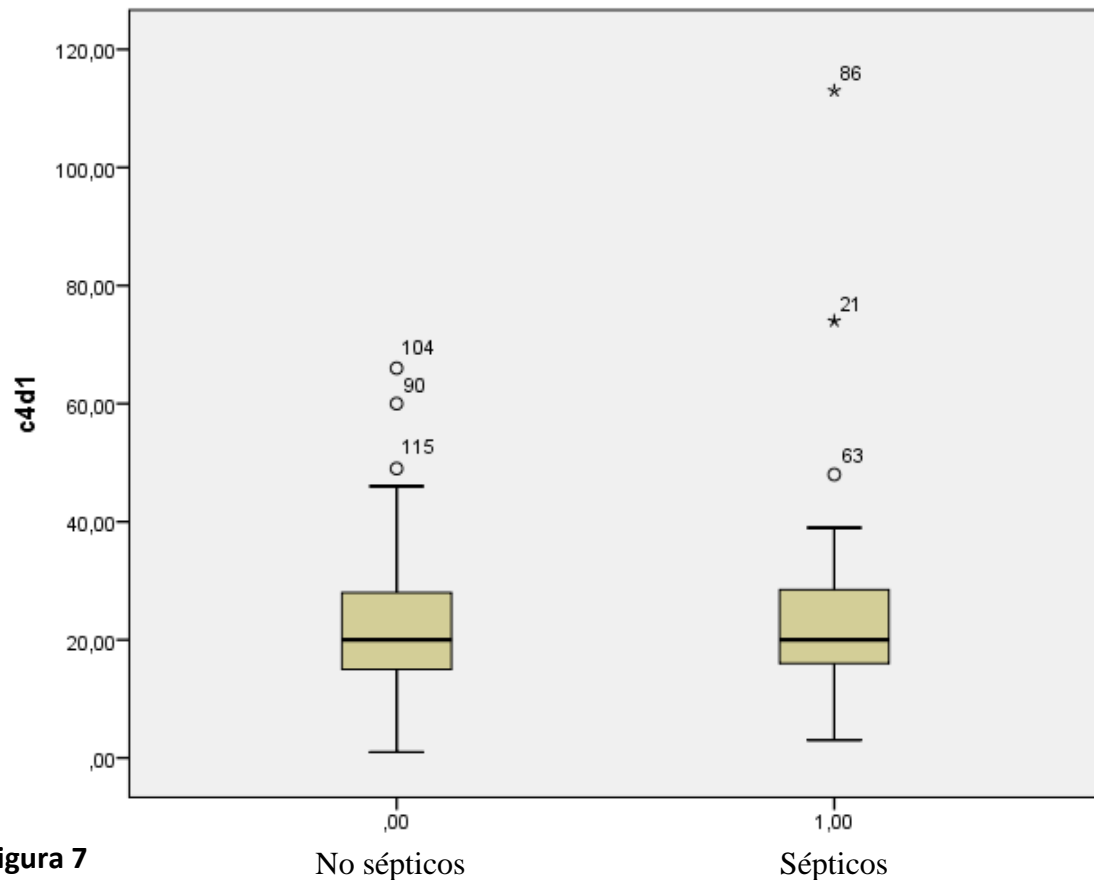


Figura 7

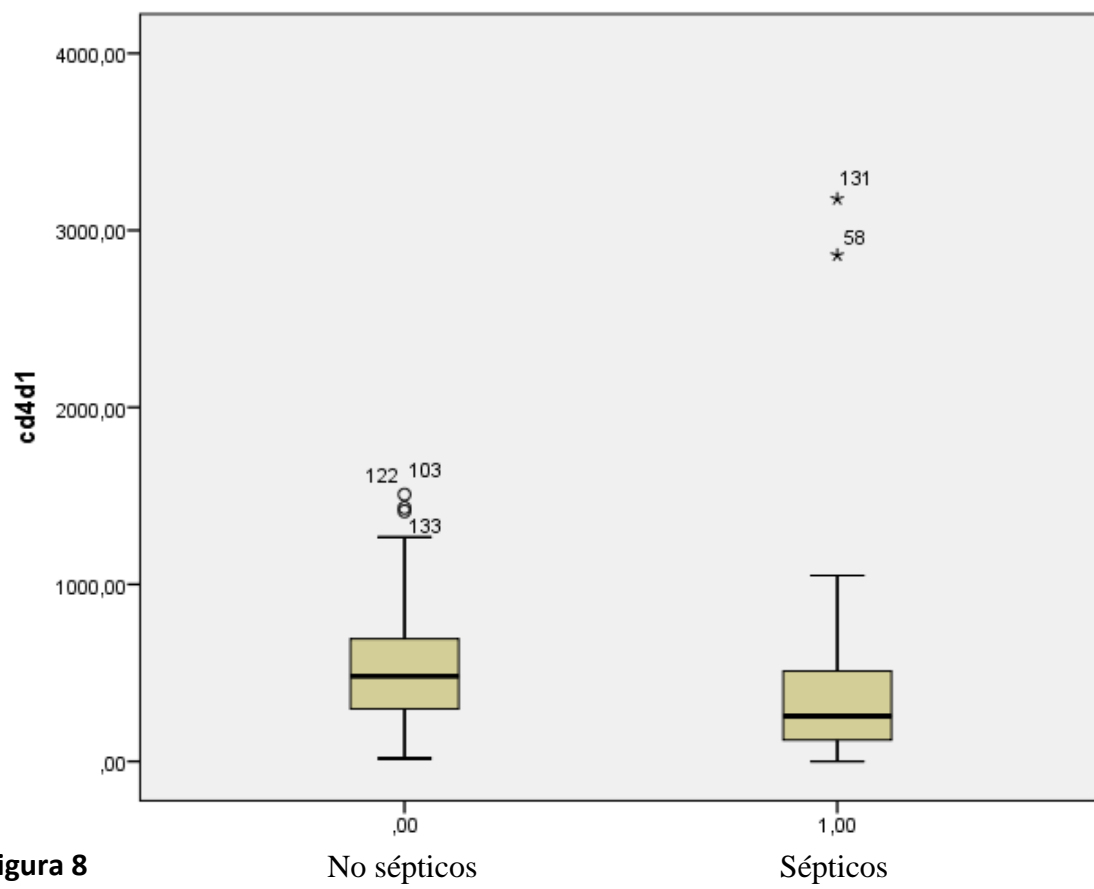


Figura 8

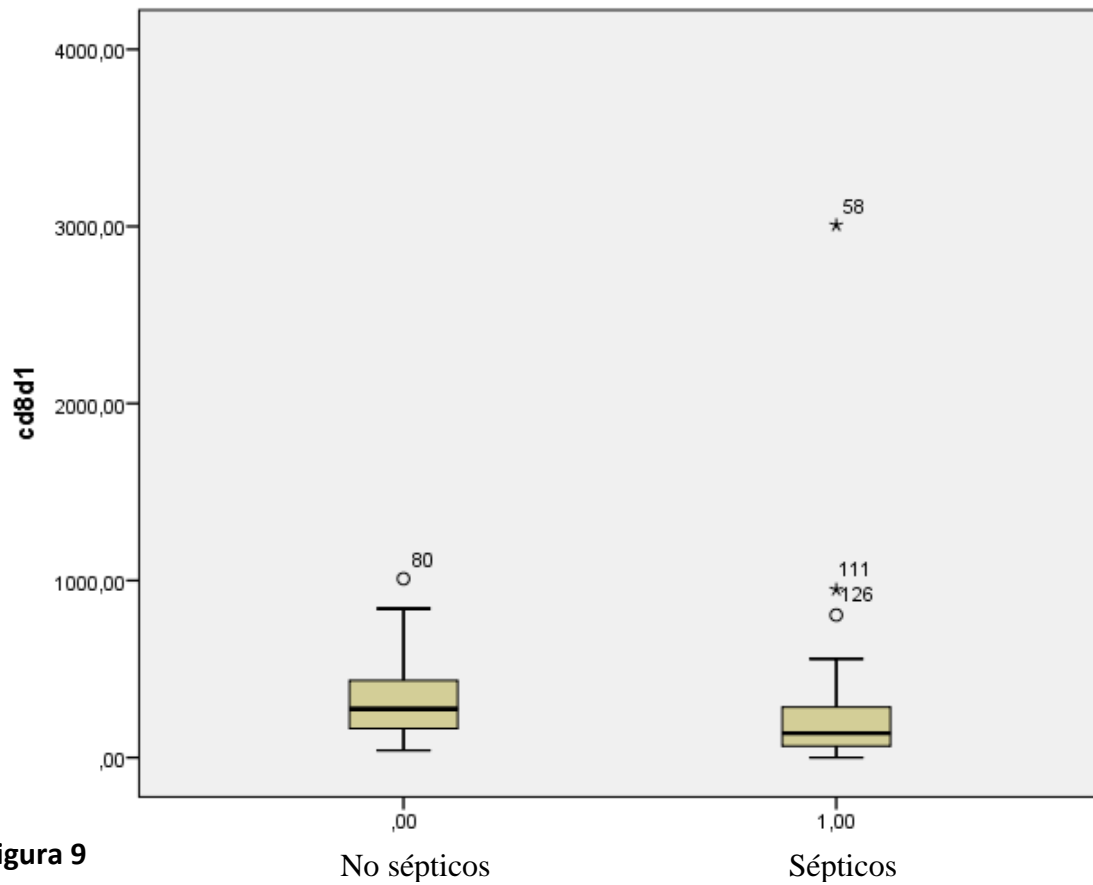


Figura 9

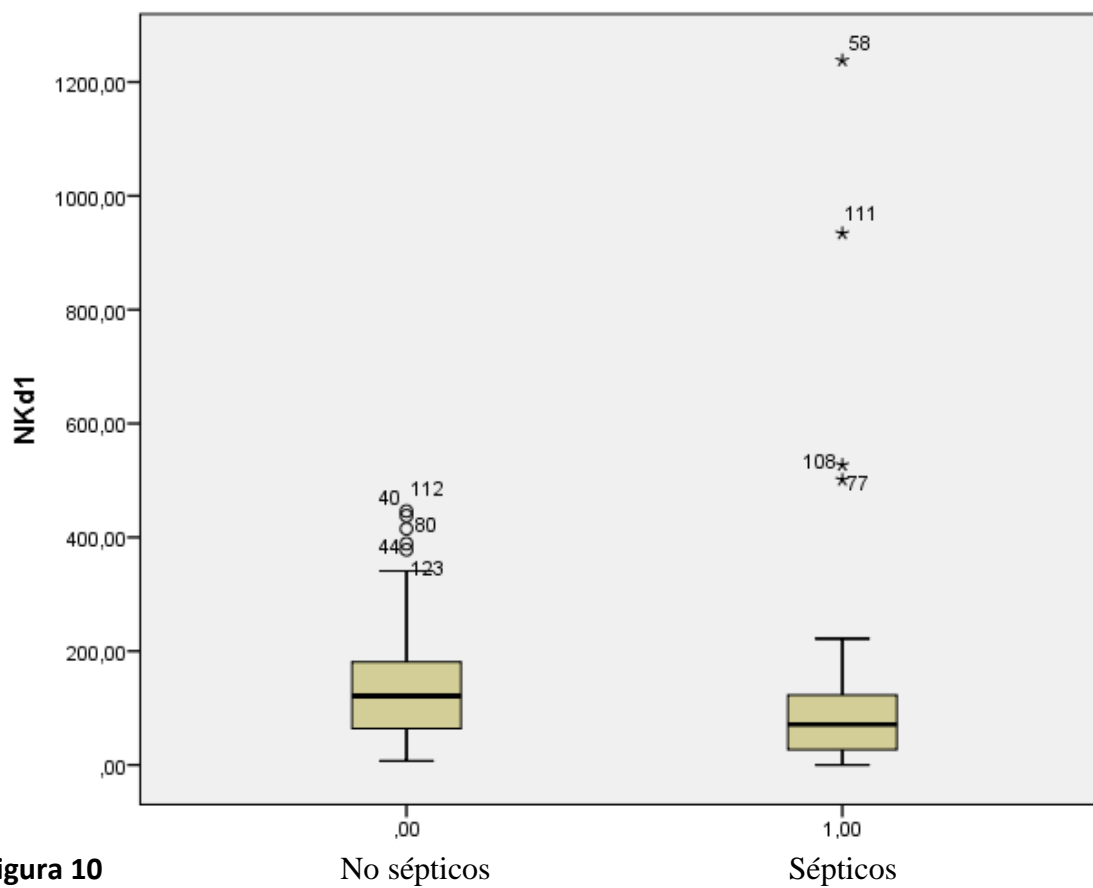


Figura 10

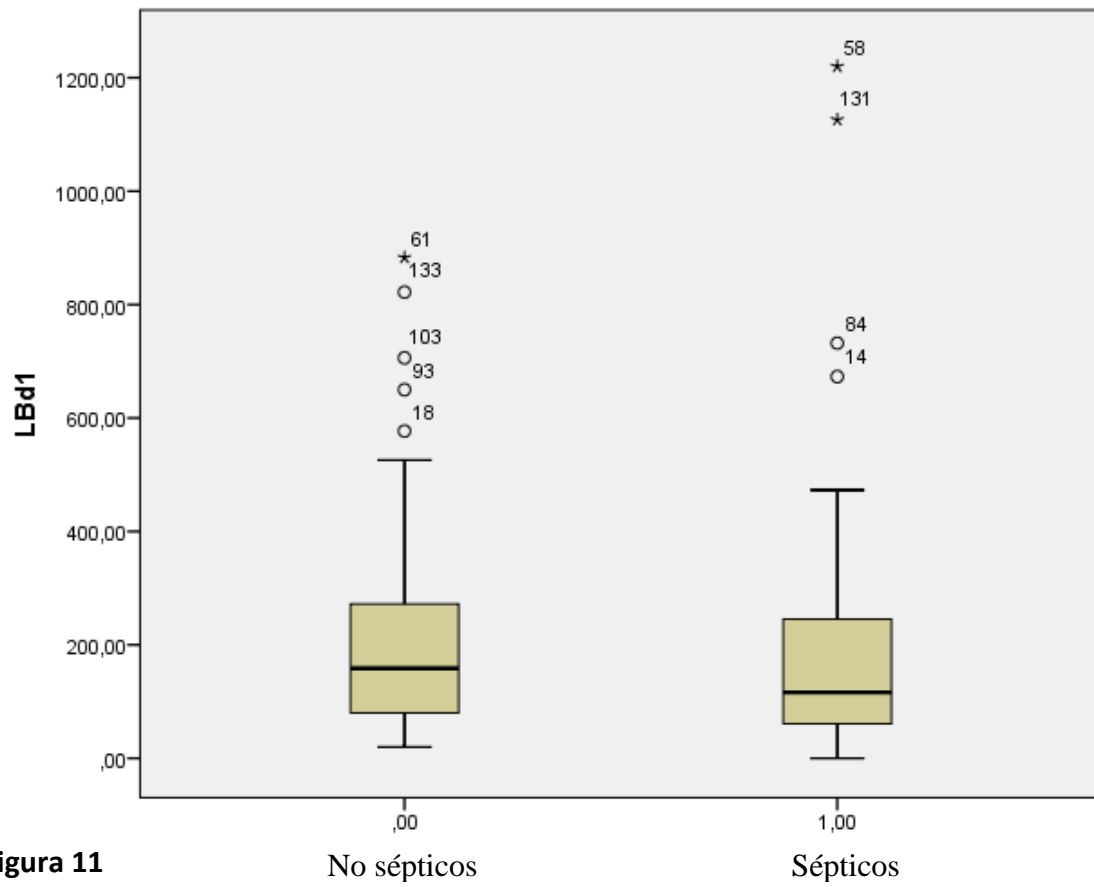


Figura 11

Se realizan las curvas ROC de los marcadores biológicos que presentaron diferencias estadísticamente para ver su sensibilidad y especificidad a la hora de discriminar entre sepsis y no sepsis. Curvas ROC Figuras 12-14. Tabla 3

	AUC (IC 95%)	ERROR ESTÁNDAR	<i>P</i>
LF-CD4+	0,66 (0,56-0,76)	0,052	0,002
LF-CD8+	0,67 (0,57-0,77)	0,052	0,001
NKs	0,66 (0,56-0,76)	0,053	0,002

Tabla 3

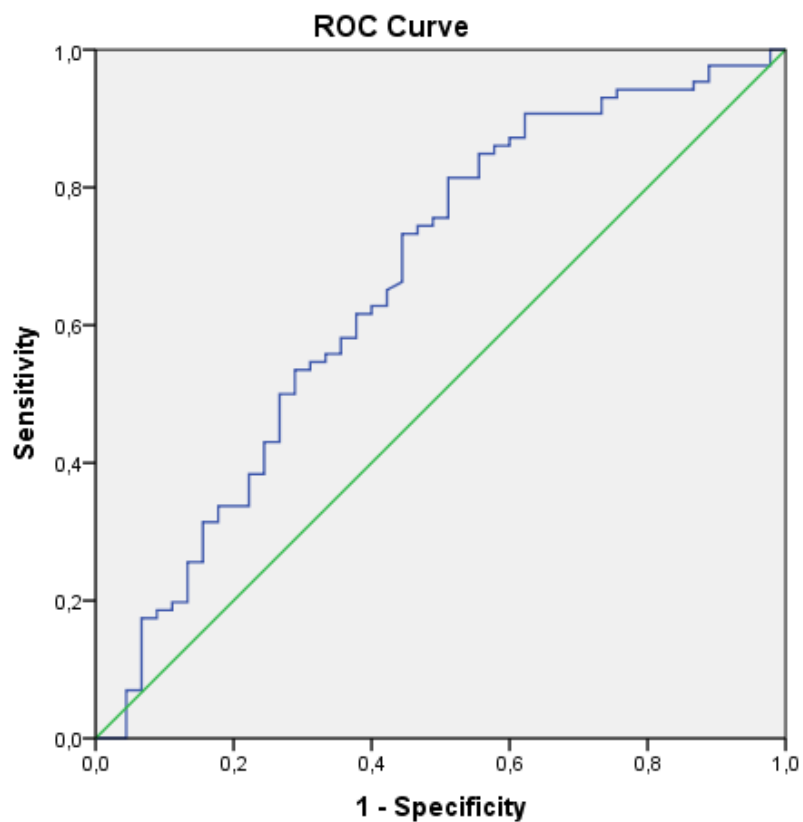


Figura 12. Curva ROC LF-T CD4+

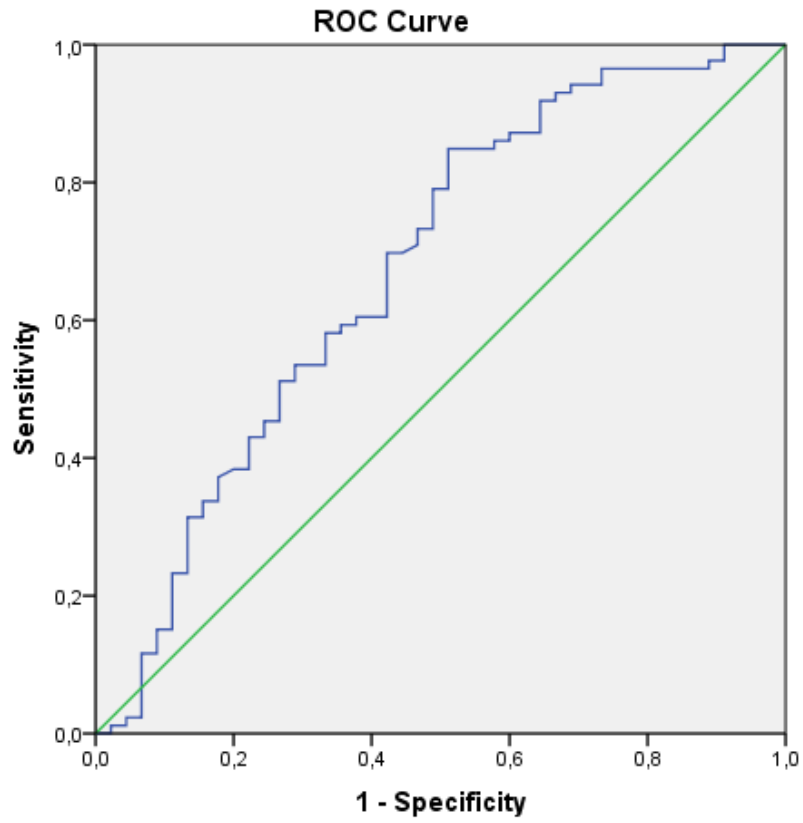


Figura 13 Curva ROC LF-T CD8+

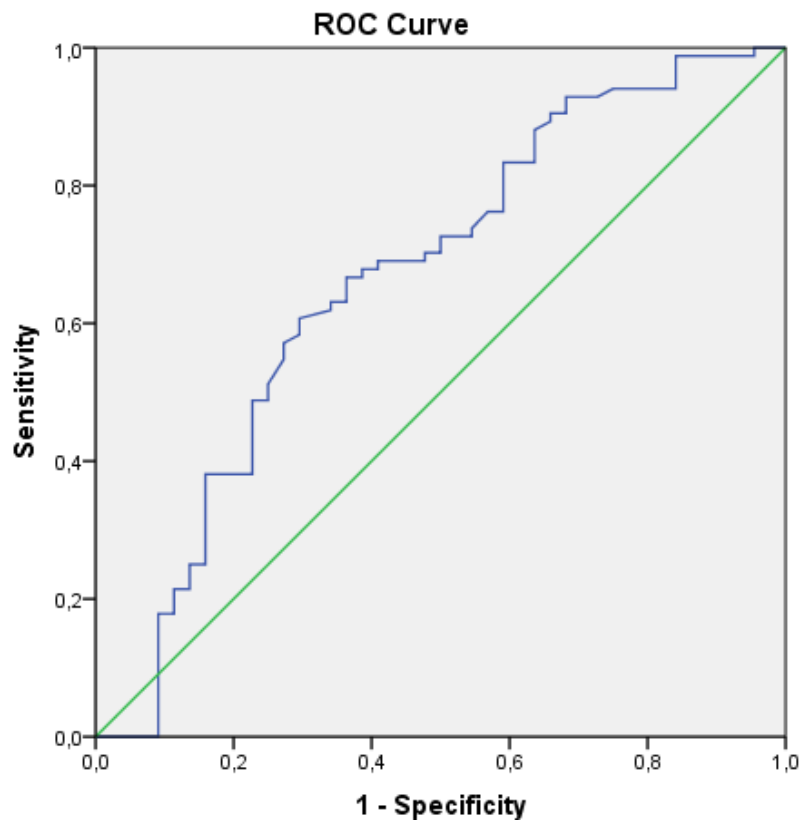


Figura 14 Curva ROC células NKs

Tras los valores de AUC obtenidos, se observa un moderado carácter discriminativo de las variables.

Se utiliza regresión logística binaria ajustada por edad y APACHE para medir la fuerza de asociación entre los parámetros biológicos y la sepsis; y para establecer puntos de corte que permitan predecir si un paciente está séptico o no. Para ello se calculan los deciles de los marcadores biológicos, y se introducen en la regresión logística como parámetros dicotómicos (Tablas 4-7). Se establece como punto de corte el último valor en el que cual se obtienen resultados estadísticamente significativos.

PERCENTILES	LF-TCD4+	LF-TCD8+	NKs
10	84,4000	58,0000	22,8000
20	176,6000	93,4000	45,0000
30	238,2000	130,0000	62,1000
40	307,0000	175,4000	79,2000
50	378,0000	225,0000	100,0000
60	482,2000	276,8000	129,2000
70	575,8000	338,6000	152,3000
80	697,8000	438,0000	196,0000
90	820,4000	610,0000	262,5000

Tabla 4

Células NK:

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	APACHE	,034	,021	2,511	1	,113	1,035	,992	1,079
	Edad	,039	,014	7,244	1	,007	1,040	1,011	1,070
	NKd1_129	-1,185	,419	8,005	1	,005	,306	,135	,695
	Constant	-3,276	,961	11,619	1	,001	,038		
Step 2 ^a	APACHE	,032	,020	2,580	1	,108	1,033	,993	1,074
	Edad	,040	,014	7,493	1	,006	1,040	1,011	1,070
	NKd1_152	-1,083	,452	5,751	1	,016	,339	,140	,820
	Constant	-3,428	,971	12,462	1	,000	,032		
Step 3 ^a	APACHE	,033	,020	2,900	1	,089	1,034	,995	1,074
	Edad	,037	,014	6,915	1	,009	1,038	1,010	1,067
	NKd1_196	-,478	,482	,982	1	,322	,620	,241	1,595
	Constant	-3,528	,965	13,359	1	,000	,029		

Tabla 5

Niveles de células NKs superiores a 152 van en contra de tener una sepsis.

LF-T CD8+

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	APACHE	,032	,021	2,312	1	,128	1,033	,991	1,076
	Edad	,033	,015	5,106	1	,024	1,034	1,004	1,064
	CD8_175	-,937	,395	5,632	1	,018	,392	,181	,849
	Constant	-2,797	1,023	7,473	1	,006	,061		
Step 2 ^a	APACHE	,033	,021	2,570	1	,109	1,034	,993	1,077
	Edad	,034	,015	5,339	1	,021	1,034	1,005	1,064
	CD8_225	-,813	,395	4,238	1	,040	,443	,204	,962
	Constant	-3,024	1,013	8,904	1	,003	,049		
Step 3 ^a	APACHE	,032	,020	2,621	1	,105	1,033	,993	1,074
	Edad	,035	,014	6,023	1	,014	1,036	1,007	1,065
	CD8_276	-,656	,409	2,569	1	,109	,519	,233	1,157
	Constant	-3,227	,995	10,512	1	,001	,040		

Tabla 6

Valores de LF-T CD8+ superiores a 225 van en contra de tener una sepsis.

LF-T CD4+

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	APACHE	,029	,021	1,961	1	,161	1,030	,988	1,073
	Edad	,030	,014	4,241	1	,039	1,030	1,001	1,060
	CD4d1_238	-1,037	,421	6,064	1	,014	,355	,155	,809
	Constant	-2,377	1,062	5,007	1	,025	,093		
Step 2 ^a	APACHE	,033	,021	2,507	1	,113	1,034	,992	1,077
	Edad	,033	,014	5,276	1	,022	1,034	1,005	1,063
	CD4d1_307	-,790	,393	4,039	1	,044	,454	,210	,981
	Constant	-2,907	1,018	8,149	1	,004	,055		
Step 3 ^a	APACHE	,033	,020	2,639	1	,104	1,034	,993	1,076
	Edad	,033	,014	5,285	1	,022	1,034	1,005	1,063
	CD4d1_378	-,610	,394	2,402	1	,121	,543	,251	1,175
	Constant	-3,066	1,014	9,138	1	,003	,047		

Tabla 7

El tener valores de LF-T CD4+ superiores a 307 va en contra de tener una sepsis.

DISCUSIÓN

La realización de un diagnóstico precoz es esencial para iniciar cuanto antes un tratamiento, frenar la gravedad del cuadro, y evitar así comprometer la función de los órganos. Dado que el diagnóstico de la sepsis es en parte microbiológico, y eso implica tiempo para que los microorganismos crezcan, el descubrimiento de marcadores clínicos resulta de vital importancia. Los primeros estudios que se llevaron a cabo se centraron en el papel de la procalcitonina y la proteína C reactiva (PCR) en el diagnóstico y monitorización de la sepsis. (5,6).

Aunque inicialmente la PCR fue aceptada como indicador de sepsis, numerosos estudios demuestran que su incremento puede deberse a procesos no infecciosos, tales como cirugías, traumatismos, shock cardiogénicos, etcétera, por lo que su especificidad a la hora de diagnosticar esta infección es baja (12,13,14). De manera similar sucede con la procalcitonina, considerada por la literatura como marcador de infección bacteriana, la cual podría ser útil a la hora de distinguir entre pacientes sépticos y pacientes con SIRS, puesto que su valor predictivo ha demostrado ser superior al de la IL-6 y la PCR (12), o para predecir sepsis neonatal. Las concentraciones de procalcitonina en plasma se han correlacionado con el fracaso de órganos en la sepsis (15,16). La elevación persistente de los niveles de procalcitonina se ha asociado con un mal pronóstico, y permite diferenciar entre supervivencia y no supervivencia(15). A pesar de estos resultados esperanzadores, existe mucha controversia en cuanto a su utilidad (17,18).

Dado que la sepsis desencadena una respuesta por parte del sistema inmune, las nuevas líneas de investigación se centran en la inmunidad humoral y celular y en la

cuantificación de los distintos tipos celulares como posibles parámetros diagnósticos o pronósticos.

Selig et al. (18) observaron un aumento de células mieloides progenitoras en individuos con infección bacteriana frente a individuos sanos. Ansari-Lari et al. (19) corroboraron estos resultados en otro estudio, y establecieron que un porcentaje superior al 3% de inmunoglobulinas es predictor de sepsis, con una especificidad del 90%. Nierhaus et al. (20) especificaron que el conteo de IgG permite distinguir entre pacientes infectados y no infectados con una sensibilidad del 89,2% y una especificidad del 76,4% dentro de las 48 primeras horas.

Por su capacidad para interactuar con las células tanto del sistema inmune innato como adaptativo, los LF-T desempeñan un papel fundamental frente a las infecciones. Esto ha quedado demostrado con una mayor mortalidad, menos destrucción bacteriana y una alteración de la respuesta inmune en un estudio llevado a cabo en ratones con infección séptica que carecen de LF-T y LF-B. Existen suficientes evidencias que demuestran que la respuesta inmune mediada por LF-T se encuentra alterada en pacientes con sepsis severa. Además, también se ha descrito un menor número de linfocitos circulantes en pacientes que han sufrido una sepsis o un traumatismo severo.(21)

Jiang et al (22) estudiaron el papel que desempeñaban los LF-T reguladores en la patogénesis de la sepsis, encontrando que un mayor número de estos linfocitos provocaba una disminución de la respuesta efectora de los LF-T CD4+, LF-T CD8+ y células NKs. En esta misma línea, Venet et al. (23) y Saito et al. (24) estudiaron el papel de los LF-T reguladores en pacientes con shock séptico frente a individuos sanos,

corroborando los resultados. Además, pacientes con traumatismos, o con quemaduras también tienen un mayor número de LF-T reguladores, lo que provoca una mayor tasa de mortalidad y desarrollo de complicaciones. Hein et al. (23) determinaron niveles de citocinas y de linfocitos en pacientes con shock séptico, observando que los pacientes que sobrevivían presentaban menor número de LF-T reguladores frente a los pacientes que no sobrevivían.

Estudios recientes han centrado su atención en las células NKs. Las células NKs participan tanto en la defensa innata como en los mecanismos de defensa adaptativa donde ejercen una acción citotóxica natural o mediada por receptores, y una función secretora de citoquinas proinflamatorias (TNF α , IFN-gamma, IL-3, etc). La participación de estas células en la respuesta innata induce a pensar que podrían desempeñar un importante papel en los primeros momentos de la sepsis (25). Gogos et al. (26) encontraron niveles aumentados de NKs en pacientes sépticos causadas por neumonías adquiridas en la comunidad. En otro estudio se observó que la depleción de NKs aumentaba la supervivencia y disminuía los niveles sistémicos de citoquinas en modelos experimentales de sepsis (25), en contra de Giamarellos et al. (27) que encontró mayor supervivencia en pacientes con niveles superiores de células. En este estudio compararon un grupo control sano (n=6) frente a un grupo con sepsis severa (n=49). En él se valoraron los niveles de LF-T CD4+, los cuales están disminuidos en el grupo de pacientes sépticos, y las células NKs, que al contrario que los linfocitos, se encontraron elevadas en este grupo de pacientes. La principal limitación de este estudio es que cuenta con un grupo control pequeño.

En general, los trabajos publicados sobre la determinación de los parámetros inmunológicos comparan pacientes sépticos con pacientes sanos, pero existen pocos en los que el grupo control sea un paciente crítico.

Nuestros resultados demuestran que existen diferencias estadísticamente significativas a nivel de los LF-T CD4+, LF-T CD8+ y células NKs, lo cual es importante, y pueden ser utilizados tanto a nivel diagnóstico como fisiopatológicos. Como método diagnóstico, se aprecia un moderado carácter discriminativo de las variables, por lo que se requieren posteriores estudios, con mayor población, para verificar los resultados. Sin embargo, corroboran la inmunosupresión ya descrita que existe en los pacientes sépticos.

El profundizar en el conocimiento de la fisiopatogénesis de la sepsis y el poder contar con marcadores inmunológicos permitiría iniciar rápidamente un tratamiento consiguiendo una menor disfunción de los órganos y disminuiría el tiempo de estancia en la UCI así como el coste que esto conlleva.

CONCLUSIÓN

La determinación de los niveles de LF-T CD4+, LF-T CD8+ y células NKs en sangre periférica al momento del ingreso en la UCI es útil para el diagnóstico diferencial de la sepsis en el paciente crítico.

Tras los resultados obtenidos podemos concluir que la sepsis se caracteriza por una depresión de la inmunidad celular, lo que podría explicar la mayor mortalidad de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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. 1992. *Chest*. 2009 Nov;136(5 Suppl):e28.
2. 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*. 2003 Apr;29(4):530–8.
3. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis*. 2013 Mar;13(3):260–8.
4. Giamarellos-Bourboulis EJ. What is the pathophysiology of the septic host upon admission? *Int J Antimicrob Agents*. 2010 Dec;36 Suppl 2:S2–5.
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*. 2001 Jul;29(7):1303–10.
6. Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V, Taboada F, Gandía F, Tamayo L, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care Lond Engl*. 2008;12(6):R158.
7. Castelli GP, Pognani C, Cita M, Stuani A, Sgarbi L, Paladini R. Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis. *Minerva Anestesiol*. 2006 Feb;72(1-2):69–80.
8. Iapichino G, Marzorati S, Umbrello M, Baccalini R, Barassi A, Cainarca M, et al. Daily monitoring of biomarkers of sepsis in complicated long-term ICU-patients: can it support treatment decisions? *Minerva Anestesiol*. 2010 Oct;76(10):814–23.
9. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schüttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med*. 1998 Jul;24(7):680–4.
10. Brunkhorst FM, Clark AL, Forycki ZF, Anker SD. Pyrexia, procalcitonin, immune activation and survival in cardiogenic shock: the potential importance of bacterial translocation. *Int J Cardiol*. 1999 Dec 15;72(1):3–10.
11. Castelli GP, Pognani C, Cita M, Paladini R. Procalcitonin as a prognostic and diagnostic tool for septic complications after major trauma. *Crit Care Med*. 2009 Jun;37(6):1845–9.

12. Oda S, Hirasawa H, Shiga H, Nakanishi K, Matsuda K, Nakamura M. Sequential measurement of IL-6 blood levels in patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS)/sepsis. *Cytokine*. 2005 Feb 21;29(4):169–75.
13. Meisner, Tschaikowsky, Palmaers, Schmidt. Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Crit Care Lond Engl*. 1999;3(1):45–50.
14. Ventetuolo CE, Levy MM. Biomarkers: diagnosis and risk assessment in sepsis. *Clin Chest Med*. 2008 Dec;29(4):591–603, vii.
15. Pettilä V, Hynninen M, Takkunen O, Kuusela P, Valtonen M. Predictive value of procalcitonin and interleukin 6 in critically ill patients with suspected sepsis. *Intensive Care Med*. 2002 Sep;28(9):1220–5.
16. 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*. 2007 Mar;7(3):210–7.
17. Reinhart K, Brunkhorst FM. Meta-analysis of procalcitonin for sepsis detection. *Lancet Infect Dis*. 2007 Aug;7(8):500–502; author reply 502–503.
18. Selig C, Nothdurft W. Cytokines and progenitor cells of granulocytopoiesis in peripheral blood of patients with bacterial infections. *Infect Immun*. 1995 Jan;63(1):104–9.
19. Ansari-Lari MA, Kickler TS, Borowitz MJ. Immature granulocyte measurement using the Sysmex XE-2100. Relationship to infection and sepsis. *Am J Clin Pathol*. 2003 Nov;120(5):795–9.
20. Nierhaus A, Klätte S, Linssen J, Eismann NM, Wichmann D, Hedke J, et al. Revisiting the white blood cell count: immature granulocytes count as a diagnostic marker to discriminate between SIRS and sepsis—a prospective, observational study. *BMC Immunol*. 2013;14:8.
21. Monneret G, Venet F, Pachot A, Lepape A. Monitoring immune dysfunctions in the septic patient: a new skin for the old ceremony. *Mol Med Camb Mass*. 2008 Feb;14(1-2):64–78.
22. Jiang L-N, Yao Y-M, Sheng Z-Y. The role of regulatory T cells in the pathogenesis of sepsis and its clinical implication. *J Interf Cytokine Res Off J Int Soc Interf Cytokine Res*. 2012 Aug;32(8):341–9.
23. Venet F, Chung C-S, Monneret G, Huang X, Horner B, Garber M, et al. Regulatory T cell populations in sepsis and trauma. *J Leukoc Biol*. 2008 Mar;83(3):523–35.
24. Saito K, Wagatsuma T, Toyama H, Ejima Y, Hoshi K, Shibusawa M, et al. Sepsis is characterized by the increases in percentages of circulating CD4+CD25+

- regulatory T cells and plasma levels of soluble CD25. *Tohoku J Exp Med.* 2008 Sep;216(1):61–8.
25. Vivier E, Raulet DH, Moretta A, Caligiuri MA, Zitvogel L, Lanier LL, et al. Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells. *Science.* 2011 Jan 7;331(6013):44–9.
 26. Gogos C, Kotsaki A, Pelekanou A, Giannikopoulos G, Vaki I, Maravitsa P, et al. Early alterations of the innate and adaptive immune statuses in sepsis according to the type of underlying infection. *Crit Care Lond Engl.* 2010;14(3):R96.
 27. Giamarellos-Bourboulis EJ, Tsaganos T, Spyridaki E, Mouktaroudi M, Plachouras D, Vaki I, et al. Early changes of CD4-positive lymphocytes and NK cells in patients with severe Gram-negative sepsis. *Crit Care Lond Engl.* 2006;10(6):R166.

