



---

**Universidad de Valladolid**

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN  
EN CIENCIAS DE LA SALUD**

**TESIS DOCTORAL:**

**VALOR PRONÓSTICO DE LA  
LINFOPENIA EN LA MORTALIDAD A LOS  
DOS AÑOS EN EL SHOCK SÉPTICO**

Presentada por Jesús Rico Feijóo

para optar al grado de

Doctor/a por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

César Enrique Aldecoa Álvarez-Santullano

Jesús Francisco Bermejo Martín

私の人生の愛へ (Watashi no jinsei no ai e)

“al amor de mi vida ....”

その真実の関係の場で生まれる。それは愛のようであり、それ自体で生まれることはできません。

(Sono shinjitsu wa kankei no ba de umareru. Sore wa ai no yō de ari, sore jitai de umareru koto wa dekimasen.)

La verdad nace en un campo de relación. Es como el amor; no puede surgir por sí misma.

HARUKI MURAKAMI

## **AGRADECIMIENTOS**

Siento especial aprecio y cariño a los que han sido mis profesores y maestros, a los que me enseñaron y me dieron lo que tenían para que lo tuviera yo también. Los llevo en el corazón (Enrique Sarmiento, Paulino Ergueta, José Ignacio Gómez).

Tengo gran suerte en contar con unos pocos amigos, que han andado el camino y que han compartido parte de sus vidas conmigo; también los llevo en el corazón (José Ignacio Gómez, César Aldecoa, y algunos más que espero no se enfaden por la falta de cita).

He disfrutado de gran cantidad de compañeros de profesión, de los que he aprendido mucho, que me han apoyado tantas veces y que ya conforman una gran familia (son muchos).

El apoyo directo con este trabajo de algunos compañeros, es no sólo agradecido por su empeño, sino por dedicarme un trocito de su tiempo; saben también como los aprecio (José Ignacio Alonso, Eduardo Tamayo)

Me apoyan siempre, me soportan casi siempre, son fuente inagotable de felicidad, cariño y hacen que la vida merezca la pena; mis padres, mis hermanos, sobrinos y en especial mi mujer (que tiene una gran paciencia). Saben cómo los quiero.

A todos ellos les quiero agradecer por estar a mi lado durante la trayectoria de mi carrera, han sido muy importantes para llegar aquí.

Y no quiero terminar sin agradecer el trabajo, dedicación y paciencia que han tenido mis directores de tesis (César Aldecoa y Jesús Bermejo). Sin ellos no estaría escribiendo este último párrafo. Saben lo que se lo agradezco.

A todos, muchas gracias.

Jesús Rico Feijóo

# 1.CONTENIDOS

1.	CONTENIDOS .....	4
2.	ABREVIATURAS .....	7
3.	RESUMEN.....	10
3.1.	Descripción del problema de investigación.....	11
3.2.	Objetivos de la investigación.....	12
3.3.	Metodología utilizada .....	12
3.4.	Principales resultados y conclusiones.....	12
4.	ABSTRACT .....	14
4.1.	Description of the problem .....	15
4.2.	Objectives.....	16
4.3.	Methodology Used.....	16
4.4.	Main Results and Conclusions .....	16
5.	INTRODUCCIÓN .....	18
5.1.	Sepsis y Shock séptico .....	19
5.1.1.	Historia .....	19
5.1.2.	Epidemiología .....	21
5.1.3.	Definiciones de consenso .....	23
5.1.4.	Fisiopatología .....	30
5.1.5.	Inmunosenescencia .....	42
5.2.	Linfocitos .....	48
5.2.1.	Linfopenia.....	53
6.	JUSTIFICACIÓN.....	55
7.	HIPÓTESIS .....	59
8.	OBJETIVOS .....	61
1.1.	Objetivo Primario.....	62
1.2.	Objetivos secundarios .....	62
9.	METODOLOGÍA.....	63

<b>9.1. Diseño del estudio .....</b>	<b>64</b>
<b>9.2. Pacientes y criterios .....</b>	<b>64</b>
9.2.1. Criterios de inclusión. ....	64
9.2.2. Criterios de exclusión. ....	64
<b>9.3. Variables recogidas .....</b>	<b>64</b>
9.3.1. Demográficas.....	64
9.3.2. De comorbilidad. ....	64
9.3.3. De gravedad.....	64
9.3.4. Relacionadas con la infección.....	65
9.3.5. Relacionadas con el tratamiento.....	65
9.3.6. Variables de laboratorio. ....	65
9.3.7. Variables de tiempo.....	65
9.3.8. Variables Calculadas y otras definiciones. ....	65
<b>9.4. Recuperación de datos.....</b>	<b>66</b>
<b>9.5. Consideraciones éticas.....</b>	<b>66</b>
<b>9.6. Análisis estadístico.....</b>	<b>66</b>
9.6.1. Estudio de normalidad.....	66
9.6.2. Comparación de mortalidad con linfopenia y su recuperación.....	67
9.6.3. Análisis de covariantes y factores de confusión. ....	67
9.6.4. Modelado con regresión logística de la mortalidad. ....	67
9.6.5. Estudio de supervivencia. ....	67
<b>10. RESULTADOS.....</b>	<b>68</b>
<b>10.1. Estadística descriptiva.....</b>	<b>69</b>
10.1.1. Linfopenia (recuento linfocitario < 1000, < 750 y < 500 cel $\mu\text{L}^{-1}$ ) y mortalidad a corto (28 días) y largo (2 años) plazo. ....	69
10.1.2. Linfopenia y variables demográficas, de comorbilidad y de estancia. ....	70
10.1.3. Linfopenia y variables de gravedad. ....	70
10.1.4. Linfopenia relacionada con la intensidad terapéutica.....	72
10.1.5. Linfopenia en el contexto de la infección del paciente .....	72
10.1.6. Estudio de poblaciones leucocitarias.....	74
10.1.7. LRec (Recuperación de 150 linfocitos $\mu\text{L}^{-1}$ durante la estancia en UCI).....	74
10.1.8. Mortalidad.....	75
10.1.9. Modelos de asociación de la mortalidad .....	78

10.2.	Modelos de supervivencia.....	80
11.	DISCUSIÓN .....	85
11.1.	Linfopenia y mortalidad .....	87
11.2.	Linfopenia, causas y remedios.....	89
11.3.	Linfopenia y fenotipo de paciente .....	92
11.4.	Mortalidad y su relación con la gravedad, la infección y la intensidad terapéutica. ....	93
11.5.	Linfopenia, su persistencia y la mortalidad a largo plazo. ....	95
11.6.	Limitaciones del estudio.....	99
11.7.	Relevancia clínica.....	100
12.	CONCLUSIONES .....	101
13.	REFERENCIAS .....	103

## 2.ABREVIATURAS

<b>AIC</b>	Criterio de información de Akaike
<b>APACHE-II</b>	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II
<b>APC</b>	Células presentadoras de antígenos
<b>ARN</b>	Acido Ribonucleico
<b>ASA</b>	American Society of Anesthesia
<b>AUC-ROC</b>	Área bajo la curva característica operativa de receptor
<b>C3a</b>	Factor de complemento 3 activado
<b>C5a</b>	Factor de complemento 5 activado
<b>CARS</b>	(Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome) Síndrome de respuesta anti-inflamatoria compensadora
<b>CE</b>	Célula endotelial
<b>CMH</b>	Complejo mayor de histocompatibilidad
<b>Cox-PH</b>	Regresión Cox de riesgos proporcionales
<b>DAMP</b>	Patrones moleculares asociados a daños
<b>EDTA</b>	Ácido etilendiaminotetracético
<b>EWS</b>	Early Warning Score
<b>GM-CSF</b>	Factor estimulador de colonias ganulo-monocíticas
<b>HLA-DR</b>	Antígeno leucocitario humano DR
<b>HR</b>	Hazard Ratio (Ratio de riesgos)
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	Interferón gamma
<b>IL-1</b>	Interleukina 1
<b>IL-10</b>	Interleukina 10
<b>IL-12</b>	Interleukina 12
<b>IL-15</b>	Interleukina 15
<b>IL-18</b>	Interleukina 18
<b>IL-6</b>	Interleukina 6
<b>IL-7</b>	Interleukina 7
<b>LEMR</b>	Cociente leucocitos/monocitos
<b>LIMR</b>	Cociente linfocitos/monocitos
<b>LPS</b>	Lipopolisacárido
<b>LRec</b>	Recuperación de al menos 150 linfocitos $\mu\text{L}^{-1}$ durante el ingreso en UCI
<b>MDSC</b>	Células Mieloides Supresoras
<b>MEWS</b>	Modified Early Warning Score
<b>MODS</b>	Síndrome de disfunción multiorgánica
<b>NET</b>	Neutrophil extracellular traps
<b>NEWS</b>	New Early Warning Score
<b>NF-<math>\kappa\text{B}</math></b>	Factor nuclear- $\kappa\text{B}$
<b>NK</b>	Natural Killer
<b>NLR</b>	Cociente neutrófilos/linfocitos
<b>PAF</b>	Factor activación plaquetario
<b>PAI-1</b>	Activador del Plasminógeno 1
<b>PAM</b>	Presión arterial media (también se ve como MAP, por sus siglas en inglés, habitualmente)
<b>PAMP</b>	Patrones moleculares asociados a patógenos
<b>PD1</b>	Proteína 1 de muerte programada
<b>PDL1</b>	Ligando 1 de proteína de muerte programada
<b>PICS</b>	Síndrome de catabolismo por inmunosupresión
<b>PMN</b>	Poliformonucleares
<b>PRR</b>	Receptores reconocimiento de patrones
<b>qSOFA</b>	Quick SOFA
<b>ROC</b>	Receiving Operating Characteristics

<b>SDRA</b>	Síndrome Distrés Respiratorio del Adulto
<b>SIRS</b>	(Systemic Inflammatory Response Syndrome) Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
<b>SOAP</b>	Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients
<b>SOFA</b>	Sequential Organ Failure Assessment
<b>sPD-1</b>	Factor soluble de proteína de muerte programada 1
<b>sPD-L1</b>	Factor soluble de ligando 1 de proteína de muerte programada
<b>SQL</b>	Structured Querying Language (Lenguaje estructurado de consulta)
<b>STAT</b>	Activadores de la transcripción
<b>STROBE</b>	Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology
<b>T CD4+</b>	Linfocitos T CD4 activados
<b>TAM</b>	Tensión Arterial Media
<b>TF</b>	Factor Tisular
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	Factor de crecimiento transformante beta
<b>TGF<math>\beta</math></b>	Transforming growth factor $\beta$
<b>TNF</b>	Factor Necrosis Tumoral
<b>Treg</b>	Linfocitos T Reguladores
<b>UCI</b>	Unidad de Cuidados Intensivos
<b>VFD</b>	Días libres de ventilación mecánica
<b>VIF</b>	Inflación de la varianza de los predictores
<b>vWF</b>	Factor Von Willebrand

### 3.RESUMEN

### 3.1.Descripción del problema de investigación

La sepsis es un síndrome definido como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta inflamatoria exagerada y desregulada del huésped a la infección y que alcanza su mayor expresión en el shock séptico. La importancia de la sepsis reside en primer lugar en su frecuencia que afecta a 49 millones de pacientes en todo el mundo<sup>1</sup> y en segundo lugar a la mortalidad que permanece muy elevada, tanto a corto como a largo plazo, fluctuando entre el 20 y el 50% y con poca mejoría en los últimos años<sup>2</sup>.

La variabilidad de la respuesta del huésped es uno de los principales factores de la heterogeneidad de la enfermedad. Se ha descrito que la respuesta consiste en dos fuerzas opuestas, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), caracterizado por la elevación de las citoquinas proinflamatorias circulantes, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), IL-6 e IL-1, y el síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria (CARS)<sup>3</sup> en el que se produce un aumento de IL-10 y el factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ). Asimismo, el CARS puede deberse en parte por la transición de los monocitos de un estado proinflamatorio a un fenotipo inmunosupresor al tiempo que conservan la función fagocítica y antimicrobiana.

Esta variabilidad en la respuesta es aún mayor en pacientes ancianos o inmunodeprimidos, donde el componente SIRS inicial puede verse atenuado y el CARS prolongado<sup>4</sup>. Se ha sugerido también que el SIRS y el CARS pueden existir simultáneamente o bien los pacientes pueden oscilar de un estado a otro<sup>4</sup>. La sepsis, como hemos descrito, inicia mecanismos inmunitarios antiinflamatorios que dan lugar a periodos de inmunosupresión<sup>5</sup>.

El recuento de leucocitos, incluido en la definición de SIRS (“Systemic Inflammatory Response Syndrome”)<sup>6</sup>, era parte de la definición de la sepsis en el pasado, no siendo utilizado en la actualidad<sup>3</sup>. Sin embargo, es un dato relevante ya que se ha relacionado la linfopenia con el síndrome séptico, el cáncer, el trauma grave y otras situaciones de inmunodepresión<sup>7</sup> y con la mortalidad a corto plazo<sup>8</sup>. También pudiera estar relacionada la disminución del conteo de células blancas en la fisiopatología del fallo multiorgánico<sup>9</sup> en la sepsis. La linfopenia definida como bajo nivel circulante de subconjuntos de leucocitos CD45 CD45+ que incluyen células B, T y Natural Killer (NK), se ha identificado como un indicador de mal pronóstico que se asocia a una mayor mortalidad hospitalaria, a los 28 días y al año en comparación con la sepsis no linfopénica. Si la sepsis induce inmunosupresión que pueda seguir aumentando la tasa de mortalidad o si es el estado de inmunoparálisis presente en estos pacientes el que aflora tras ella y nos señala qué

sujetos son más frágiles tanto a corto como a largo plazo, no está claro. Lo cierto es que la mortalidad tras la sepsis no se detiene tras el proceso, sino que continúa a largo plazo<sup>10</sup>.

### 3.2. Objetivos de la investigación

Hasta ahora no se ha evaluado la influencia de la linfopenia en la mortalidad a largo plazo en los pacientes con sepsis de origen quirúrgico, por ello, nuestro objetivo es evaluar el efecto de las alteraciones en los linfocitos en los pacientes con shock séptico, en concreto la linfopenia al inicio y mantenida durante el ingreso y la falta de recuperación de linfocitos y su relación en la mortalidad a corto y largo plazo.

### 3.3. Metodología utilizada

Estudio observacional, retrospectivo, epidemiológico en el que se estudia una cohorte de 332 pacientes con diagnóstico de shock séptico ingresados entre los años 2011 y 2018 en una Unidad de Cuidados Intensivos Quirúrgicos, situada en un Hospital Universitario de nivel 3. Se recaban datos demográficos, de comorbilidad, gravedad, intensidad terapéutica y de recuento de todas las líneas de leucocitos. Se siguen los pacientes hasta 2 años después de su alta o hasta su fallecimiento.

Mediante regresión logística multivariable se construyen dos modelos de mortalidad a corto (28 días) y largo plazo (2 años), donde se ponen de manifiesto que predictores son significativos.

Posteriormente se calcula un modelo de supervivencia de riesgos proporcionales de Cox para la mortalidad a largo plazo donde se pone de manifiesto la influencia de los predictores fundamentales en la mortalidad a los 2 años.

Todos los análisis se realizan con la plataforma R (versión 4.3.0)<sup>11</sup>

### 3.4. Principales resultados y conclusiones

El 74,1% de los pacientes mostraron linfopenia al ingreso, no mejoró durante la estancia en UCI en el 54,5%. Durante el ingreso no son capaces de recuperar al menos 150 linfocitos  $\mu\text{L}^{-1}$  (LRec) el 46,9%. La mortalidad fue del 31,0% y 50,3% a los 28 días y 2 años respectivamente. El recuento de leucocitos  $< 12.000 \mu\text{L}$  en las primeras 24 horas del ingreso, fue predictor de mortalidad precoz (OR 2,96) y LRec de la tardía (OR 3,98). En el análisis de Cox, LRec (HR 1,69) se asoció con la mortalidad a largo plazo.

En conclusión, en los pacientes con shock séptico, la falta de expansión de leucocitos en las primeras 24 horas y la neutrofilia al alta de la UCI se asocia a la mortalidad a 28 días. La LRec se asocia a la mortalidad a 2 años, pudiendo presentar 2 fenotipos distintos de comportamiento tras el shock séptico.

## 4.ABSTRACT

#### 4.1. Description of the problem

Sepsis is a syndrome defined as a potentially life-threatening organ dysfunction caused by an exaggerated and dysregulated host inflammatory response to infection, reaching its highest expression in septic shock. The significance of sepsis lies, firstly, in its high prevalence, affecting 49 million patients worldwide<sup>1</sup>, and secondly, in its persistently high mortality rates, ranging from 20% to 50% in both short and long-term perspectives, with little improvement in recent years<sup>2</sup>.

The variability in host response is a major factor contributing to the heterogeneity of the disease. The response is characterized by two opposing forces: the systemic inflammatory response syndrome (SIRS), marked by elevated circulating proinflammatory cytokines such as tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), IL-6, and IL-1, and the compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS)<sup>3</sup>, in which there is an increase in IL-10 and transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ). Additionally, CARS may result from the transition of monocytes from a proinflammatory state to an immunosuppressive phenotype while retaining phagocytic and antimicrobial functions.

This response variability is even more pronounced in elderly or immunocompromised patients, where the initial SIRS component may be attenuated, and CARS may be prolonged<sup>4</sup>. It has been suggested that SIRS and CARS can coexist or that patients may transition between these states<sup>4</sup>. As described, sepsis initiates anti-inflammatory immune mechanisms leading to periods of immunosuppression<sup>5</sup>.

White blood cell count, included in the definition of SIRS<sup>6</sup>, was historically part of the sepsis definition but is not currently utilized<sup>3</sup>. Nevertheless, it is relevant as lymphocytopenia has been associated with septic syndrome, cancer, severe trauma, and other immunosuppressive conditions<sup>7</sup>, correlating with short-term mortality<sup>8</sup>. The decrease in white blood cell count may also be related to the pathophysiology of multiorgan failure<sup>9</sup> in sepsis.

Lymphopenia, defined as a low circulating level of CD45<sup>+</sup> leukocyte subsets including B cells, T cells, and Natural Killer (NK) cells, has been identified as an adverse prognostic indicator associated with higher hospital mortality at 28 days and one year compared to non-lymphopenic sepsis. Whether sepsis induces immunosuppression, further increasing mortality rates, or if the state of immunoparalysis present in these patients emerges afterward, indicating who is more

vulnerable in both the short and long term, is unclear. The fact remains that mortality after sepsis does not halt with the acute process but persists in the long term<sup>10</sup>.

#### 4.2.Objectives

So far, the influence of lymphopenia on long-term mortality in patients with surgically originated sepsis has not been evaluated. Therefore, our objective is to assess the effect of lymphocyte alterations in patients with septic shock, specifically focusing on lymphopenia at the onset and sustained during hospitalization, as well as the lack of lymphocyte recovery, and their relationship with short and long-term mortality.

#### 4.3.Methodology Used

This is an observational, retrospective, epidemiological study examining a cohort of 332 patients diagnosed with septic shock admitted between 2011 and 2018 to a Surgical Intensive Care Unit in a level 3 University Hospital. Demographic, comorbidity, severity, therapeutic intensity, and leukocyte count data are collected. Patients are followed up to 2 years after discharge or until death.

Using multivariable logistic regression, two models for short-term (28 days) and long-term (2 years) mortality are constructed, highlighting significant predictors. Subsequently, a proportional hazards Cox survival model is calculated for long-term mortality, revealing the influence of fundamental predictors on 2-year mortality.

All analyses are conducted using the R platform (version 4.3.0)<sup>11</sup>.

#### 4.4.Main Results and Conclusions

74.1% of patients exhibited lymphopenia at admission, which did not improve during ICU stay in 54.5%. During hospitalization, 46.9% of patients were unable to recover at least 150 lymphocytes  $\mu\text{L}^{-1}$  (LRec). Mortality rates were 31.0% and 50.3% at 28 days and 2 years, respectively. Leukocyte count  $< 12,000 \mu\text{L}^{-1}$  in the first 24 hours of admission predicted early mortality (OR 2.96), and late mortality was associated with LRec (OR 3.98) in logistic regression analysis. In the Cox analysis, LRec (HR 1.69) was linked to long-term mortality.

In conclusion, in patients with septic shock, the failure of leukocyte expansion in the first 24 hours and neutrophilia at ICU discharge are associated with 28-day mortality. LRec is linked to 2-year mortality, suggesting two distinct phenotypes of behavior after septic shock.



## 5.INTRODUCCIÓN

## 5.1.Sepsis y Shock séptico

### 5.1.1.Historia

La sepsis ha acompañado a la humanidad a lo largo de la historia, desde la antigüedad hay tratados médicos en los que se relatan cuadros relacionados con la posible extensión generalizada de una infección, y de los remedios que se utilizaban para evitarlo. Así en el “papiro Ebers”, compuesto en escritura hierática egipcia hacia el año 1550 a.C., se describen cuadros de “hinchazones malolientes con abundante pus y aire en su interior, que si se inciden quirúrgicamente pueden extender su mal a todos los miembros del cuerpo”<sup>12</sup>.

La palabra sepsis viene del griego σήψις (sipsis) que significa putrefacción: sēp- σήπω (gr. ‘pudrir’) más el sufijo -σις σήψις (pudrir-se). Homero fue el primero en usarla hace más de 2.700 años, la consideraban una descomposición biológica que ocurría dentro del cuerpo causada por unos “principios internos” capaces de provocar una peligrosa autointoxicación, resultante en una putrefacción maloliente<sup>13</sup>. Este concepto de “generación espontánea” perduró hasta el siglo XIX<sup>14</sup>.

El médico griego Hipócrates (460-370 a.C.) fue probablemente el primero en describir el curso clínico del shock séptico y siglos después el filósofo florentino Niccolò Machiavelli (Nicolás Maquiavelo) (1469-1527) describió las dificultades en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad<sup>15</sup>.

El concepto de contagio fue formulado por primera vez en 1546 por el médico italiano Girolamo Fracastoro (Verona 1478 – Caffi 1553), proponiendo que las enfermedades epidémicas pueden ser comunicadas por contacto directo o indirecto a través del aire, por semillas o gérmenes invisibles<sup>16</sup>. Fue en 1683 cuando se hicieron posibles las primeras observaciones microscópicas de la mano de Anthony van Leeuwenhoek<sup>17</sup>. Pero sin duda una de las mayores contribuciones, la realizó el médico húngaro Ignaz Semmelweis (Buda 1818 – Viena 1865), en 1847, que gracias a su observación consiguió relacionar la fiebre puerperal de las parturientas asistidas por los estudiantes de medicina que habían participado previamente en autopsias, y diferenciarla de las parturientas atendidas por matronas<sup>18</sup>. Fue un hito fundamental que introdujo las prácticas antisépticas antes de los exámenes de las pacientes. Obligó al lavado de las manos con una solución de cal antes de las exploraciones ginecológicas lo que redujo la tasa de mortalidad de fiebre puerperal del 18% al 3%. Esto representó el primer ensayo clínico en enfermedades infecciosas jamás realizado<sup>19</sup>.

Louis Pasteur (Dole, 1822 - Marnes-la-Coquette, 1895), en la segunda mitad del siglo XIX, demostró que el proceso de putrefacción tenía lugar con la participación de organismos vivos y que las enfermedades contagiosas debían ser causadas por estos organismos microscópicos que penetrarían en el organismo procedentes del exterior al igual que había observado en el proceso de fermentación de la leche. Además, descubrió que los líquidos putrefactos pueden ser esterilizados con la aplicación de calor<sup>20</sup>. Poco después, en la década de 1870, Robert Koch (Clausthal, 1843 - Baden-Baden, 1910) describió los agentes etiológicos de enfermedades como el ántrax, la tuberculosis o el cólera. Posteriormente, Joseph Lister (Upton, 1827 - Walmer, 1912) cirujano del Hospital Real de Glasgow, desarrolló métodos antisépticos en los procedimientos quirúrgicos al observar que las fracturas abiertas se infectaban más que las cerradas<sup>21</sup>.

En 1892 Richard Pfeiffer (Gera, 1858 - Bad Homburg, 1945) que trabajó con Robert Koch, definió el concepto de "endotoxina" como un veneno bacteriano termoestable y responsable de las consecuencias fisiopatológicas de ciertas enfermedades infecciosas, diferenciando este concepto de las "exotoxinas" que son termolábiles. En 1909 se recogen y publican por primera vez los primeros doce casos de pacientes con sepsis por Gram negativos, causada por *Escherichia coli*, falleciendo el 50% de los infectados<sup>22</sup>.

No fue hasta 1914, cuando el médico alemán Hugo Schottmüller (Brandenburg 1867 – Hamburg 1936) hizo la primera definición científica de sepsis: "la sepsis es un estado causado por la invasión microbiana de una fuente infecciosa local en el torrente sanguíneo que conduce a signos de enfermedad sistémica en órganos a distancia", relacionando por primera vez de forma causal los gérmenes circulantes en sangre con un foco de infección y la presencia de manifestaciones clínicas en diferentes órganos corporales distantes al foco infeccioso<sup>23</sup>.

William Osler (Ontario 1849 – Oxford 1919) fue el primero en determinar el papel de la respuesta del huésped en la sepsis en uno de sus famosos libros "The Evolution of modern Medicine", donde cita: "salvo en contadas ocasiones, el paciente parece morir de la respuesta del cuerpo a la infección en lugar de por la infección". Por primera vez se considera que la infección y la respuesta del organismo a la misma son las causantes del cuadro clínico de la sepsis<sup>24,25</sup>.

En 1967 Ashbaugh et al. describe por primera vez un cuadro clínico de inicio agudo caracterizado por disnea, taquipnea, hipoxemia refractaria a oxigenoterapia, disminución de la distensibilidad pulmonar e infiltrados pulmonares alveolares difusos en la radiografía de tórax,

que hoy diagnosticamos como Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA), como una complicación de la sepsis producida por la lesión directa al endotelio y epitelio de los pulmones, acompañado de la activación de múltiples mediadores inflamatorios<sup>26</sup>.

Posteriormente en los años 80 se pondrá de manifiesto que esta reacción inflamatoria no ocurre solo en los pulmones, sino en todo el organismo. Posteriormente Tilney en 1973 publica por primera vez un síndrome clínico en el que hay fallo progresivo de varios órganos. Este cuadro fue observado en el período postoperatorio de pacientes tras la reparación quirúrgica de rupturas aneurismáticas de la aorta abdominal<sup>27</sup>. Se observó además que este fracaso orgánico múltiple se presentaba de forma secuencial, iniciándose a nivel del aparato cardiovascular, seguido de forma precoz de deterioro de la función respiratoria y de forma más tardía por fracaso hepático, gastrointestinal y metabólico<sup>28</sup>.

Cuando en el 1985 Goris, realiza un estudio en pacientes que habían presentado fallo multiorgánico secundario a sepsis de origen intra-abdominal comparándolo con otros que presentaron el mismo problema, pero de origen no infeccioso (secundario a politraumatismo), observa que no hay diferencia entre ambos grupos en relación a la severidad, mortalidad u órganos afectados. Por este motivo, concluye que probablemente la sepsis no es una condición indispensable para el desarrollo de fallo multiorgánico y que la causa del fracaso sería común a ambos tipos de pacientes como consecuencia de la activación masiva de mediadores de la inflamación como consecuencia del daño tisular<sup>29</sup>. En los años 90 el Dr. Bone, establece que la respuesta inflamatoria sistémica en el proceso séptico depende del balance entre mediadores proinflamatorios y anti-inflamatorios y su desregulación en caso de mala evolución desencadenaría la disfunción orgánica múltiple<sup>30</sup>.

### 5.1.2.Epidemiología

La sepsis es uno de los mayores problemas sanitarios de nuestros días. Esta enfermedad presenta una elevada morbilidad y mortalidad, suponiendo una amenaza cuando se diagnostica. Debido al incremento progresivo en su prevalencia e incidencia, representa una importante carga socioeconómica para el sistema sanitario. Es una de las patologías más prevalentes en los servicios de urgencias y en las unidades de cuidados de críticos (UCI), constituyendo la primera causa de muerte no coronaria a nivel mundial. Es una enfermedad frecuente, con una incidencia global estimada del 27%. La mortalidad asociada a shock séptico es elevada, oscilando entre el 40% y el 70% en pacientes independientemente de su edad, tanto si ha sido adquirida en la

comunidad o bien en pacientes hospitalizados. Es responsable de más fallecimientos que otras patologías frecuentes como el cáncer de mama, próstata o el infarto agudo de miocardio<sup>31</sup>.

A pesar de su elevada mortalidad, no existen datos epidemiológicos sobre la carga mundial de la sepsis. Una extrapolación provisional de los datos de los países de renta alta sugiere que cada año se producen en el mundo 31,5 millones de casos de sepsis y 19,4 millones de casos de sepsis grave en todo el mundo cada año con un potencial de 5,3 millones de muertes al año<sup>32</sup>. Estas cifras de cifras son meras estimaciones porque los conocimientos sobre la incidencia y mortalidad de la sepsis en los países en desarrollo o de bajo nivel económico son escasas debido dificultad de generar valoraciones a nivel poblacional en estas regiones<sup>33</sup>.

Estudios a nivel mundial afirman que la incidencia de sepsis, sepsis grave o shock séptico continúa aumentando a razón de 750.000 casos por año, con mayor frecuencia en hombres de raza negra y con gran protagonismo microbiológico de las bacterias Gram positivas y hongos<sup>34</sup>. Siguiendo esta estimación se ha pronosticado un aumento de la sepsis grave en Estados Unidos de 800.000 a 1.600.000 casos para el año 2050<sup>35</sup>.

En el estudio SOAP (“Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients” – Incidencia de la sepsis en pacientes agudos-) realizado en una muestra amplia y heterogénea de pacientes hospitalarios, se afirma que la sepsis podría ser la enfermedad más frecuentemente atendida en las UCIs, incrementando la mortalidad y el gasto económico comparado con otras patologías de similar prevalencia<sup>36</sup>. Estudios epidemiológicos de países de renta alta sugieren tasas de incidencia hospitalaria, que van desde 194 por 100.000 habitantes en Australia en 2003 a 580 por 100.000 habitantes en Estados Unidos en 2006. Varios estudios epidemiológicos prospectivos y retrospectivos sobre sepsis han extrapolado sus resultados a nivel poblacional, sugiriendo aumentos drásticos en la aparición de sepsis y estimando en un 40% de media los costes absorbidos por esta patología en las UCIs<sup>37,38</sup>.

Algunos estudios en nuestro país datan la mortalidad media de los pacientes con shock séptico en el 45,8% y las estimaciones realizadas a partir de ellos dimensionan el problema en 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, de los cuales el 70% de los casos fallece durante los tres primeros días a partir del diagnóstico<sup>39</sup>.

Debemos tener además presente, el aumento progresivo poblacional que se encuentra en una edad envejecida, en la existen diversos factores que les predisponen a un mayor riesgo de

desarrollar formas graves de sepsis, como las comorbilidades asociadas que padecen, el estado previo al ingreso padeciendo frecuentemente malnutrición, fragilidad, y por supuesto, la alteración del sistema inmune conocido como inmunosenescencia<sup>40</sup>. El porcentaje de personas mayores de 60 años en el año 1950 era entorno el 8% de la población mundial, incrementándose este porcentaje al 10% en el año 2000, y se estima que sea del 21% en el año 2050<sup>41</sup>. Así, en las próximas décadas se prevé que la población más envejecida, por encima de los 80 años, crezca al doble de la actual siendo en el 2050 el 9.6% de la población total en Europa y entorno al 9% en América del Norte<sup>35</sup>. La incidencia de sepsis grave es mayor a medida que aumenta la edad en comparación con los pacientes más jóvenes, este aumento es mas evidente en el grupo de mayores de 75 años. Dombrovskiy et al encontraron que el porcentaje de sepsis severa en pacientes ‘*very old*’ se incremento continuamente desde el 25,6% en 1993 al 43,8% en 2003<sup>37</sup>.

Sin embargo, debemos de ser críticos con la interpretación de estos datos ya que los estudios utilizan métodos y definiciones de sepsis diversas incluidos los criterios de consenso de 1991 o los derivados de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) de la OMS para los estudios de registro y por ello dependiendo de los códigos utilizados para identificar la sepsis clínica, la prevalencia puede diferir sustancialmente<sup>42</sup>.

Más aún, la mayor incidencia de la sepsis en algunos sistemas sanitarios podría atribuirse a los incentivos económicos de los servicios codificando pacientes con sepsis. Todo ello podría explicar el espectacular aumento del número de casos de sepsis asociado a una reducción de las tasas de mortalidad en los países de renta alta. Se ha observado que los estudios a través de bases de datos obtienen tasas de incidencia muy superiores a los estudios clínicos prospectivos<sup>37</sup>. Sin embargo, también se ha sugerido que puede haber una disminución en la codificación de sepsis cuando esta es menos grave y además se pierden los pacientes fuera del ámbito hospitalario<sup>43</sup>.

Aun así, aunque los datos epidemiológicos no reflejen la carga real de la sepsis hay poca controversia sobre el hecho de que la sepsis sigue siendo un reto considerable en el mundo desarrollado.

### 5.1.3. Definiciones de consenso

Debido a la complejidad y ambigüedad para definir la sepsis y los términos relacionados con ella, hasta los años 90 no existió ninguna terminología. En 1980, Roger Bone propone el termino de “Síndrome sepsis” definido ya entonces como: hipotermia (< 35°C) o hipertermia (>38,3°C),

taquicardia (>90lpm), taquipnea (>20 rpm), evidencia clínica de foco de infección, y la presencia de al menos disfunción o mala perfusión de un órgano (hipoxemia, lactato elevado, oliguria)<sup>44</sup>.

A pesar de que este término ha sido usado como criterio de inclusión para los estudios clínicos, el síndrome séptico no define satisfactoriamente a un grupo homogéneo de pacientes. Es en 1992 cuando tienen lugar las conferencias de consenso del American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine (ACCM/SCCM) con la intención de unificar criterios, y crear nuevas definiciones sobre la sepsis y los procesos relacionados. El resultado de esta conferencia fue la introducción de un nuevo término “Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica” (SIRS). El SIRS se define por la presencia de al menos dos de cuatro de los anteriores mencionados criterios clínicos, y representa una respuesta inflamatoria de cualquier etiología, incluida la Sepsis, la cual es definida cuando se confirma además infección. Sepsis asociada a disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión, se definió como Sepsis severa, y Shock séptico fue definido como sepsis severa relacionada además a hipotensión refractaria a tratamiento de resucitación con fluidos<sup>45</sup>. De la conferencia se propuso otro nuevo termino llamado “Síndrome de disfunción multiorgánica” (MODS), definido como “la presencia de disfunción orgánica de forma aguda en los pacientes en los cuales no son capaces de mantener su homeostasis sin tratamiento”. Se han creado numerosas escalas desde entonces para intentar cuantificar el grado de fallo orgánico, así como también el grado de morbilidad posterior en los pacientes<sup>46</sup>.

Pronto se crearon nuevas controversias en torno al termino establecido de SIRS tras la conferencia de 1992. Un importante número de investigadores no estaban conformes con esta definición, para los cuales era muy sensible y poco específica. Debido a ello se convocó una nueva reunión en 2001 en la cual se modificó los criterios de SIRS, y se validaron el resto de definiciones (Tabla 5.1)<sup>47</sup>.

**Tabla 5.1 Definiciones de la Conferencia Internacional 2001<sup>47</sup>**

CONCEPTO	DEFINICIÓN/CRITERIOS
SIRS	Temperatura > 38°C o < 36°C Taquicardia > 90 lpm Taquipnea > 20 rpm o PaCO <sub>2</sub> < 32mmHg Leucocitosis >1.200 μL <sup>-1</sup> o Leucopenia <400 μL <sup>-1</sup> o >10% formas inmaduras
Sepsis	Infección conocida o sospechada + al menos 2 criterios de SIRS
Sepsis Grave	Sepsis más disfunción orgánica o hipoperfusión
Shock Séptico	Sepsis con hipotensión dependiente de vasopresores
Disfunción Multiorgánica	Presencia de disfunción orgánica en paciente con patología aguda cuya homeostasis no puede ser mantenida
PaCO <sub>2</sub> - Presión parcial arterial de CO <sub>2</sub> . lpm - latidos por minuto. rpm - respiraciones por minuto	

En 2004, con el objetivo de disminuir la mortalidad causada por la sepsis grave y el shock séptico, diferentes organizaciones como 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), donde se resumen las pautas de actuación clínica sobre sepsis grave y shock séptico, y en su actualización del año 2012 modificaron los criterios de sepsis<sup>48</sup> (Tabla 5.2).

**Tabla 5.2 Criterios diagnósticos de Surviving Sepsis Campaign, actualización 2012<sup>48</sup>.**

CONCEPTO	DEFINICIÓN	CRITERIOS
Sepsis	Infección conocida o sospechada asociada a manifestaciones clínicas	Manifestaciones clínicas: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatura &gt; 38°C o &lt; 36°C</li> <li>• Taquicardia &gt; 90 lpm</li> <li>• Taquipnea &gt; 20 rpm o PaCO<sub>2</sub> &lt; 32mmHg</li> <li>• Leucocitosis &gt;12000 µL<sup>-1</sup> o Leucopenia &lt; 400 µL<sup>-1</sup> o &gt;10% formas inmaduras</li> </ul>
Sepsis Severa	Sepsis + disfunción de un órgano o hipoperfusión tisular secundaria a la infección	Hipoperfusión tisular: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipotensión (TAS&lt;90mmHg o disminución de &gt;40 mmHg en TAS basal)</li> <li>• Lactato elevado</li> <li>• Oliguria</li> <li>• Confusión, obnubilación del SNC</li> </ul>
Shock Séptico	Hipotensión refractaria a pesar de adecuada resucitación con fluidoterapia que precisa de vasopresores	

PaCO<sub>2</sub> - Presión parcial arterial de CO<sub>2</sub>. lpm - latidos por minuto. rpm - respiraciones por minuto. TAS - Tensión arterial sistólica. SNC - Sistema nervioso central

Al mismo tiempo surgen escalas cuyo objetivo es describir y determinar el número de órganos con disfunción durante la estancia en UCI de un mismo paciente. Aunque en un principio no fueron diseñados para predecir la mortalidad, parece evidente la asociación entre una mayor puntuación y la gravedad del enfermo<sup>49</sup>. El principal índice de disfunción multiorgánica utilizado hoy en día es la escala SOFA. Se trata de un índice simple, fácil de calcular y capaz de independizar el grado de disfunción de forma cuantitativa de cada órgano, y de forma secuencial en el tiempo. En este aspecto el SDMO es definido más como número de órganos disfuncionantes que el grado de disfunción de cada uno de ellos (SOFA ≥2). Fue creado en 1994, en París, por un grupo de trabajo de sepsis de la Sociedad Europea de Medicina Intensiva (ESICM) durante una conferencia de consenso. Corresponde al acrónimo de “Sepsis-related Organ Failure” ya que en un principio se creó exclusivamente para paciente séptico<sup>50</sup>, pasándose a llamar con posterioridad “Sequential Organ Failure Assessment score” cuando se amplió su uso a otro tipo patologías<sup>51</sup>.

En un principio este grupo de trabajo obtuvo la escala SOFA (Tabla 5.3) a partir de un estudio retrospectivo de 1643 pacientes sépticos, consiguiendo una buena correlación entre los parámetros de las primeras 24 horas y la mortalidad<sup>50</sup>. Posteriormente Vincent et al en 1998, validaron la escala SOFA en una cohorte de 1449 pacientes de 40 ICUs de 16 países diferentes, admitiendo la eficacia para describir el fallo multiorgánico en pacientes críticos<sup>51</sup>. Además, Antonelli et al lograron validar la escala en enfermos traumatológicos<sup>52</sup>.

**Tabla 5.3 Escala SOFA<sup>50</sup>.**

Sistema	Puntuación				
	0	1	2	3	4
Respiratorio (PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> )	≥ 400	< 400	< 300	< 200 con soporte ventilatorio	< 100 con soporte ventilatorio
Coagulación (Plaquetas, 10 <sup>3</sup> μL <sup>-1</sup> )	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Cardiovascular	MAP > 70 mmHg	MAP < 70 mmHg	Dopamina < 5 μg Kg min <sup>-1</sup> o Dobutamina cualquier dosis	Dopamina 5,1 - 15 μg Kg min <sup>-1</sup> o Epinefrina ≤ 0,1 μg Kg min <sup>-1</sup> o Norepinefrina ≤ 0,1 μg Kg min <sup>-1</sup>	Dopamina > 15 μg Kg min <sup>-1</sup> o Epinefrina > 0,1 μg Kg min <sup>-1</sup> o Norepinefrina > 0,1 μg Kg min <sup>-1</sup>
Hepático (Bilirrubina mg dL <sup>-1</sup> )	< 1,2	1,2 - 1,9	2,0 - 5,9	6,0 - 11,9	≥ 12
Sistema Nervioso Central (Escala Glasgow)	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Renal (Creatinina mg dL <sup>-1</sup> )	< 1,2	1,2 - 1,9	2,0 - 3,4	3,5 - 4,9	≥ 5,0

FiO<sub>2</sub>: Fracción inspirada de oxígeno. PaO<sub>2</sub>: Presión parcial de oxígeno arterial. MAP: Presión arterial media. Las dosis de catecolaminas se administran al menos durante 1 hora.

En 2016 una nueva conferencia “The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock” (SEPSIS-3), remodela las definiciones nuevamente, eliminando el concepto de SIRS y sepsis severa, y poniendo el foco en la fisiopatología de la sepsis, que cobra una mayor relevancia en las nuevas definiciones. Además, se introduce un nuevo concepto llamado “qSOFA” (quick SOFA) (Tabla 5.4) .basado en la escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), que trata de poner a los clínicos en la pista con antelación a posibles pacientes que pueden estar desarrollando infección y disfunción orgánica<sup>53,54</sup>.

**Tabla 5.4 . Escala qSOFA. (modificada de SEPSIS-3)<sup>53</sup>.**

qSOFA
Frecuencia respiratoria > 22 rpm
Alteración del nivel de conciencia
Tensión arterial sistólica < 100 mmHg
rpm - Respiraciones por minuto

Aunque esta escala no es tan consistente como la escala SOFA > 2 puntos, una vez realizada de forma rápida y sencilla (qSOFA > 2 ítems positivos), empuja al clínico a investigar sobre la disfunción multiorgánica, las causas y a orientar sobre un tratamiento precoz. Además, puede identificar pacientes con una posible infección que en un principio no se había sospechado. Algunos autores<sup>55</sup> proponen añadir otro parámetro como un pH < 7,30, para aumentar la sensibilidad en cuanto a mortalidad se refiere.

Así pues, queda definido el fallo multiorgánico como un cambio agudo en la escala SOFA, con un incremento de  $>2$  puntos en la escala SOFA, secundario a un proceso infeccioso, asumiendo una puntuación de 0 en los pacientes en los que se desconoce la existencia previa de disfunción orgánica.

Se define SEPSIS como infección sospechada o documentada asociada a un incremento agudo en  $> o = 2$  puntos en la escala SOFA, Y SHOCK SEPTICO como sepsis asociada a la necesidad del uso de vasopresores para mantener un PAM  $> o = 65$  mm Hg y presencia de lactato  $>2$ mmol/L a pesar de una correcta fluidoterapia.

Desde la publicación de estas definiciones, médicos de múltiples especialidades han expresado su preocupación de que la aplicación generalizada de esta nueva definición podría costar vidas al paciente derivado del posible retraso en el diagnóstico así como de la utilización del SOFA como herramienta en el diagnóstico<sup>56</sup>. Al requerir la presencia de disfunción orgánica como parte de la definición de sepsis, los pacientes pueden estar en un estado más avanzado cuando se realice el diagnóstico. El énfasis debería de ser colocado en pacientes infectados y pacientes sépticos que se encuentran en una etapa más temprana de la sepsis y que pueden beneficiarse desde el reconocimiento temprano de un tratamiento precoz antes de la disfunción orgánica que se acompaña de un aumento de la mortalidad<sup>57</sup>. Idealmente, los pacientes en riesgo de sepsis deben ser identificados antes de que se establezca la disfunción del órgano. Por lo tanto, puede ser cuestionable si es útil tener una definición que reconoce a un paciente una vez que la disfunción orgánica ya ha ocurrido y el paciente ya necesita cuidados intensivos.

Las definiciones de Sepsis-3 excluyen a los pacientes con hipotensión aislada de la definición de sepsis porque tendrían una puntuación de SOFA de 1. Además, el lactato no es parte de la puntuación SOFA, a pesar de que está bien documentado de que el lactato es un marcador sensible de la gravedad de la enfermedad en pacientes con infección.

La existencia de una respuesta desregulada del huésped a la infección se considera actualmente un evento patógeno central en esta enfermedad y se correlaciona con la extensión de la disfunción orgánica<sup>58</sup>. Probablemente la mejor caracterización de aquellos signos de la disfunción inmunológica que confieren riesgo de fracaso orgánico y muerte en pacientes infectados, permitiría construir el concepto de síndrome de disfunción inmune sistémica (SIDS) que ayudaría a la identificación temprana de la sepsis<sup>58,59</sup>.

Una limitación importante de las nuevas definiciones es la baja sensibilidad del sistema de puntuación qSOFA. Esto lleva a un alto número de falsos negativos y, posteriormente, a un diagnóstico tardío en muchos pacientes, que probablemente excluya su uso como una herramienta de detección precoz de la sepsis, en la etapa en la cual el tratamiento es más efectivo.

En un análisis reciente de tres cohortes prospectivas observacionales de 7.754 pacientes infectados adultos del departamento de Urgencias se demostró que la tasa de mortalidad de los pacientes con una puntuación qSOFA mayor o igual a 2 fue 14,2%, con una sensibilidad del 52% y especificidad del 86% para predecir mortalidad. En comparación, la definición de Sepsis-2 basado en SIRS tuvo una tasa de mortalidad de 6,8%, una sensibilidad del 83% y una especificidad del 50%. En términos de predicción de mortalidad, las nuevas definiciones habían mejorado la especificidad, pero tenían una sensibilidad muy baja<sup>60</sup>. En un estudio prospectivo de 8.871 pacientes que ingresaron desde urgencias con infección, se comparó la precisión diagnóstica de SIRS con qSOFA y la definición de Sepsis-2 con la de Sepsis-3 para la disfunción orgánica. El SIRS se asoció con aumento del riesgo de disfunción orgánica y mortalidad en aquellos pacientes sin disfunción orgánica. La evaluación mediante SIRS y qSOFA mostraron una discriminación similar para la disfunción orgánica. El qSOFA fue específico, pero poco sensible. La mortalidad en los pacientes con disfunción orgánica fue similar para Sepsis-2 y Sepsis-3, aunque el 29% de pacientes con disfunción orgánica según Sepsis-3, no cumplieron los criterios de Sepsis-2<sup>61</sup>.

En un metaanálisis reciente se investigó el valor pronóstico del qSOFA positivo fuera de la UCI y se comparó con los criterios positivos de SIRS. Se identificaron 23 estudios con un total de 146.551 pacientes. Al predecir la mortalidad intrahospitalaria, se identificó una sensibilidad de 0,51 para una puntuación de qSOFA positiva y 0,86 para los criterios de SIRS positivo, así como una especificidad de 0,83 para una puntuación de qSOFA positiva y 0,29 para los criterios de SIRS positiva. Para la predicción de la disfunción orgánica aguda, aunque el AUC para el qSOFA positivo fue mayor que para los criterios SIRS positivos (0,87 vs. 0,76;  $P < 0,001$ ), la sensibilidad combinada de la puntuación positiva de qSOFA fue muy baja (0,47). Los autores concluyen que la puntuación de qSOFA positiva tenía una alta especificidad fuera de la UCI en la detección temprana de la mortalidad intrahospitalaria, la disfunción aguda de órganos y la admisión en la UCI, pero su baja sensibilidad podría tener limitaciones como herramienta predictiva de resultados adversos<sup>62</sup>.

Se ha comparado la capacidad del qSOFA frente a otras escalas de advertencia de gravedad de paciente crítico como la Early Warning Score (EWS) para la predicción de mortalidad y tiempo de estancia en UCI. En una pequeña cohorte retrospectiva de 58 pacientes se encontró que la EWS era más sensible y específico que el qSOFA y el SIRS para la predicción de mortalidad y estancia en la UCI en pacientes con sepsis<sup>63</sup>.

En un estudio reciente prospectivo realizado en UK sobre 388 pacientes los autores demostraron que la capacidad de identificación de pacientes de alto riesgo utilizando SEPSIS-3 solo era buena cuando se utilizaba el SOFA (AUCROC 0,70) y que tanto el SOFA como el NEWS tenían mejor capacidad predictiva que el qSOFA (AUCROC 0,57)<sup>64</sup>.

El qSOFA es una herramienta para la estratificación del riesgo, y parece que es necesario buscar opciones para mejorar su baja sensibilidad. Hasta entonces, SIRS probablemente seguirá siendo útil como una herramienta de detección en urgencias para identificar a aquellos pacientes con infecciones que muy probablemente se benefician de intervenciones precoces y más agresivas. En lugar de reemplazar los criterios SIRS por el qSOFA para identificar a los pacientes con sepsis temprana, se podría proponer su utilización conjunta para aprovechar la sensibilidad del SIRS y la especificidad de qSOFA<sup>65</sup>.

Otro punto a discutir es la validez de la definición Sepsis-3 en los países poco desarrollados. Las nuevas definiciones se basan en una evaluación retrospectiva de grandes bases de datos de hospitales de dos países (EE. UU. y Alemania). La mayoría de los pacientes fueron hospitalarios en centros de referencia con infecciones respiratorias y postoperatorias. Aunque las definiciones son útiles con fines de investigación, es posible que puedan no ser representativas de una comunidad clínica más amplia. Existen importantes diferencias internacionales en la prevalencia de infecciones, tipos de microorganismos infectantes y tasas de mortalidad. El EPIC II demostró diferencias significativas en distintas zonas de Europa (Este vs Occidental) y en América Latina en comparación con América del Norte<sup>66,67</sup>.

El reconocimiento temprano de la sepsis es un principio general del manejo la sepsis y es muy importante en los países con niveles económicos medios y bajos donde las prioridades para mejorar la calidad de los cuidados en los pacientes críticamente enfermos pueden ser diferentes<sup>68</sup>.

En este sentido, un sistema de clasificación y triage que reconozca rápidamente a los pacientes críticamente enfermos y los transfiera inmediatamente a una unidad de cuidados

intensivos es un componente vital de los servicios de emergencia. Los sistemas de advertencia temprana (“Early Warning Scores”) (Tabla 5.5) que utilizan parámetros fisiológicos, fáciles de medir como presión arterial sistólica, frecuencia del pulso, frecuencia respiratoria, temperatura, saturaciones de oxígeno y nivel de conciencia son simples no invasivos y fácilmente reproducibles a la cabecera de la cama ya han demostrado una buena sensibilidad para la predicción de pacientes de alto riesgo con sospecha de infección<sup>69</sup>.

**Tabla 5.5 Modified Early Warning Score (Escala de alerta temprana modificada)<sup>69</sup>.**

Puntos	3	2	1	0	1	2	3
Frecuencia respiratoria (min <sup>-1</sup> )	-	≤ 8	-	9 - 14	15 - 20	21 - 29	> 29
Pulso	-	≤ 40	41 - 50	51 - 100	101 - 110	111 - 129	> 129
Presión arterial sistólica (mmHg)	≤ 70	71 - 80	81 - 100	101 - 199	-	≥ 200	-
Excreción de orina (ml kg <sup>-1</sup> hora <sup>-1</sup> )	<10 mL	< 0,5	-	≥ 0,5	-	-	-
Temperatura corporal (°C)	-	≤ 35	35,1 - 36	36,1 - 38	38,1 - 38,5	≥ 38,6	-
Manifestaciones neurológicas	-	-	-	Consciente	Reacciona a la voz	Reacciona al dolor	Sin reacción

Probablemente una definición única de sepsis no sea suficiente y habrá que realizar una gradación basándonos en la fisiopatología tanto del síndrome séptico como de la disfunción orgánica asociada. Las definiciones futuras tendrán que utilizar criterios que utilicen biomarcadores que permitan predecir de forma precoz aquellos pacientes que potencialmente puedan desarrollar disfunción orgánica.

Por otro lado, es necesaria la realización de estudios prospectivos que analicen los nuevos criterios de Sepsis-3 y en particular del qSOFA asociándose posiblemente a otras escalas que mejoren su sensibilidad.

En el futuro el reconocimiento precoz de las distintas disfunciones orgánicas con la utilización de parámetros clínicos o biomarcadores contribuirán a la mejor estratificación de los pacientes y al tratamiento precoz<sup>70</sup>.

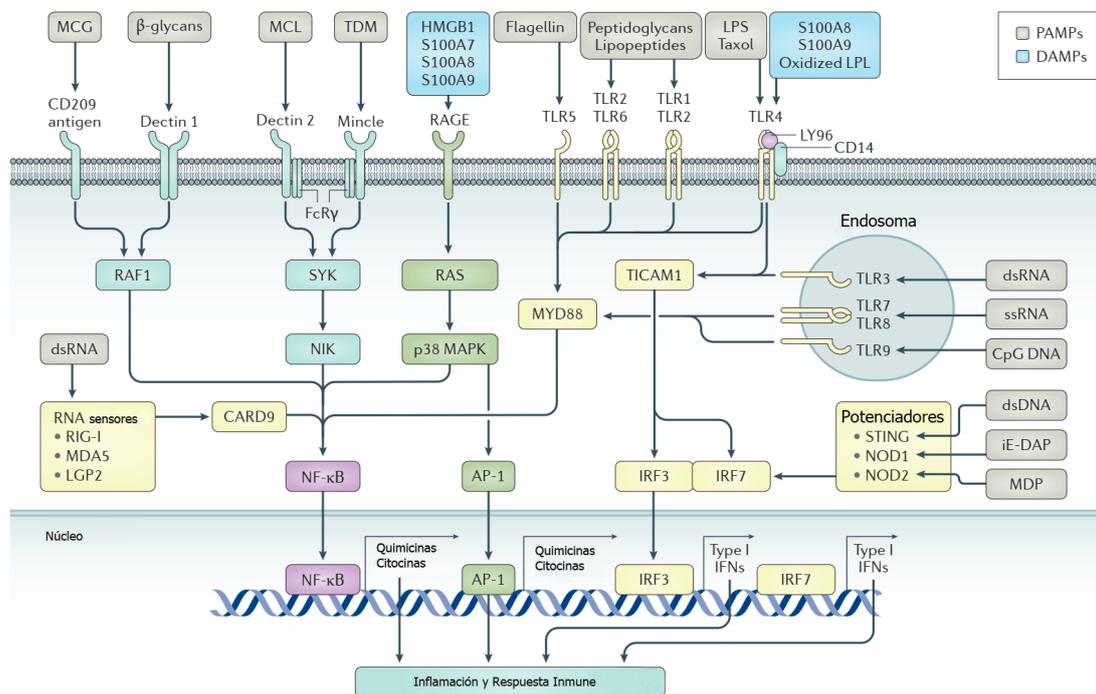
#### 5.1.4. Fisiopatología

##### Inflamación

La sepsis es fundamentalmente una enfermedad inflamatoria mediada por la activación del sistema inmunitario innato. La respuesta innata en la sepsis se caracteriza por dos hallazgos

importantes. El primero es que la sepsis suele iniciarse por el reconocimiento simultáneo de múltiples productos microbianos derivados de la infección y señales de peligro endógenas del complemento y receptores específicos de superficie de células cuya principal función es la vigilancia<sup>71</sup>. Estas células incluyen poblaciones inmunitarias, epiteliales y endoteliales de su entorno local. La unión de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) o patrones moleculares asociados a daños (DAMP) al complemento, receptores tipo Toll-like, entre otros receptores, induce un complejo sistema de señalización intracelular con actividades redundantes y complementarias<sup>72</sup>.

El segundo hallazgo clave en la sepsis es que la activación de estas múltiples vías de señalización conduce la expresión de varias clases de genes comunes que intervienen en la inflamación, la inmunidad adaptativa y el metabolismo celular. Es decir, el reconocimiento de



**Fig. 5.1 Receptores de superficie celular e intracelulares responsables del reconocimiento de los productos microbianos y las señales de peligro endógeno (alarminas).** Adaptado de Hotchkiss RS et al<sup>38</sup>. PAMPs, "pathogen associated molecular patterns"; DAMPs, "damage-associated molecular patterns"; TLR, "toll like receptor"; IRF, factor regulador del interferon; NF- $\kappa$ B, factor nuclear  $\kappa$ B; AP-1, proteína activadora 1; IFN, Interferon tipo I; CARD9, proteína 9 con dominio de reclutamiento de caspasas; dsDNA, ADN de doble cadena; dsRNA, ARN de doble cadena, FcRy, Receptor Fcy; HMGB1, grupo de proteínas B1 de alta movilidad, iE-DAP, ácido d-glutamilo-meso-diaminopimélico; LGP2, laboratorio de genética y fisiología 2; LPL, lipasa lipoproteínica; LPS, lipopolisacárido; LY96, antígeno linfocítico 96; MAPK, proteína-quinasa activada por mitógeno; MCG, glicoproteína contenedora de manosa; MDA5, proteína 5 asociada a diferenciación de melanoma; MDP, muramilo dipéptido; MCL, lipoarabano manosa-cubierta; MYD88, proteína de respuesta primaria de diferenciación mieloides; NIK, cinasa inductora de NF- $\kappa$ B; NOD, dominio de oligomerización ligado a nucleótido; RAF1, RAF serina/treonina proteína-quinasa proto-oncogén; RAGE, receptor de glicosilación avanzada específico de producto final; RIG-I, proteína de gen 1 inducible por ácido retinoico; ssRNA, ARN de cadena única; STING, proteína estimuladora de genes de interferón; SYK, tirosina-quinasa esplénica; TDM, tetralosa 6-6'-dimecolato; TICAM1, adaptador continente de dominio de la molécula 1.

diferentes componentes de bacterias, virus y hongos, así como de productos de lesión tisular del huésped, conduce al reclutamiento de intermediarios proinflamatorios que, a su vez, inducen fosforilación de las proteínas cinasas o la traducción de señales y la activación de activadores de la transcripción (STAT) y la inducción de la translocación nuclear del factor nuclear- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) y de esta manera se inicia la expresión de genes de activación temprana. En conjunto, estas dos características de la inmunidad innata aseguran un patrón de respuesta común, cuya intensidad y dirección pueden regularse por el nivel y la variación del repertorio de PAMPs y DAMPs y las vías de señalización activadas. Esta complementariedad de las vías explica la respuesta inflamatoria temprana única frente a bacterias gramnegativas, grampositivas, hongos, virus y a las lesiones tisulares<sup>38</sup> (Fig. 5.1).

La translocación nuclear de NF- $\kappa$ B induce la expresión de múltiples genes de activación temprana, incluidas citoquinas asociadas a la inflamación (TNF, IL-1, IL-12, IL-18 e interferones IFN). Estas citocinas inician una cascada de otras citoquinas y quimiocinas inflamatorias (IL-6, IL-8, IFN $\gamma$ ), así como la polarización y supresión de componentes de la inmunidad adaptativa.

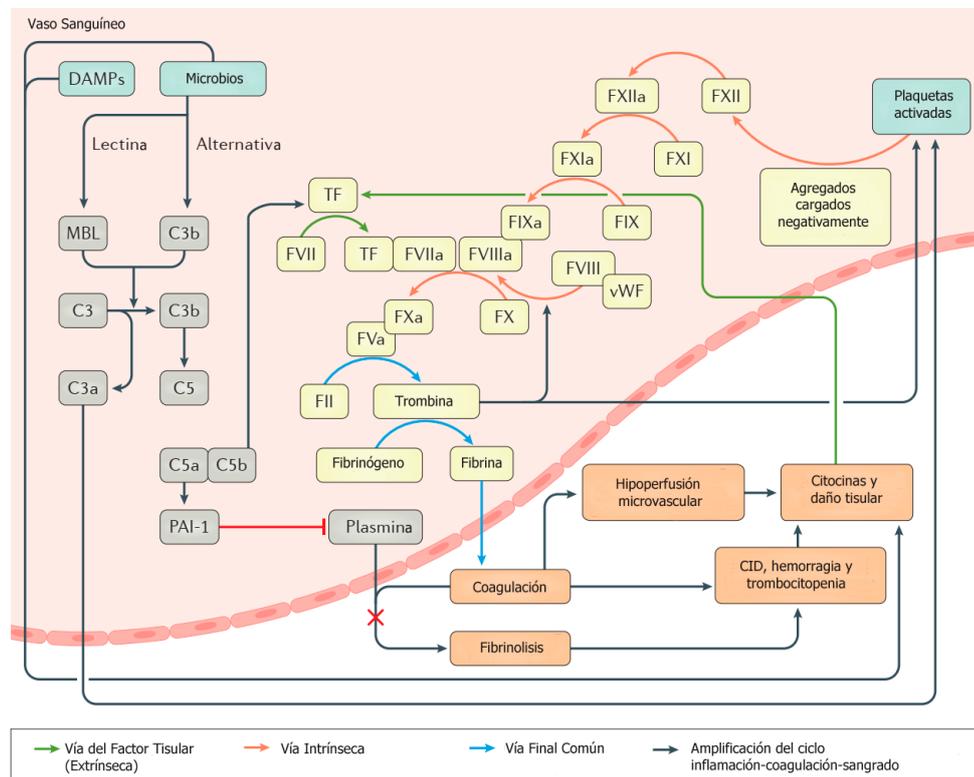
Simultáneamente, la activación del complemento y/o la producción de citoquinas inflamatorias tienen un profundo efecto sobre la coagulación y el endotelio vascular y linfático lo que provoca un aumento de la expresión de selectinas y moléculas de adhesión<sup>73</sup>.

La alteración en la expresión de varias proteínas procoagulantes y anticoagulantes como la trombosmodulina, el factor tisular, el factor de von Willebrand, el inhibidor 1 del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) y la proteína C activada tiene como resultado la transición del endotelio de un estado anticoagulante (en la salud) a un estado procoagulante (en la sepsis). Por otro lado, las proteasas proinflamatorias inducen la pérdida de las uniones estrechas endoteliales y una mayor permeabilidad vascular<sup>38</sup>.

Uno de los distintivos principales en la sepsis es la activación del complemento que se inicia inmediatamente después de la exposición a PAMPs y DAMPs. La activación del complemento da lugar a la generación de C3a y C5a. Se ha demostrado que el C5a es uno de los péptidos inflamatorios más activos y produce la quimio atracción de neutrófilos, monocitos y macrófagos en la sepsis<sup>74</sup>. El péptido C5a estimula en los neutrófilos una explosión oxidativa que genera especies reactivas de oxígeno y la liberación de enzimas que podrían estar implicadas en el daño tisular inflamatorio. Por otro lado, el C5a estimula la síntesis y liberación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias. Estos mecanismos podrían contribuir al desarrollo de la vasodilatación, el daño tisular y el fallo multiorgánico en situaciones de inflamación aguda<sup>75</sup>.

La activación del complemento y la liberación de citoquinas inflamatorias y de mediadores, inician la cascada de coagulación a través de la sobre-expresión de proteínas procoagulantes como el factor tisular (TF). Además, los depósitos de fibrina y la reducción de la actividad de la plasmina conducen a la formación de trombos y al desarrollo

de defectos de la microcirculación. El C3a y C5a inducen también al factor de activación plaquetario (PAF). Las citoquinas, la PAF y los trombos pueden dañar al endotelio exponiendo las fibras de colágeno y activando el factor von Willebrand factor (vWF), el cual incrementa la expresión del TF y la producción de citoquinas inflamatorias. Las citoquinas inflamatorias, a su vez, disminuyen la expresión de la vía fibrinolítica al incrementar la actividad del factor inhibidor de la activación de la plasmina (PAI-1) y por lo tanto disminuyendo la actividad de la plasmina (Fig. 5.2).



**Fig. 5.2 Interacción entre coagulación e inflamación. Adaptado de Hotchkiss RS et al<sup>38</sup>.** TF, factor tisular; C3a, complemento 3 activado; C5a, complemento 5 activado; vWF, factor de von Willebrand

### CARS - Inmunodepresión

Como hemos comentado inicialmente, la sepsis se definió como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) asociado a una infección. En 1997 Roger Bone acuñó un nuevo concepto, el síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria (CARS)<sup>76</sup>. En otras palabras, la inflamación se asocia a un mecanismo regulador destinado a amortiguar el proceso

inflamatorio mediante una respuesta compartimentada adaptada con el objetivo de silenciar algunos genes proinflamatorios agudos y mantener la posible expresión de ciertos genes implicados en el proceso antiinfeccioso<sup>77</sup>. Sin embargo, el CARS tiene un efecto secundario que consiste en la supresión del sistema inmunitario.

A raíz de estos conceptos se propuso una figura teórica que mostraba un proceso en dos pasos con dos oleadas de eventos: primero la respuesta proinflamatoria, seguida luego de la respuesta antiinflamatoria<sup>78</sup> (Fig. 5.3).

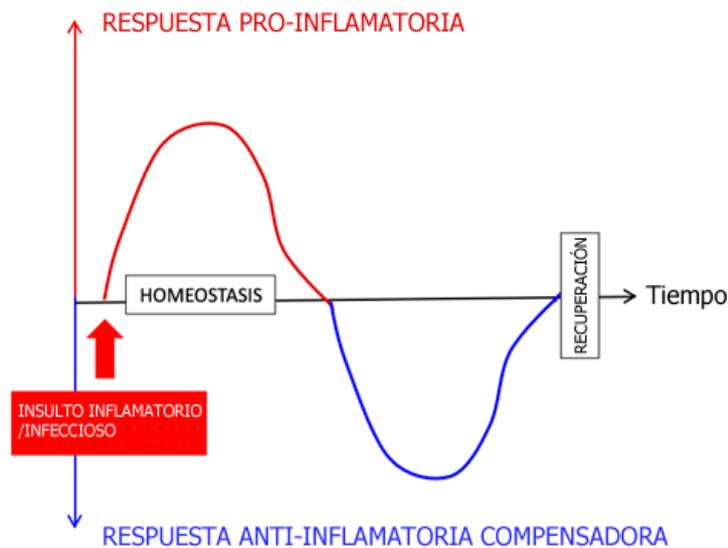


Fig. 5.3 Adaptado de Cavaillon JM (2023)<sup>76</sup>

A partir del 2013, algunos autores afirmaron que tanto la respuesta proinflamatoria como la(s) antiinflamatoria(s) opuesta(s) se producen de forma concomitante en la sepsis<sup>79,80</sup> y además, las citocinas proinflamatorias como las antiinflamatorias no solo están presentes al mismo tiempo, sino también la intensidad de la respuesta antiinflamatoria es proporcional a la de la respuesta proinflamatoria<sup>81</sup>. Por otro lado, la separación de la respuesta inflamatoria en la sepsis en fases proinflamatoria y antiinflamatoria no está respaldada por los datos de expresión génica<sup>82</sup>. Además, se demostró que las respuestas pro y antiinflamatorias se regulan simultáneamente desde los primeros momentos del shock séptico<sup>83</sup> (Fig. 5.4).

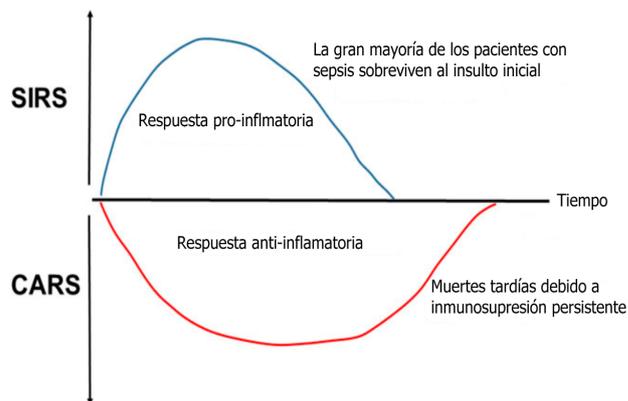


Fig. 5.5 Adaptado de Ono et al. (2018)<sup>80</sup>

Las consecuencias del CARS sobre el sistema inmunitario se observan rápidamente, se ha observado en la sepsis, que las moléculas de HLA-DR producidas por los monocitos son reintroducidas intracelularmente por re-endocitosis, y este secuestro es mediado parcialmente por la IL-10<sup>84</sup> y explicaría el bajo nivel de expresión del Complejo mayor de histocompatibilidad tipo II en los monocitos en pacientes críticos. Por todo ello la conclusión sobre CARS en pacientes con sepsis es que no existen pruebas que apoyen un modelo bifásico de la fisiopatología de la sepsis ni cambios inmunológicos relacionados con un mayor riesgo de infecciones secundarias<sup>85</sup> y existe una ocurrencia concomitante de SIRS y CARS<sup>86</sup>. Es interesante conocer que, en algunos pacientes, puede producirse un síndrome de inflamación persistente -síndrome de catabolismo por inmunosupresión (PICS) (Fig.5.5) que asocia una inflamación persistente de bajo grado con defectos en la inmunidad innata y adaptativa<sup>87,88</sup>.

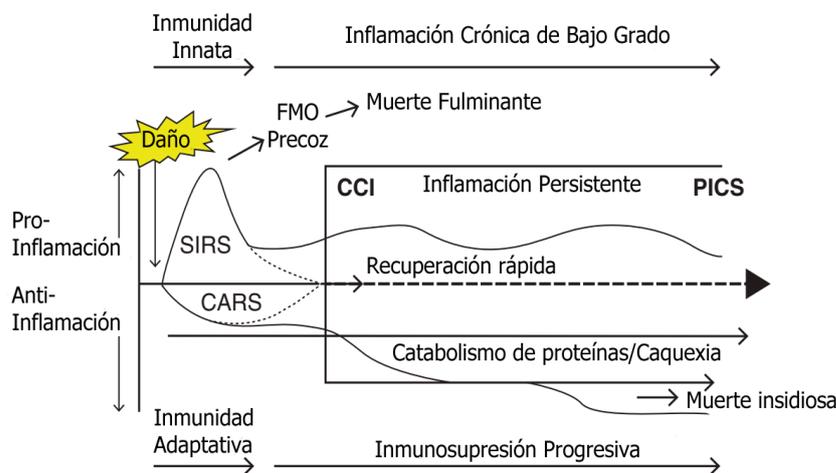
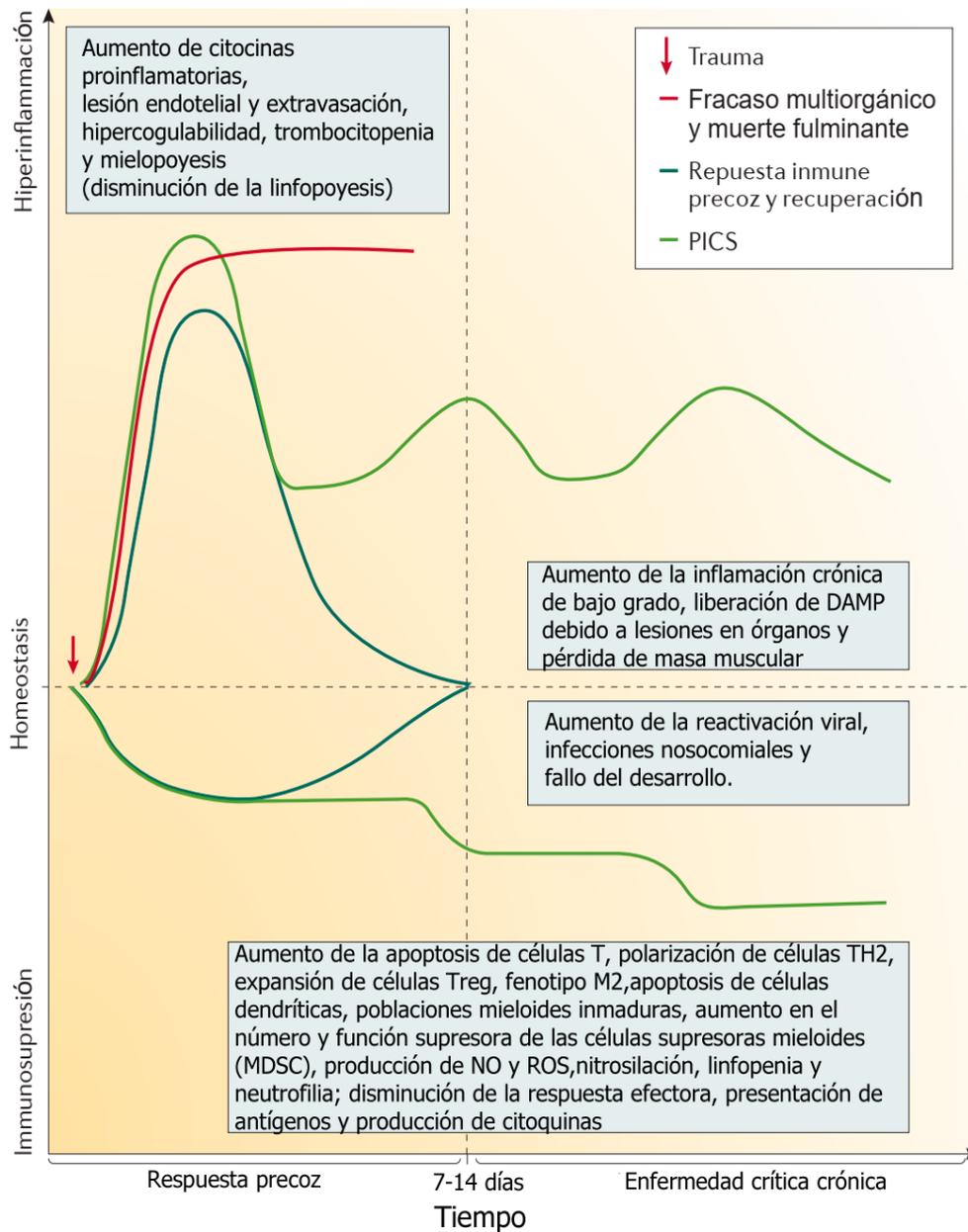


Fig. 5.4 Modelo bifásico fisiopatológico de la sepsis. Adaptado de Herron T.J. et al (2018)<sup>88</sup>.

La inflamación asociada a PICS se caracteriza por un aumento de las concentraciones de proteína C reactiva, la neutrofilia y la liberación de células mieloides inmaduras. Se desconoce la etiología de la inflamación persistente, es probable que esté impulsada por los DAMP y las alarminas que producen los órganos y tejidos lesionados<sup>89</sup>. Entre las explicaciones alternativas

de la progresión de la PICS se incluyen las infecciones oportunistas como la reactivación vírica, los cambios en la microbiota del huésped y las lesiones mecánicas secundarias a la ventilación o la colocación de catéteres<sup>38</sup>. Es por ello que la evolución de los pacientes con sepsis es variable (Fig.5.6).



**Fig. 5.6 Modelo conceptual actual de evolución y resultados de la sepsis.** Adaptado de Hotchkiss et al (2016)<sup>85</sup>. PICS, Síndrome de catabolismo por inmunosupresión.

Algunos pacientes, derivado del éxito de la reanimación, se recuperan lo suficiente para ser dados de alta de la unidad de cuidados intensivos y del hospital. Otros pacientes experimentan una pronunciada respuesta inflamatoria precoz al patógeno lo que provoca un fallo multiorgánico y la muerte. Por último, existen pacientes que, tras sobrevivir a la respuesta inflamatoria precoz, experimentan una enfermedad crítica crónica caracterizada por una inflamación persistente, inmunosupresión y síndrome de catabolismo (PICS); reactivación de infecciones víricas latentes; infecciones nosocomiales y deterioro funcional y cognitivo a largo plazo<sup>90</sup>.

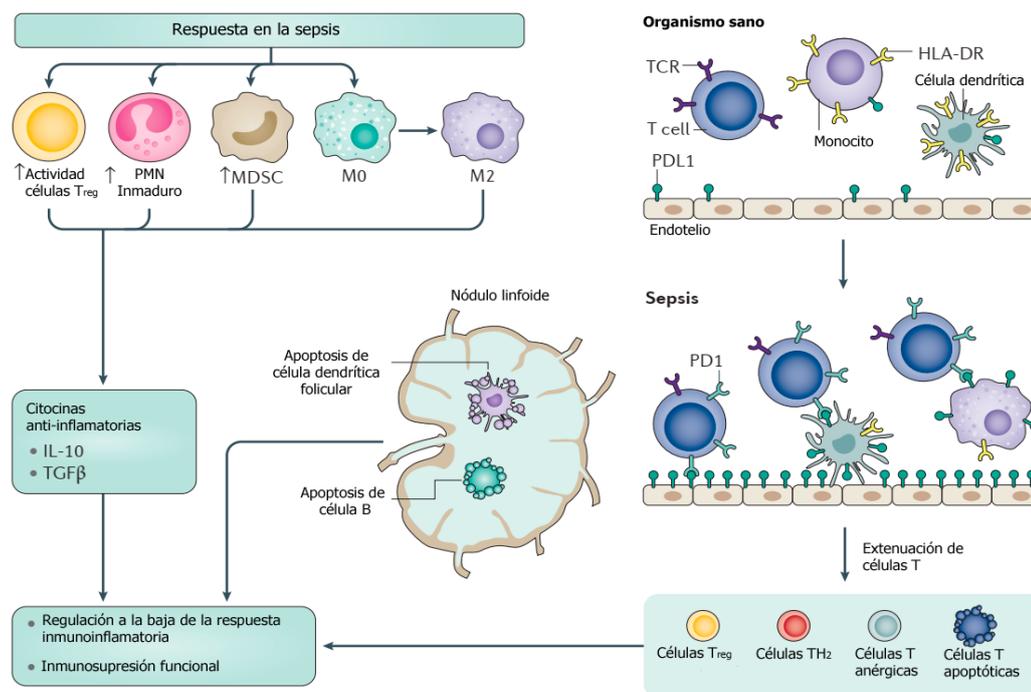
En la sepsis se producen unos cambios profundos en la inmunidad adaptativa. La linfopenia, la presencia del fenotipo inmaduro de los neutrófilos, la pérdida de producción de citocinas inflamatorias monocitarias y de presentación de antígenos y el aumento del número de células supresoras mieloides (MDSC) en la circulación<sup>91</sup> son hallazgos comunes. Las células mieloides inmaduras de la circulación presentan una actividad antimicrobiana característicamente defectuosa, con una menor expresión de moléculas de adhesión y una menor formación de trampas extracelulares (redes de fibras extracelulares compuestas de cromatina, ADN y proteínas granulares) que capturan patógenos<sup>92</sup>.

Tanto los neutrófilos sanguíneos inmaduros como las MDSC secretan múltiples citocinas antiinflamatorias, como la IL 10 y el “transforming growth factor  $\beta$ ” (TGF $\beta$ )[Factor de transformación del crecimiento  $\beta$ ], que suprimen aún más la función inmunitaria. Además, la sepsis hace que las células presentadoras de antígenos (APC) -incluidas las células dendríticas y los macrófagos- pierdan la expresión de la molécula activadora del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase II relacionada con el antígeno leucocitario humano (HLA DR).

La combinación del aumento de la expresión superficial de ligandos inhibidores de células T por parte de las APC, la pérdida de moléculas activadoras del CMH de clase II y el aumento de la producción de citocinas antiinflamatorias desvía el fenotipo de las células T hacia un fenotipo inmunosupresor T helper 2 (TH2), aumenta la actividad supresora de las células reguladoras T y provoca una amplia anergia de las células T<sup>38</sup>.

En conjunto en el estado de inmunocompromiso que acontece en la sepsis se producen una serie de respuestas normales consistentes en la movilización desde la medula ósea de los leucocitos polimorfonucleares (PMN) inmaduros y las células supresoras mieloides (MDSC) y el desvió de la diferenciación de los monocitos hacia la producción de macrófagos M2 que disminuyen la inflamación y favorecen la reparación tisular. Si la fuente de infección no se

controla, las respuestas continuas se convierten rápidamente en patológicas y conducen a una inmunosupresión crónica. Juntos, los PMN inmaduros, las MDSC y los macrófagos M2 producen citoquinas antiinflamatorias, como la IL 10 y el factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF $\beta$ ). Las células T y las células estromales regulan al alza las moléculas coestimuladoras negativas, como la proteína 1 de muerte programada (PD1) y el ligando 1 de muerte programada (PDL1), respectivamente, para impulsar la expansión de las células T reguladoras (Treg) y las células T anérgicas. Las células dendríticas foliculares, las células B y las células T sufren apoptosis, lo que anula aún más la respuesta inmunitaria (Fig.5.7).



**Fig. 5.7** Los efectos inmunosupresores tardíos de la sepsis. Adaptado de Hotchkiss RS et al (2016)<sup>85</sup>

### La barrera endotelial y la sepsis

El endotelio vascular constituye una barrera semipermeable que recubre la superficie interna de los vasos sanguíneos. Controla el intercambio de fluidos, solutos, proteínas plasmáticas y leucocitos, abriendo y cerrando de forma coordinada las uniones celulares que lo componen<sup>93</sup>. El endotelio vascular normal está formado por una capa de células endoteliales (CE), apoyadas en una membrana basal, con el glicocálix en el lado luminal<sup>94</sup>. Impide que los microorganismos penetren en los tejidos, ejerciendo además una acción anticoagulante natural que impide la activación incontrolada del sistema de coagulación. De esta manera, el endotelio actúa como

una superficie anticoagulante que regula el flujo de gases, agua, solutos, hormonas, lípidos, proteínas y multitud de macromoléculas dentro de la microcirculación.

Las principales características de la disfunción endotelial en la sepsis son las siguientes:

- El aumento del estrés oxidativo y la inflamación sistémica.
- La degradación y desprendimiento de glicocálix.
- El desensamblaje de las uniones intercelulares, la muerte de las células endoteliales y la interrupción de la barrera sangre-tejido.
- El aumento de la adhesión y la extravasación de leucocitos.
- La inducción de un estado procoagulante y antifibrinolítico.

La sepsis, por tanto, induce una lesión endotelial cuyas características son similares a las causadas por el envejecimiento y las enfermedades crónicas, induciendo estrés oxidativo e inflamación, liberación de “Neutrophil extracellular traps” (NETs) y proteasas por los neutrófilos, lo que conduce a fugas de fluidos y células, hipotensión, trombosis microvascular, perfusión inadecuada de órganos, fallo orgánico y shock en los casos más graves. Además, las toxinas bacterianas pueden romper la barrera endotelial, matando directamente a las células endoteliales (CE), debilitando el citoesqueleto dentro de las CE y rompiendo las uniones entre las CE. Las lesiones agudas concomitantes como la agresión inducida por una intervención quirúrgica, un traumatismo o la hipervolemia, podrían contribuir a facilitar o potenciar la disfunción endotelial en pacientes que se enfrentan a una infección<sup>95</sup> (Fig. 5.8).

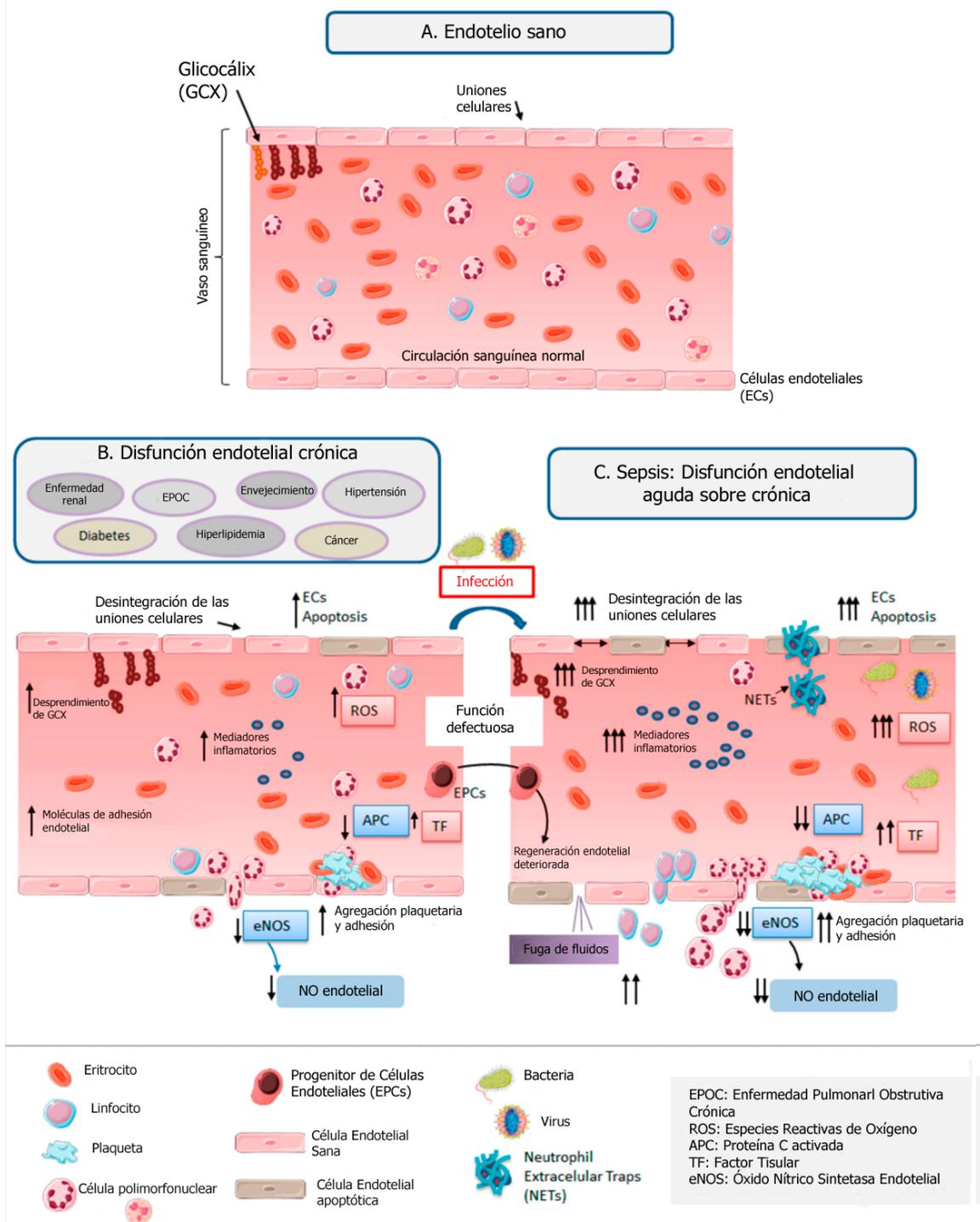


Fig. 5.8 El endotelio vascular y la sepsis. Adaptado de Bermejo-Martín JF et al (2018)<sup>94</sup>

En resumen, la sepsis se caracteriza por una respuesta inmune disfuncional del huésped, que comprende componentes proinflamatorios y antiinflamatorios o componentes inmunosupresores que afectan a todos los tipos de células inmunitarias y sus compartimentos (Fig. 5.9).

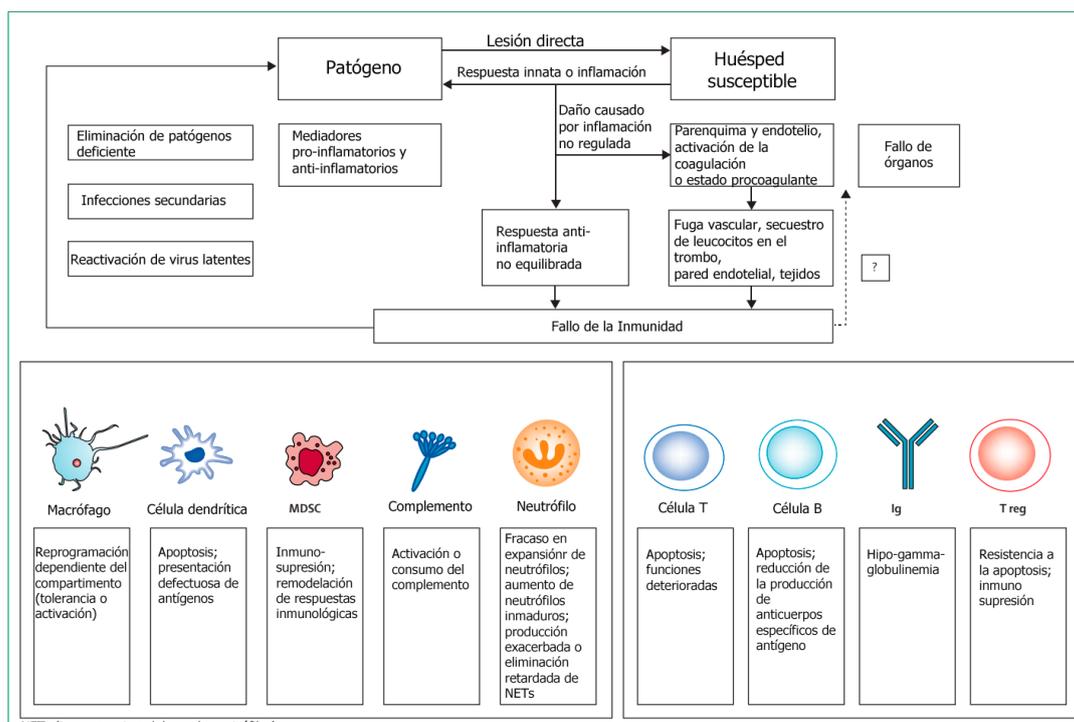


Fig. 5.9 Sucesos clave en la inmunopatología de la sepsis. Adaptado de Rubio et al (2019)<sup>3</sup>

Los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPS) y los patrones moleculares asociados a daños (DAMPs) son reconocidos por receptores Toll-like, que inician la inflamación. Lo que diferencia a la sepsis de una infección sin complicaciones es una respuesta desregulada del huésped (es decir, inflamación) que conduce a diversas disfunciones orgánicas y a la activación de sistemas (endotelio vascular, sistemas del complemento que inducen un estado procoagulante y lesiones en el parénquima). Este proceso se produce normalmente en un huésped susceptible con factores predisponentes (es decir, envejecimiento, enfermedades crónicas, inmunosupresión previa) que presenta una lesión endotelial crónica, una pérdida de homeostasis (para contener la inflamación) o una defensa antimicrobiana del huésped ineficaz; lo que se traduce en una elevada carga microbiana y una alta activación de la inmunidad innata.

Al mismo tiempo, los mecanismos del huésped destinados a bloquear este exceso de inflamación deletérea (tolerancia a la endotoxina, apoptosis, fallo energético, liberación de mediadores antiinflamatorios, regulación epigenética, regulación central y endocrina), junto con la pérdida de leucocitos por fuga vascular y secuestro en los tejidos y trombos, conducen a un profundo fallo inmunitario en algunos pacientes con el efecto tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa.

Estos acontecimientos se traducen en la coexistencia de una respuesta proinflamatoria con inmunosupresión en el momento del diagnóstico clínico de sepsis. A su vez, el fallo inmunitario podría contribuir a perpetuar el fallo orgánico, de forma indirecta: mal control del patógeno, infecciones secundarias y reactivación de virus latentes; pero también de forma directa: lesión endotelial mediada por leucocitos, citoquinas, especies reactivas del oxígeno y activación mantenida de la coagulación<sup>3</sup>.

Los modelos actuales asumen por tanto que la desregulación de la homeostasis inmunitaria subyace a la mortalidad asociada a la sepsis. Sin embargo, las causas de la disfunción inmunitaria siguen siendo conceptualmente difíciles de comprender conceptualmente. Una de las dificultades es que la mayoría de los estudios se han realizado en un solo tipo de célula inmunitaria a la vez, lo que puede impedir obtener una visión más amplia de cómo la sepsis afecta a la inmunidad en su totalidad. Debido a estos déficits, existe un interés por generar un marco unificado de la disfunción inmunitaria asociada a la sepsis<sup>3</sup>.

En este sentido, es emergente dilucidar la causa y la evolución de la linfopenia y sus asociaciones con la mortalidad, en los pacientes con sepsis. Los linfocitos T forman parte del sistema inmunitario adaptativo y son responsables de la generación de memoria contra patógenos invasores. Los linfocitos T CD4-helper apoyan la producción de anticuerpos específicos por parte de los linfocitos B y promueven la actividad bactericida de los fagocitos que juntos eliminan la infección. Los linfocitos T CD8 reconocen y eliminan las células infectadas por virus y las células tumorales. Aunque se produce una pérdida masiva de linfocitos al inicio de la sepsis, es su persistencia en un subgrupo de pacientes lo que se correlaciona con la mortalidad<sup>5</sup>.

#### 5.1.5. Inmunosenescencia

El envejecimiento es un proceso natural, que está estrechamente ligado a la pérdida de homeostasis, afecta prácticamente a todos los sistemas del organismo, y por ello también al sistema inmunitario. Las alteraciones que suele presentar el sistema inmunitario durante el envejecimiento se denominan inmunosenescencia y parecen derivarse de dos procesos complementarios: el efecto directo de la senescencia de las células inmunitarias, y la consecuencia indirecta de la senescencia celular tisular, que debilita las barreras del organismo; además de favorecer la liberación de diversas moléculas señalizadoras a las que responden las células inmunitarias.

El proceso de envejecimiento produce un deterioro de la función del organismo en el que se incluyen algunos acontecimientos clave, dependiendo de las condiciones genéticas y ambientales individuales y el estado hormonal y metabólico. Entre estos acontecimientos se encuentran: la inestabilidad genómica, la degradación de los telómeros, los cambios epigenéticos, la pérdida de proteostasis (balance adecuado de proteínas), la disfunción mitocondrial, el agotamiento de las células madre, la alteración de la comunicación intercelular y la senescencia celular<sup>96</sup>.

La senescencia celular puede caracterizarse como un conjunto de procesos que provocan la detención del ciclo celular. Además, va acompañada de cambios genéticos, así como de alteraciones metabólicas y de la señalización paracrina. En el contexto de la homeostasis, las células que han sufrido algún tipo de daño o que ya no pueden someterse a mitosis son inducidas a pasar por la apoptosis o la senescencia celular (que es un estado resistente a la apoptosis). Durante el envejecimiento, mientras que las células resistentes a la apoptosis se vuelven cada vez más senescentes, la eliminación de dichas células por el sistema inmunitario no se produce de forma eficiente<sup>97</sup>.

Durante el envejecimiento, las células senescentes contribuyen a la alteración de la inmunidad tanto innata como adaptativa, lo que da lugar a la inmunosenescencia y la inflamación.

El sistema inmunitario consiste en una red de moléculas, células, tejidos y órganos, que trabajan para garantizar la homeostasis del organismo, con la responsabilidad de eliminar los agentes invasores y anormales. Se divide en dos ramas principales: la inmunidad innata, que comprende los elementos del sistema inmunitario que reconocen inmediatamente moléculas conservadas y responden a tales estímulos; y la inmunidad adaptativa, que reconoce una gama mucho más amplia de antígenos de forma específica, y también presenta memoria inmunológica.

El sistema inmunitario innato está representado por barreras físicas (por ejemplo, la piel y los epitelios gastrointestinal y respiratorio) y químicas (por ejemplo, el sistema del complemento y otras proteínas plasmáticas), que impiden o retrasan la entrada de agentes invasores. Esta rama del sistema inmunitario también cuenta con células como neutrófilos, monocitos/macrófagos, células dendríticas, mastocitos, células asesinas naturales, células linfoides innatas, células asesinas naturales y linfocitos con una diversidad limitada. La inmunidad adaptativa, por su parte, está representada principalmente por los linfocitos<sup>98</sup>.

Los componentes de la inmunidad innata se basan en receptores de reconocimiento de patrones (PRR) para identificar y responder a los microbios y las células dañadas. Estos reconocen principalmente patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), como los componentes bacterianos lipopolisacárido y ácidos lipoteicoicos, y ARN de doble cadena viral. Los PRR también detectan patrones moleculares asociados a daños (DAMP). Durante el proceso de envejecimiento, tanto los PAMP como los DAMP se vuelven más abundantes<sup>99</sup>.

Por ello podríamos decir que los signos distintivos del envejecimiento son tener barreras anatómicas disfuncionales (gastrointestinal, piel) y una mayor exposición y circulación de PAMP y DAMP, lo que puede promover la activación constante de la inmunidad innata y la inflamación -como han hipotetizado distintos autores<sup>100</sup> y, en última instancia, alterar la homeostasis del sistema inmunitario del organismo.

En el contexto de un epitelio disfuncional del tracto gastrointestinal, los componentes microbianos del intestino, como los lipopolisacáridos (LPS), presentes en la pared celular de las bacterias gramnegativas, son capaces de inducir una respuesta inflamatoria y dañar esta barrera intestinal. La inflamación aumenta entonces la permeabilidad de las moléculas en la pared intestinal, provocando nuevas alteraciones tisulares.

El envejecimiento puede promover la inflamación de dos maneras: directamente, comprometiendo el metabolismo celular y activando las vías inflamatorias internas; e indirectamente, provocando la acumulación de células senescentes y la liberación de citoquinas inflamatorias y DAMPs. Este proceso de inflamación que aparece en el envejecimiento se ha denominado *inflammaging*<sup>96</sup>.

La “*inflammaging*” (mezcla de inflamación y edad) es una de las consecuencias de la inmunosenescencia, caracterizándose por un estado inflamatorio frecuentemente relacionado con la inflamación estéril, lo que subraya la importancia de la activación de la inmunidad innata inducida por DAMP en este escenario.

El entendimiento de los acontecimientos intra e intercelulares que se producen en los componentes del sistema inmunitario durante el envejecimiento contribuye a la comprensión de cómo se interconectan la inmunosenescencia, la inflamación y los signos distintivos del envejecimiento.

Como resume Fulop et al.<sup>101</sup>, la inmunosenescencia es el estado del sistema inmunitario tras acumular los cambios que se producen con el envejecimiento. La inflamación, que se caracteriza por la desregulación y el aumento de la liberación de mediadores inflamatorios, es una consecuencia de la inmunosenescencia. No obstante, la inflamación puede generar un proceso de retroalimentación que fomente aún más la inmunosenescencia. El envejecimiento del organismo también parece desempeñar un doble papel en el contexto de la inflamación y la inmunosenescencia. Como acontecimiento asociado al deterioro funcional del organismo, el envejecimiento de las barreras anatómicas, los componentes cardiovasculares y los componentes neuronales, entre otros, contribuyen a la acumulación de DAMP y PAMP en el organismo. Dicha acumulación también contribuye a la activación crónica del sistema inmune, lo que intrínsecamente se relaciona con la inmunosenescencia y el inflammaging.

En este sentido, la inflamación puede considerarse la consecuencia de la disfunción inmunitaria relacionada con la inmunosenescencia, el deterioro de las funciones del organismo asociado a la edad, la senescencia celular y factores ambientales como las infecciones y la obesidad<sup>96</sup>.

### Inmunidad innata y envejecimiento

Asociado al aumento de PAMPs y DAMPs, el proceso de envejecimiento provoca alteraciones en el número y las funciones de la inmunidad innata, como se resume en la Tabla 5.6.

**Tabla 5.6 Alteraciones de la inmunidad relacionadas con la edad (inmunosenescencia).**

Tipo de célula	Alteraciones Inmunosenescencia	Implicaciones
<b>Inmunidad Innata</b> •Macrófagos •Neutrófilos •Células Dendríticas •Células Natural-Killer	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Disminución de la función de los macrófagos (quimiotaxis, fagocitosis, apoptosis, expresión de TLR y producción de citoquinas)</li> <li>•Disminución de la función de los neutrófilos (quimiotaxis, fagocitosis, transducción de señales y apoptosis)</li> <li>•Disminución de la función de las células dendríticas (presentación de antígenos, quimiotaxis y endocitosis)</li> <li>•Disminución de la capacidad fagocítica</li> <li>•Disminución de la sensibilidad al IFN y a la hormona del crecimiento</li> <li>•Disminución de la producción de TNF-<math>\alpha</math> e IL-6</li> <li>•Aumento de la producción de IL-10</li> <li>•Disminución de la sensibilidad al G-CSF</li> <li>•Disminución de la expresión de TLR</li> <li>•Aumento del número de células NK</li> <li>•Disminución de la función de las células NK</li> <li>•Neutrófilos inmaduros circulantes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Disminución de la capacidad de los macrófagos para migrar a los focos de infección. Pérdida de actividades quimiotácticas</li> <li>•Susceptibilidad al proceso de apoptosis.</li> <li>•Compromiso de la eficacia de los neutrófilos en el proceso de reclutamiento hacia los focos de infección.</li> <li>Disminución de respuesta fagocítica</li> <li>•Cambio en la disponibilidad celular en comparación con los jóvenes</li> <li>•Modificación del perfil fenotípico con disminución de la expresión CMH II</li> <li>•Mayor riesgo de autoinmunidad e infecciones</li> <li>•La expresión alterada del receptor de células NK con la edad puede influir en susceptibilidad a infecciones enfermedades inflamatorias y Alzheimer</li> </ul>
Células T	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Disminución de células naïve</li> <li>•Disminución de la función CD4 naïve</li> <li>•Disminución de la función CD8 naïve</li> <li>•Disminución de la respuesta de citocinas de tipo 1</li> <li>•Aumento de la respuesta de citocinas de tipo 2</li> <li>•Disminución de la función de las proteínas quinasas activadas por mitógenos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Aumento de susceptibilidad a procesos infecciosos.</li> <li>•Menor capacidad de reconocimiento de antígenos.</li> <li>•Aumento de secreción de citoquinas proinflamatorias</li> </ul>
Células B	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Disminución del número de linfocitos B</li> <li>•Reducción de la afinidad de los anticuerpos</li> <li>•Disminución de la respuesta a los neo antígenos</li> <li>•Aumento del nivel de anticuerpos</li> <li>•Hipogammaglobulinemia Células B</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Respuesta reducida a anticuerpos.</li> <li>•Reducción de producción de anticuerpos de alta afinidad.</li> <li>•Aumento de la anergia.</li> </ul>

La alteración de las barreras en el organismo y los procesos de envejecimiento conducen a un entorno caracterizado por abundantes DAMPs y PAMPs, así como citoquinas inflamatorias. Este microambiente celular inflamatorio también provoca cambios en la diferenciación celular, promoviendo el paso desde los tipos de células progenitoras hasta las maduras y en el comportamiento de las células presentadoras de antígenos<sup>96</sup>.

Tanto las células principales del sistema inmunitario innato como los mediadores solubles (citocinas, hormonas y radicales libres) están bien conservados en los ancianos, incluso a edades extremas. Sin embargo, existen alteraciones bioquímicas y de la función celular que facilitan la infección. A pesar de estos cambios en la funcionalidad, en los estudios observacionales se han notificado valores normales de leucocitos, linfocitos totales y subpoblaciones de linfocitos B y T. Aunque el número de monocitos y macrófagos en la sangre periférica de los ancianos es similar al de las personas más jóvenes, se ha observado una disminución significativa de los precursores de macrófagos en la médula ósea<sup>102</sup>.

Los macrófagos presentan alteraciones funcionales, como menor procesamiento y expresión de antígenos a las células T, menor actividad bactericida, menor expresión y una función alteradas de los receptores toll-like. Además, otras células implicadas en la inmunidad innata, como los neutrófilos y las células natural killer (NK), también están alteradas, lo que provoca un menor reconocimiento y destrucción de las células infectadas<sup>103,104</sup>.

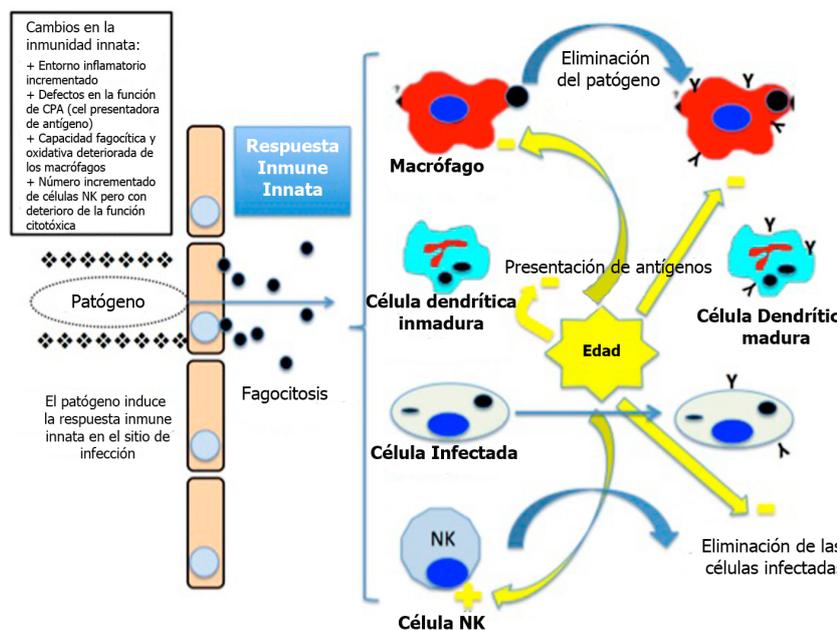


Fig. 5.10 Respuesta inmunitaria Innata e Inmunosenescencia. Adaptada de Martín S. et al (2017)<sup>40</sup>

En varios estudios se ha observado que el número de células NK aumenta con la edad posiblemente derivado de una respuesta compensatoria secundaria a una pérdida relativa de la actividad lítica<sup>105,106</sup>. Sin embargo, su capacidad citotóxica disminuye. De hecho, se ha observado que las células NK presentan una menor producción y respuesta al interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) y a las quimiocinas tras la estimulación con IL-2 o IL-12<sup>106</sup>. (Fig. 4.10)<sup>40</sup>.

#### Inmunosenescencia y respuesta inmunitaria adaptativa

El sistema inmunitario adaptativo está intrínsecamente asociado al sistema inmunitario innato y sintonizado por éste. Por lo tanto, se deduce que, al alterarse el sistema innato con el envejecimiento, también se altera la inmunidad adaptativa. El sistema inmunitario adaptativo está formado por linfocitos B, linfocitos T y por los anticuerpos. Tras el reconocimiento de los antígenos por los receptores de superficie, los linfocitos se multiplican en grandes cantidades (expansión clonal), diferenciándose en células efectoras y de memoria.

El timo, que participa en la inmunidad adaptativa mediada por células, se atrofia con la edad y a los 60 años provoca una menor actividad en el repertorio de células T, desde las células T naif hasta las células T de memoria.

Con el envejecimiento se produce un perfil inmunológico característico consistente en un número bajo de linfocitos T naif y un número elevado de linfocitos T de memoria, especialmente células CD8+ (citotóxicas) en una fase avanzada de diferenciación. Además de la disminución de células T naif, las células T CD4+ presentan un fenotipo alterado.

La involución tímica provoca una disminución de la producción de linfocitos CD4 y CD8 que conduce a una respuesta más pobre a la exposición de neoantígenos que afecta al sistema inmunitario adaptativo cuando se enfrenta a infecciones bacterianas sistémicas<sup>107</sup>.

Además, existe una relación CD4/CD8 invertida, consistente en un aumento del cociente CD4/CD8 con la edad debido a la disminución de CD8 que puede estar asociada a un aumento de la mortalidad en estos grupos de edad<sup>108</sup>. El cociente CD4/CD8 se utiliza como marcador tanto de inmunosenescencia como de activación inmunitaria<sup>40</sup>.

En el sistema inmunitario humoral también se observan cambios significativos en relación con la edad avanzada. Los linfocitos B plasmáticos disminuyen gradualmente; sin embargo, se observan niveles elevados de inmunoglobulinas circulantes, especialmente las derivadas de

linfocitos B poliespecíficos productores de anticuerpos con baja afinidad por los antígenos. Muchos de estos anticuerpos reaccionan como anticuerpos autoinmunes<sup>40</sup>.

Todos estos defectos contribuyen a reducir la respuesta del sistema inmunitario adaptativo a los patógenos, con un mayor riesgo de desarrollar infecciones sistémicas, como la sepsis, cáncer y enfermedades autoinmunes observadas con el envejecimiento y también a una respuesta vacunal deficiente y reducida<sup>109</sup>, (Fig. 5.11)<sup>40</sup>.

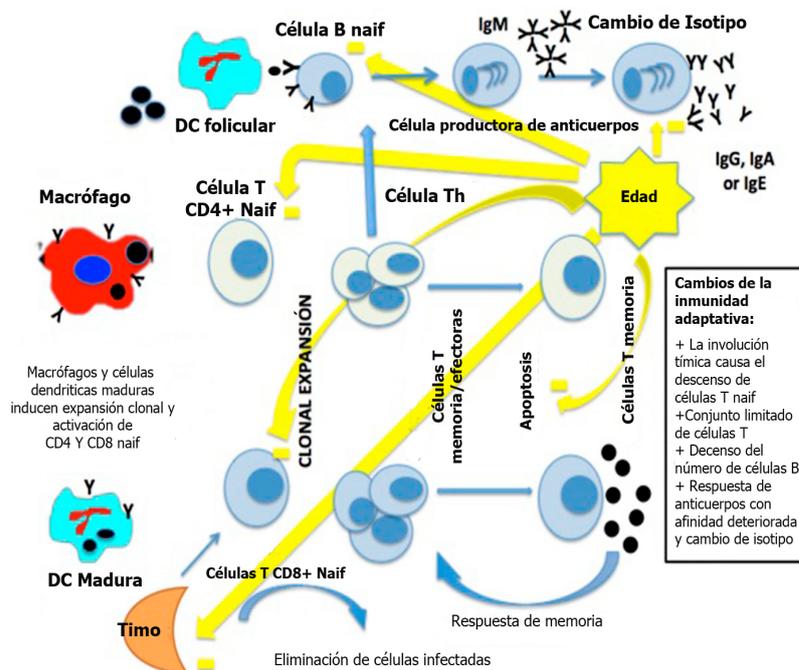


Fig. 5.11. Cambios en la Inmunidad Adaptativa e Inmunosenescencia. Adaptada de Martín S. (2017)<sup>40</sup>.

## 5.2.Linfocitos

Las células sanguíneas comienzan su vida en la médula ósea a partir de un único tipo de célula llamada célula madre hematopoyética pluripotencial, a partir de la cual derivan todas las células de la sangre circulante. En la fase intermedia se producen unas células muy parecidas a las células madre pluripotenciales pero que ya están comprometidas con una línea celular concreta. En el caso de los linfocitos se realiza a través del linaje linfático (“Lymphoid stem cell”), y comienza con el linfoblasto.

Los linfocitos y las células plasmáticas se producen principalmente en los diversos tejidos linfógenos, especialmente los ganglios linfáticos, el bazo, el timo, amígdalas, y diversas bolsas de tejido linfoide en otras partes del cuerpo, como en la médula ósea y en las denominadas placas de Peyer bajo el epitelio de la pared intestinal. Los linfocitos se almacenan

principalmente en los distintos tejidos linfoides, sobre todo en los ganglios linfáticos, pero también se encuentran en tejidos linfoides especiales, como el bazo, las zonas submucosas del tracto gastrointestinal, el timo y la médula ósea. Un pequeño número de linfocitos se almacenan temporalmente en la sangre.

Los linfocitos penetran en el sistema circulatorio, junto con el drenaje de linfa de los ganglios y otros tejidos linfoides y circulan entre la sangre y la linfa de forma continua. Tienen una vida media de semanas o meses, dependiendo de la necesidad que tenga el organismo de estas células.

La capacidad del cuerpo humano de resistir a casi todos los tipos de organismos o toxinas que tienden a dañar los tejidos y órganos se denomina inmunidad. La inmunidad se divide en inmunidad adquirida que requiere el contacto con una bacteria, un virus o una toxina y que requiere días o semanas para desarrollarse. Y, en inmunidad innata, resultado de procesos generales y que incluye entre otras acciones la presencia en la sangre de ciertos compuestos químicos que se adhieren a organismos extraños o toxinas. Algunos de estos compuestos son la lisozima, los polipéptidos básicos que inactivan ciertos tipos de bacterias grampositivas, el complejo del complemento y los linfocitos natural killer que pueden reconocer y destruir células extrañas, células tumorales e incluso algunas células infectadas.

Además de su inmunidad innata generalizada, el cuerpo humano tiene la capacidad de desarrollar, como hemos comentado, una inmunidad específica adquirida o adaptativa extremadamente potente contra agentes invasores como bacterias letales, virus, toxinas e incluso tejidos extraños de otros animales.

Las células linfoides se dividen claramente en dos grandes poblaciones, los linfocitos T responsables de formar los linfocitos activados que proporcionan inmunidad "mediada por células", y los linfocitos B, responsables de la producción de anticuerpos que proporcionan inmunidad "humoral". Ambos tipos de linfocitos derivan originalmente, como hemos comentado, de células madre hematopoyéticas pluripotentes. Los linfocitos destinados a formar finalmente linfocitos T activados migran primero al timo y son preprocesados en el timo, por lo que se denominan linfocitos "T" para designar el papel del timo.

La otra población de linfocitos, los linfocitos B que están destinados a formar anticuerpos, se pre-procesan en el hígado durante la mitad de la vida fetal y en la médula ósea fetal y después del nacimiento en la médula ósea (Fig. 5.12). Esta población de células se descubrió por primera

vez en las aves, que tienen un órgano especial de preprocesamiento llamado bursa de Fabricio. Por esta razón, estos linfocitos se denominan "B" para designar el papel de la bursa<sup>110,111</sup>.

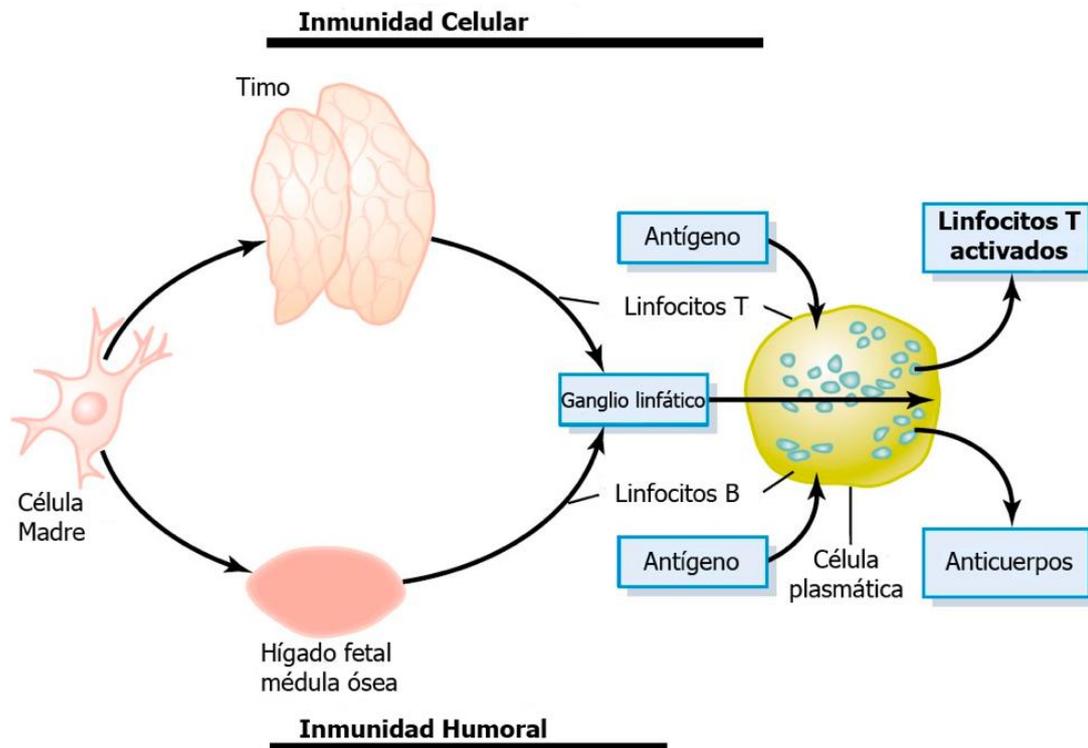


Fig. 5.11 Sensibilización de linfocitos y producción de anticuerpos. Inmunidad Humoral y Celular<sup>111</sup>.

La mayoría de los antígenos activan tanto los linfocitos T como los linfocitos B al mismo tiempo. Algunas de las células T que se forman, denominadas células T helper, segregan sustancias específicas (denominadas colectivamente linfoquinas) que activan los linfocitos B específicos.

Algunos de los linfoblastos formados por la activación de un clon de linfocitos B no llegan a formar células plasmáticas, sino que forman un número moderado de nuevos linfocitos B similares a los del clon original (Linfocitos B memoria). Estos linfocitos memoria circulan por todo el cuerpo para poblar todos los tejidos linfoides, sin embargo, permanecen latentes hasta que se activan otra vez por una nueva cantidad del mismo antígeno. Una exposición posterior al mismo antígeno provocará una respuesta de anticuerpos mucho más rápida y potente, porque hay muchas más células linfocitos B originales del clon específico.

Al exponerse al antígeno adecuado, presentado por los macrófagos adyacentes, los linfocitos T de un clon linfocitario específico proliferan y liberan un gran número de linfocitos T activados

que reaccionan específicamente, de forma paralela a la liberación de anticuerpos por parte de los linfocitos B activados. La principal diferencia con las células B, es que, en lugar de liberar anticuerpos, se forman y se liberan células T activadas enteras en la linfa. A continuación, pasan a la circulación y se distribuyen a través de las paredes capilares hasta los espacios tisulares y de nuevo a la linfa y a la sangre, circulando una y otra vez por todo el organismo, a veces durante meses o incluso años.

Además, al igual que las células B, las células de memoria de los linfocitos T se forman del mismo modo, es decir, cuando un clon de linfocitos T es activado por un antígeno, muchos de sus linfocitos T se convierten en células de memoria de ese clon específico y se extienden por tejido linfóide de todo el organismo.

Las respuestas de las células T son extremadamente específicas de antígeno, y son al menos tan importantes como los anticuerpos en la defensa contra la infección. De hecho, las respuestas

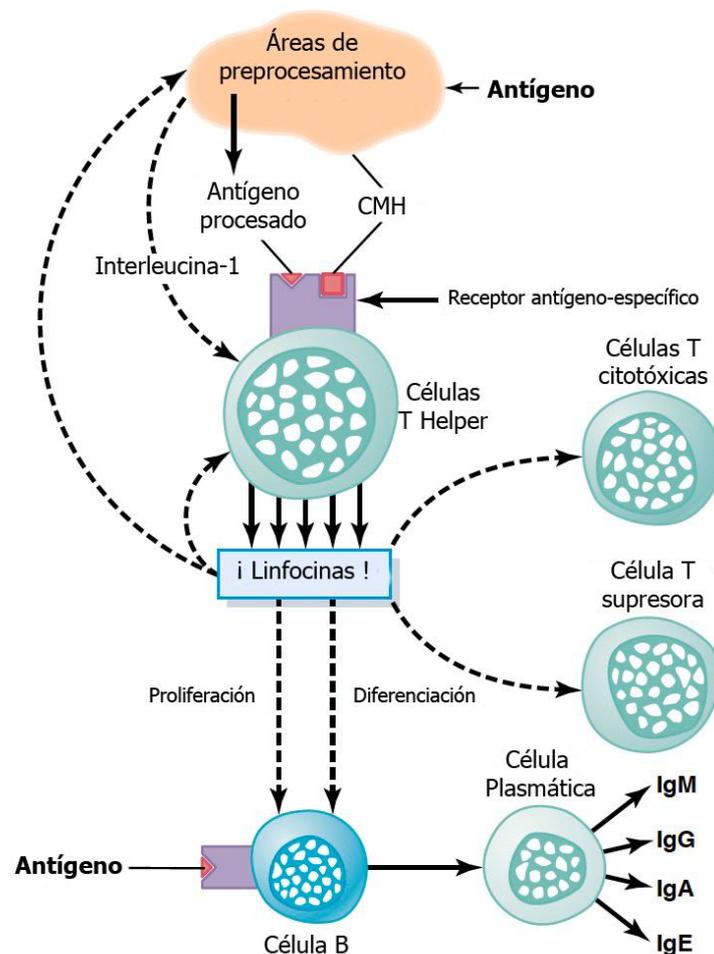


Fig. 5.12 Regulación del Sistema Inmune<sup>111</sup>.

inmunitarias adquiridas suelen requerir la ayuda de las células T para iniciar el proceso, y las células T desempeñan un papel fundamental en la eliminación de los patógenos invasores.

Aunque los linfocitos B reconocen antígenos intactos, los linfocitos T responden a los antígenos sólo cuando están unidos a moléculas específicas denominadas proteínas CMH (Complejo Mayor de Histocompatibilidad) en la superficie de las células presentadoras de antígenos en los tejidos linfoides. Los tres tipos principales de células presentadoras de antígenos son los macrófagos, los linfocitos B y las células dendríticas<sup>111,112</sup>.

Existen múltiples tipos de células T que se clasifican en tres grandes grupos: (1) T Helper, (2) Linfocitos T citotóxicos o Natural Killer y (3) Linfocitos T supresores. Las funciones de cada uno de ellos son distintas<sup>111</sup> (Fig. 5.13).

#### Linfocitos T Helper

Las células T Helper o colaboradoras son, con diferencia, las más numerosas de las células T, constituyendo normalmente más de tres cuartas partes de todas ellas. Como su nombre indica, ayudan en las funciones del sistema inmunitario, siendo el principal regulador de prácticamente todas las funciones inmunitarias. Su acción se realiza a través de la formación de una serie de mediadores proteicos, llamados linfoquinas, que actúan sobre otras células del sistema del sistema inmunitario, así como en las células de la médula ósea.

#### Linfocitos T citotóxicos

La célula T citotóxica es una célula de ataque directo que es capaz de matar microorganismos y, en ocasiones, incluso algunas células del propio organismo. Las proteínas receptoras de la superficie de las células citotóxicas hacen que se adhieran a los organismos o células que contienen el antígeno específico y los destruyan.

#### Linfocitos T supresores

Se sabe mucho menos sobre las células T supresoras que sobre las otras, pero son capaces de suprimir las funciones tanto de las células T citotóxicas como de las células T helper. Se cree que estas funciones supresoras sirven para evitar que las células citotóxicas provoquen reacciones inmunitarias excesivas que podrían lesionar los tejidos del propio organismo (tolerancia inmunitaria). Por este motivo, las células supresoras se clasifican, junto con las células T helper, como células T reguladoras.

### 5.2.1.Linfopenia

La linfopenia es frecuente en diferentes situaciones clínicas que se asocian a pacientes críticos y gravemente enfermos como pacientes grandes quemados, como politraumatismos graves, cáncer<sup>113-115</sup>, trasplantes de médula ósea, las infecciones, la sepsis<sup>5</sup> y en otro tipo de situaciones<sup>113,116,117</sup>. Tanto la linfopenia como la persistencia de la linfopenia durante la sepsis se han relacionado con la mortalidad.

Dilucidar los mecanismos por los cuales se produce la linfopenia en la sepsis es de capital importancia. Se sabe que en la sepsis y el shock séptico, se produce una alteración del paso de precursores tímicos hacia la médula ósea y un ataque propiamente dicho contra el timo, que se atrofia y produce depleción linfocitaria. Sin embargo, a mayoría de los datos apuntan a que la linfopenia en la sepsis se produce fundamentalmente por apoptosis<sup>86</sup>. Junto a la apoptosis, una extravasación excesiva y un reclutamiento aberrante a los sitios de inflamación, junto con una salida obstaculizada a la periferia debido a concentraciones séricas bajas de factores quimiotácticos<sup>118</sup>, pueden ser mecanismos que contribuyan a la disminución de las células T circulantes. De hecho, los linfocitos circulantes podrían acumularse en grandes cantidades en los endotelios y tejidos dañados<sup>119</sup>.

Otro mecanismo potencial de disfunción linfocitaria sería, el efecto de los desequilibrios hormonales sobre las células T en la sepsis. La identificación de los factores de riesgo asociados a la linfopenia séptica y sus causas aún no se han identificado<sup>3</sup>.

En cuanto al restablecimiento del recuento de linfocitos observados en los supervivientes de sepsis, los datos sugieren que los mecanismos periféricos desempeñan un papel más destacado que la posibilidad de recuperación a través del timo, derivado especialmente de la fuerte apoptosis e involución del timo observadas en la sepsis<sup>120</sup>. Así pues, el papel de la proliferación homeostática de clones de células T en la periferia, probablemente impulsada por la señalización de la IL-7 y la IL-15 ha quedado implícito en estudios con animales<sup>121</sup> pero aún no se ha comprobado en pacientes. A su vez, la medida en la que el repertorio clonal completo de células T naif y células T memoria siguen siendo funcionales tras un episodio de sepsis es dudosa<sup>120</sup>.

Además de la pérdida numérica o el cambio clonal, se producen múltiples disfunciones en el metabolismo y la activación de las células T en la sepsis<sup>121</sup>. Se ha señalado en algunos estudios<sup>122</sup> que estas alteraciones intrínsecas de las células contribuyen al desarrollo de inmunosupresión

posterior a la sepsis lo que implica un papel de las señales extrínsecas de las células T en el entorno posterior a la sepsis (por ejemplo, la presentación defectuosa de antígenos).

Por otro lado, la sepsis tiene un impacto sobre subconjuntos de células T, como las células T natural killer. Por ejemplo, una respuesta disfuncional de las células T natural killer tras una infección o traumatismo produce una liberación excesiva de citocinas proinflamatorias al tiempo que son incapaces de erradicar las células diana<sup>123</sup>.

En cuanto a los linfocitos B, la sepsis está asociada con una pérdida acelerada y profunda de linfocitos B secundario a la disminución de la estimulación de los linfocitos T y a una apoptosis incrementada a través de las vías mitocondriales. La pérdida de los linfocitos B es diferencial con una mayor impacto en las células B memoria<sup>124</sup>.

Por otro lado, los linfocitos B supervivientes a los fenómenos de apoptosis presentan un fenotipo alterado con disminución de la expresión del MHC tipo II y de la producción de interleuquina 10<sup>125</sup>. Además, las alteraciones que se producen en los linfocitos T contribuyen a cambios en la función de los linfocitos B<sup>126</sup>.

Los nichos de células B memoria que existen para responder rápidamente con la formación de anticuerpos a nuevas infecciones, es poco probable que recuperen espontáneamente los niveles previos a la sepsis y podrían contribuir al riesgo de infección a largo plazo en los supervivientes de sepsis<sup>31</sup>.

## 6.JUSTIFICACIÓN

El síndrome de Shock séptico<sup>53</sup> es un proceso nosológico que consiste en la respuesta desproporcionada del organismo ante una infección, con alteraciones fisiopatológicas y bioquímicas que causan disfunción progresiva de sus principales órganos y en especial del cardiovascular con una disminución marcada del consumo de oxígeno. Es un proceso frecuente en nuestros hospitales, con una gran mortalidad<sup>32,127</sup> y que produce un gran deterioro en los pacientes, sobre todo en los más añosos, que produce pérdida de funcionalidad tanto física como cognitiva y una gran carga para la sociedad<sup>128</sup>.

La linfopenia es frecuente en sujetos que han sufrido una agresión aguda de salud como pacientes grandes quemados, con politraumatismos graves, cáncer<sup>113-115</sup> y sobretodo por su tratamiento como la radioterapia<sup>116</sup> y la quimioterapia<sup>113</sup>, los trasplantes de médula ósea, las infecciones y la sepsis<sup>5</sup>. Incluso se ha estudiado su incidencia y fisiopatología durante el ejercicio<sup>117</sup>.

En todos estos casos la linfopenia se asocia con un aumento de mortalidad tanto a corto como a largo plazo<sup>113-116</sup>. Se plantea como un marcador de inmunosupresión que condiciona aumento de las infecciones, disminución de la vigilancia inmunológica frente a la aparición de neoplasias y disminución de la respuesta a las vacunas. Esto es debido a que se produce un deterioro en el proceso de recuperación de esta linfopenia<sup>129</sup>.

Durante el síndrome séptico y las infecciones se piensa que la linfopenia se debe a una deriva de linfocitos hacia los órganos diana y a un aumento de la apoptosis<sup>129</sup>. Se produce además una alteración del paso de precursores tímicos hacia la médula ósea y un ataque propiamente dicho contra el timo, que se atrofia y produce depleción linfocitaria. Esto último que puede ser transitorio, puede no resolverse en el contexto de infecciones crónicas como la inmunodeficiencia adquirida y acabar produciendo inmunosenescencia (aumento de líneas oligoclonales de linfocitos que son menos funcionales y más resistentes a su retirada de la economía mediante apoptosis). Esta inmunosenescencia se liga también a la comentada inmunosupresión a largo plazo. El impacto de la sepsis es tal que no solo se limita a la inducción de la citada linfopenia, sino que también se producen alteraciones en la funcionalidad de los linfocitos remanentes, con aumento de caspasas, reconstitución enlentecida de células T y la ya mencionada alteración de la diversidad celular de células periféricas<sup>130</sup>.

También en el síndrome séptico se ha asociado esta linfopenia a un aumento de la mortalidad<sup>5,131,132</sup>, y también se ha relacionado con la inmunoparálisis descrita<sup>133</sup>.

En otras afecciones se ha asociado la persistencia de la linfopenia a un aumento de la mortalidad a largo plazo, generalmente demostrando la falta de recuperación de la linfopenia a largo plazo también<sup>129</sup>.

En la sepsis, sólo un estudio ha asociado la persistencia de la linfopenia (entendida como la disminución del recuento de linfocitos al cuarto día del ingreso) con un aumento de la mortalidad a 28 días y a largo plazo a un año<sup>5</sup>. Estos autores, sin embargo, a nuestro juicio, presentan un trabajo con problemas metodológicos desde nuestro punto de vista actual, utilizando criterios diagnósticos que en este momento son distintos, definiendo la linfopenia como un recuento linfocitario menor de 1.200 células  $\mu\text{L}^{-1}$  y de forma arbitraria la linfopenia grave como la mitad de este recuento (que no encontramos sustentado en la literatura). Asignan además datos de recuentos linfocíticos por imputación por presentar datos perdidos. Afirman que tanto en la sepsis como en su subgrupo de pacientes con shock séptico la linfopenia y su persistencia moderada y grave se asocia con un aumento de la mortalidad a los 28 días y a 1 año, pero apoyados por técnicas uni-variables. Terminan diciendo que sólo es discriminativo el valor absoluto de linfocitos recuperados el día cuarto de ingreso con una calibración por AUC-ROC de 0.68 (que es claramente muy insuficiente desde el punto de vista estadístico) para la mortalidad a corto plazo y no hacen ningún análisis multivariable de mortalidad a largo plazo.

Así pues, entendemos que existe una laguna de conocimiento en la influencia real de la linfopenia y su evolución en la mortalidad sobre todo a largo plazo en los pacientes con shock séptico, que puede ser entendida con nuestro método de trabajo expuesto.

También se ha pensado en la inmunosenescencia como factor que puede agravar el pronóstico vital de pacientes con shock séptico añosos. Definida ésta por la mayor expresión de linfocitos  $\text{CD57}^+ + \text{CD8}^+$ ,  $\text{CD28}^- + \text{CD8}^+$  periféricos<sup>129</sup> y por la falta de apoptosis de éstos definiendo un fenotipo inmunológico típico que incrementa no solo la susceptibilidad a infecciones sino también a enfermedades crónicas, como ya hemos comentado al cáncer y a las enfermedades cardiovasculares<sup>96</sup>. Dado que el estudio de la mortalidad a largo plazo debiera también tener en cuenta esto, hemos pensado en la necesidad de controlar la variable edad mediante un estudio de supervivencia de riesgos proporcionales de Cox que nos aclare si la mortalidad asociada a la linfopenia se mantiene a lo largo de la edad.

Nuestro objetivo es la mejora de la comprensión de la influencia de la linfopenia derivada del shock séptico en la mortalidad a largo plazo. La sepsis es una entidad que no parece dejar de

matar al pasar el tiempo y una explicación plausible es esta inmunosupresión mantenida o tal vez la incapacidad de recuperación del sistema inmune a un ritmo aceptable tras la sepsis.

Queremos aportar el conocimiento sobre los factores que prolongan en el tiempo la mortalidad tras el shock séptico que no están suficientemente sustentados, apoyándonos en las nuevas definiciones del síndrome<sup>53</sup>, que facilitan la tarea investigadora. Queremos conocer cómo de relevante es la linfopenia, su persistencia y la falta de recuperación linfocítica en el proceso séptico en la mortalidad a tan largo plazo.

Se vuelve imprescindible investigar este período que causa el 40% de la mortalidad en el shock séptico (mortalidad oculta por otro lado), haciendo aumentar de media desde un 30% la mortalidad a corto plazo hasta un 50% a los dos años.

## 7.HIPÓTESIS

La linfopenia observada en el shock séptico y la falta de recuperación de linfocitos durante la estancia en cuidados intensivos, como expresión de un estado de inmunosupresión, se asocia de forma independiente con un aumento de mortalidad a largo plazo, medida a los dos años.

## 8.OBJETIVOS

### 1.1.Objetivo Primario

- Evaluar la asociación de la linfopenia en la supervivencia a largo plazo (2 años) en pacientes con shock séptico.

### 1.2.Objetivos secundarios

- Evaluar la asociación de la linfopenia en la supervivencia a corto plazo (28 días) en pacientes con shock séptico.
- Describir la incidencia de la linfopenia en nuestros pacientes con shock séptico.
- Evaluar la asociación de la linfopenia en los pacientes con shock séptico con respecto sus comorbilidades, su estancia en UCI y Hospitalaria.
- Evaluar la asociación de la linfopenia en los pacientes con shock séptico con respecto su gravedad (valorado por el fracaso multiorgánico).
- Evaluar la asociación de la linfopenia en los pacientes con shock séptico con respecto a la intensidad terapéutica en la UCI (Días de ventilación mecánica, días libres de ventilación mecánica, tratamiento renal sustitutivo, tratamiento con vasopresores).
- Evaluar la asociación de la linfopenia con el sitio primario de infección y la microbiología.
- Evaluar la asociación de la capacidad de recuperación de linfocitos durante la estancia en UCI con la mortalidad a corto (28 días) y largo plazo (2 años).

## 9.METODOLOGÍA

## 9.1. Diseño del estudio

Estudio epidemiológico, observacional, retrospectivo de una cohorte de pacientes críticos postquirúrgicos ancianos ingresados en la UCI de anestesia de nuestro Hospital entre los años 2011 a 2018 con diagnóstico de Shock Séptico. Los pacientes que finalmente fueron estudiados ingresaron entre el 21-12-2010 y el 04-04-2019 (solamente un paciente ingresó en 2010 y otro en 2019). El período de seguimiento fue de 2 años desde el ingreso del último paciente, completándose todos los datos de mortalidad hasta esa fecha de seguimiento. El estudio tuvo la aprobación del comité de ética del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid (año 2010) y se siguió la normativa STROBE para estudios observacionales<sup>134</sup>.

## 9.2. Pacientes y criterios

### 9.2.1. Criterios de inclusión.

Pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de infección y el diagnóstico actualizado de shock séptico<sup>53</sup>, que ingresaron para tratamiento intensivo.

### 9.2.2. Criterios de exclusión.

Ingreso en la Unidad < 48 horas por cualquier razón.

## 9.3. Variables recogidas

### 9.3.1. Demográficas.

Sexo y edad.

### 9.3.2. De comorbilidad.

Clasificación A.S.A., hipertensión, dislipemia, diabetes, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca crónica, insuficiencia renal crónica, insuficiencia respiratoria crónica, cáncer sólido y/o hematológico, estado de inmunosupresión (por toma de corticoides durante al menos 6 semanas previas, fármacos antitumorales, o enfermedad relacionada), enfermedad vascular periférica o central, enfermedad neurológica periférica o central, abuso de alcohol.

### 9.3.3. De gravedad.

Escala APACHE-II<sup>135</sup>, y su puntuación sin la influencia de la edad, escala SOFA<sup>50</sup> a las 24 y 48 horas del ingreso, tipo de cirugía (programada o urgente).

#### 9.3.4. Relacionadas con la infección.

Aislamiento del microorganismo, y su tipo. Lugar primario de la infección.

#### 9.3.5. Relacionadas con el tratamiento.

Dosis máxima de noradrenalina y duración de este tratamiento; necesidad de técnicas de reemplazo renal y su duración; empleo de ventilación mecánica y su duración.

#### 9.3.6. Variables de laboratorio.

Recuento de leucocitos y sus variantes neutrófilos, linfocitos y monocitos; al ingreso en la UCI, 24 horas después y al alta de la Unidad. Las muestras fueron obtenidas de forma rutinaria durante la estancia del paciente, mediante la recolección de sangre en tubos con EDTA y procesados por el analizador automático del hospital, bajo estándares de calidad mantenidos durante todo el estudio. Estas variables se consideran las **variables de exposición**.

#### 9.3.7. Variables de tiempo.

Fechas de ingreso, alta de la Unidad, alta del Hospital y de fallecimiento. La mortalidad se estudió en los siguientes momentos: en UCI, Hospitalaria, a los 28, 90, 180 días, 1 y 2 años del ingreso en la UCI. El estudio se centra en la explicación de la mortalidad a 28 días que denominamos como precoz y a los 2 años, que denominamos como tardía. Al final del periodo de seguimiento, todos los pacientes que permanecían vivos fueron censurados. Estas variables se consideran las **variables de resultado**.

#### 9.3.8. Variables Calculadas y otras definiciones.

**Días libres de ventilación mecánica (VFD):** calculados como el tiempo entre el éxito de la desconexión de la ventilación (más de 48 h sin reconexión) hasta el alta, teniendo en cuenta que los pacientes que fallecieron en la unidad por cualquier causa tienen cero días libres de ventilación<sup>136</sup>.

**Cociente entre neutrófilos/linfocitos (NLR), linfocitos/monocitos (LIMR) y leucocitos/monocitos (LEMR)** en cada momento temporal de muestreo de laboratorio.

**Linfopenia:** Se acepta como un valor de conteo de linfocitos inferior a 2 desviaciones estándar por debajo de la media de la población general, lo que viene a ser en torno a 1.500 cel  $\mu\text{L}^{-1}$ , pero la mayoría de autores<sup>137</sup> sostienen un valor inferior a 1.000 cel  $\mu\text{L}^{-1}$ , al que nosotros

nos hemos adherido. No obstante, hemos explorado también valores inferiores a  $750 \text{ cel } \mu\text{L}^{-1}$  y  $500 \text{ cel } \mu\text{L}^{-1}$ .

**Recuperación de linfocitos (LRec):** Se ha definido estadísticamente<sup>138</sup> como la recuperación entre el momento del ingreso y del alta de la Unidad de al menos  $150 \text{ cel } \mu\text{L}^{-1}$  (linfocitos).

#### 9.4. Recuperación de datos

Los datos fueron obtenidos mediante consultas SQL diseñadas con la ayuda de los ingenieros de base de datos del sistema de manejo de pacientes de la Unidad (Innovian-Dräger®; ©2009-2013 Siberix Report Writer, Siberix Technologies). Para reducir el sesgo de información se revisó por parte de 2 investigadores la consistencia de los datos, recuperando de manera manual los datos faltantes hasta conseguir una base de datos sin valores perdidos.

#### 9.5. Consideraciones éticas

Dado el carácter epidemiológico del estudio, no se consideró necesario la obtención de consentimiento informado. Con el objetivo de salvaguardar la intimidad de los pacientes, al cierre de la base de datos, se anonimizaron todos, siendo sólo posible su identificación para el investigador principal.

#### 9.6. Análisis estadístico

Todos los análisis se han realizado con la plataforma R (version 4.3.0 (2023-04-21) -- "Already Tomorrow") Copyright (C) 2023 The R Foundation for Statistical Computing<sup>11</sup>.

En cuanto al tamaño muestral, dado el carácter controvertido que tiene su definición cuando se emplean técnicas multivariable de regresión, que se basan más en el número de predictores con casos que en el propio número de casos (haciendo a priori muy difícil conocer la potencia estadística de la prueba), se ha optado por mantener en los modelos predictores que contarán siempre con más de 10 casos y construir modelos de regresión con no más predictores que los casos divididos entre 10. Con posterioridad se harán estimaciones de validación interna gráfica.

##### 9.6.1. Estudio de normalidad.

Tras ordenar los datos, se analizó la normalidad de las variables numéricas continuas mediante visualización de su distribución y su ajuste a la distribución normal mediante gráficos Q-Q. Se utilizaron transformaciones basadas en la toma de logaritmos naturales, uso de splines

cúbicas restringidas (utilizando entre 3 y 5 nodos) y para los datos de laboratorio de conteo celular, que habitualmente presentan distribuciones muy asimétricas se comportó muy bien la potenciación a  $1/3$  ( $1/\sqrt[3]{x}$ ).

#### 9.6.2. Comparación de mortalidad con linfopenia y su recuperación.

Análisis preliminar mediante comparación de las proporciones de mortalidad, regresión logística y análisis de log-rank de supervivencia uni y bivariado.

#### 9.6.3. Análisis de covariantes y factores de confusión.

Se utilizó la comparación univariante de t de student para variables no pareadas continuas y de chi-cuadrado para las categóricas para el análisis preliminar de todas las covariantes.

#### 9.6.4. Modelado con regresión logística de la mortalidad.

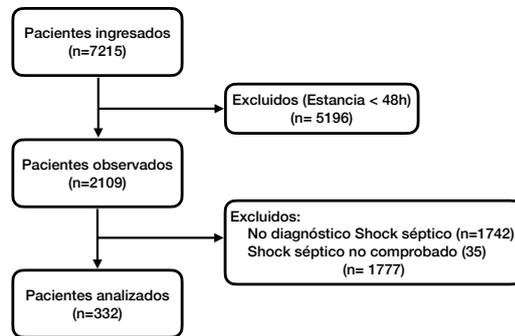
Se utilizó análisis multivariante de la influencia de las variables de estudio sobre la mortalidad, mediante la construcción de modelos de regresión logística ajustados a la menor AIC (Criterio de información de Akaike), mayor LR<sup>2</sup> (Likelihood regression), menor estadístico de Brier (B) y mayor estadístico-c (correspondencia con área bajo la curva ROC). Los predictores entraron en el modelo cuando el análisis univariante ofrecía una significación,  $p < 0,10$ . Se analiza la multicolinealidad entre variables mediante la medición de la inflación de la varianza de los predictores (VIF)<sup>139</sup> que se mantiene por debajo de 5 en todos los modelos (y cercano a 1), una vez retirado el conteo de leucocitos (suma de todos los elementos formes blancos).

#### 9.6.5. Estudio de supervivencia.

Se utilizó análisis univariante log-rank para inspección de variables y multivariante con modelos de regresión Cox de riesgos proporcionales (Cox-PH), confirmando la asunción de proporcionalidad de los riesgos mediante análisis de los residuos de Schoenfeld<sup>140</sup>. Todas las pruebas se consideraron significativas para una  $p < 0.05$ .

## 10.Resultados

De un total de 7215 pacientes ingresados en el período de estudio, 2109 permanecieron en la UCI al menos 48 horas, de éstos 367 con diagnóstico de shock séptico, de los cuales en 332 se confirmó el diagnóstico (Fig.10.1).



**Fig. 10.1 Flujo de pacientes estudiado**

### 10.1. Estadística descriptiva

La edad media de la muestra fue de 72 años, rango intercuartílico [65,81] años. La distribución por sexos no presentó diferencias significativas (59,5% hombres y 40,5% mujeres).

En nuestra cohorte la estancia media en UCI fue de 251,92 horas (10,5 días) y la hospitalaria de 31,62 días.

Todas las variables, se evaluaron de forma univariante en relación con la aparición de linfopenia y la falta de recuperación de leucocitos (LRec) y con la mortalidad a los 28 días (precoz) y a los 2 años (tardía). En las tablas 10.1 a 10.7 se pueden observar las relaciones de las variables estudiadas con la linfopenia, LRec y las variables de resultado.

#### 10.1.1. Linfopenia (recuento linfocitario < 1000, < 750 y < 500 cel $\mu\text{L}^{-1}$ ) y mortalidad a corto (28 días) y largo (2 años) plazo.

La linfopenia (<1000 cels  $\mu\text{L}^{-1}$ ) se encontró presente en el 74,1% (246 de 332) de los pacientes al ingreso y además no se recuperó durante la estancia en UCI en el 66.30%, con una tasa de linfopenia al alta de la Unidad del 55,12% (Tabla 10.1). Con un recuento medio al ingreso de 470 linfocitos  $\mu\text{L}^{-1}$  los que estaban linfopénicos frente a 2.110 linfocitos  $\mu\text{L}^{-1}$  los que no lo estaban

Con recuentos linfocitarios menores: encontramos linfopenia < 750 cels  $\mu\text{L}^{-1}$  en el 64,46% y con < 500 cels  $\mu\text{L}^{-1}$  en el 38,25% de los pacientes.

**Tabla 10.1. Linfopenia y relación con la mortalidad.**

n (%)	Total	Linfopenia (< 1000 cel/ $\mu$ L)			Linfopenia (< 750 cel/ $\mu$ L)			Linfopenia (< 500 cel/ $\mu$ L)			LRec en Linfopenia		
		Si	No	p	Si	No	p	Si	No	p	Si	No	p
	332	246 (74,10)	86 (25,90)		214 (64,46)	118 (35,64)		127 (38,25)	205 (61,75)		244 (73,49)	88 (26,51)	
Mortalidad a 28 días = muerto (n (%))	103 (31,0)	78 (31,7)	25 (29,1)	0,749	68 (31,8)	35 (29,7)	0,784	41 (32,3)	62 (30,2)	0,788	68 (27,9)	35 (39,8)	0,053
Mortalidad a 180 días = muerto (n (%))	134 (40,4)	106 (43,1)	28 (32,6)	0,113	93 (43,5)	41 (34,7)	0,152	56 (44,1)	78 (38,0)	0,329	86 (35,2)	48 (54,5)	<b>0,002</b>
Mortalidad a 1 año = muerto (n (%))	146 (44,0)	117 (47,6)	29 (33,7)	<b>0,036</b>	101 (47,2)	45 (38,1)	0,140	60 (47,2)	86 (42,0)	0,406	91 (37,3)	55 (62,5)	<b>&lt;0,001</b>
Mortalidad a 2 años = muerto (n (%))	167 (50,3)	132 (53,7)	35 (40,7)	0,052	115 (53,7)	52 (44,1)	0,116	66 (52,0)	101 (49,3)	0,715	107 (43,9)	60 (68,2)	<b>&lt;0,001</b>

LRec, Recuperación de 150 linfocitos  $\mu$ L<sup>-1</sup>

La mortalidad global de esta cohorte fue del 31% a los 28 días (mortalidad precoz) y del 50,3% a los 2 años (mortalidad tardía).

En los pacientes con linfopenia < 1.000 cel  $\mu$ L<sup>-1</sup>, < 750 cel  $\mu$ L<sup>-1</sup> y < 500 cel  $\mu$ L<sup>-1</sup>, la mortalidad precoz fue del 31,7%, 31,8% y 32,3% respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas intra-grupo; la mortalidad tardía fue del 53,7%, 53,7% y 52,0% respectivamente, también sin diferencias significativas. No obstante, la mortalidad asociada a linfopenia < 1.000 cel  $\mu$ L<sup>-1</sup> presenta una evolución estadística que hace pensar en su posible asociación positiva, ya que encontramos una significación estadística con p=0,036 para la mortalidad a 1 año y una p=0,052 para la de 2 años en las pruebas univariadas.

#### 10.1.2. Linfopenia y variables demográficas, de comorbilidad y de estancia.

Entre los pacientes que presentaron linfopenia (< 1.000 cel  $\mu$ L<sup>-1</sup>), se encontró mayor frecuencia de enfermedad crónica respiratoria (28,5%, p=0,021). En los que presentaron recuentos < 750 linfocitos  $\mu$ L<sup>-1</sup> no se encontró ninguna asociación con variables demográficas o de comorbilidad y en los que tuvieron recuentos < 500 cel  $\mu$ L<sup>-1</sup> se observó una menor edad (69,75 frente a 73,43 años, con p=0,020). Ninguno de los tres niveles de linfopenia mostró diferencias significativas respecto de la estancia en UCI u hospitalaria (Tabla 10.2).

#### 10.1.3. Linfopenia y variables de gravedad.

Nuestra cohorte de pacientes mostró como escalas medias de gravedad: APACHE-II 17,14, SOFA a las 24 horas del ingreso 6,91, SOFA a las 48 horas del ingreso 6,70, el 60,2% tuvieron cirugía urgente y el 23,2% programada, un 13,9% tenía criterios de inmunosupresión previa y el 50,9% presentó criterios diagnósticos de insuficiencia renal aguda.

No se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa en ningún nivel de linfopenia entre los pacientes con shock séptico clasificados según sus variables de gravedad:

Tabla 10.97 Linfopenia y variables de gravedad.

n (%)	Total			Linfopenia (< 1000 cel/μL)			Linfopenia (< 750 cel/μL)			Linfopenia (< 500 cel/μL)			LRec en Linfopenia		
	Si	No	P	Si	No	P	Si	No	P	Si	No	P	Si	No	P
Edad (media (SD))	72,02 (13,52)	71,57 (13,48)	0,308	71,32 (13,58)	73,29 (13,37)	0,210	69,75 (14,24)	73,43 (12,89)	0,020	71,28 (14,13)	74,07 (11,49)	0,098	244 (73,49)	88 (26,51)	
sexo = hombre (n%)	199 (59,9)	155 (63,0)	0,072	137 (64,0)	62 (52,5)	0,050	81 (63,8)	118 (57,6)	0,31	137 (56,1)	62 (70,5)	0,026	137 (56,1)	62 (70,5)	0,026
Estancia UCI (horas) (media (SD))	251,92 (237,49)	246,74 (207,38)	0,502	243,08 (195,34)	267,95 (299,48)	0,362	240,05 (192,18)	259,28 (261,83)	0,474	256,20 (237,35)	240,06 (238,81)	0,585	31,43 (25,05)	32,17 (23,37)	0,808
Estancia Hospitalaria (días) (media (SD))	31,62 (24,58)	31,39 (23,38)	0,770	30,79 (23,03)	33,13 (27,22)	0,409	30,24 (22,31)	32,48 (25,91)	0,422	31,43 (25,05)	32,17 (23,37)	0,808	0,680	0,134	
Comorbilidades															
ASA (n (%))			0,467												
I	11 (3,3)	10 (4,1)		10 (4,7)	1 (0,8)		6 (4,7)	5 (2,4)		8 (3,3)	3 (3,4)				
II	161 (48,5)	117 (47,6)		104 (48,6)	57 (48,3)		60 (47,2)	101 (49,3)		126 (51,6)	35 (39,8)				
III	139 (41,9)	105 (42,7)		87 (40,7)	52 (44,1)		52 (40,9)	87 (42,4)		93 (38,1)	46 (52,3)				
IV	21 (6,3)	14 (5,7)		13 (6,1)	8 (6,8)		9 (7,1)	12 (5,9)		17 (7,0)	4 (4,5)				
Hipertensión (n (%))	179 (53,9)	128 (52,0)	0,299	111 (51,9)	68 (57,6)	0,37	65 (51,2)	114 (55,6)	0,50	129 (52,9)	50 (56,8)	0,608			
Dislipemia (n (%))	103 (31,0)	72 (29,3)	0,301	61 (28,5)	42 (35,6)	0,23	31 (24,4)	72 (35,1)	0,05	76 (31,1)	27 (30,7)	1,000			
Diabetes (n (%))	55 (16,6)	38 (15,4)	0,448	34 (15,9)	21 (17,8)	0,77	18 (14,2)	37 (18,0)	0,44	42 (17,2)	13 (14,8)	0,718			
Cardiopatía isquémica (n (%))	28 (8,4)	22 (8,9)	0,734	21 (9,8)	7 (5,9)	0,31	11 (8,7)	17 (8,3)	1,00	20 (8,2)	8 (9,1)	0,972			
Insuficiencia cardíaca crónica (n (%))	45 (13,6)	32 (13,0)	0,758	26 (12,1)	19 (16,1)	0,40	13 (10,2)	32 (15,6)	0,22	36 (14,8)	9 (10,2)	0,378			
Enfermedad respiratoria crónica (n (%))	83 (25,0)	70 (28,5)	0,021	60 (28,0)	23 (19,5)	0,11	39 (30,7)	44 (21,5)	0,08	53 (21,7)	30 (34,1)	0,031			
Enfermedad respiratoria crónica (n (%))	85 (25,6)	69 (28,0)	0,113	61 (28,5)	24 (20,3)	0,13	37 (29,1)	48 (23,4)	0,30	58 (23,8)	27 (30,7)	0,258			
Cáncer hematológico (n (%))	21 (6,3)	16 (6,5)	1,000	16 (7,5)	5 (4,2)	0,36	9 (7,1)	12 (5,9)	0,83	18 (7,4)	3 (3,4)	0,291			
Enfermedad renal crónica (n (%))	25 (7,5)	22 (8,9)	0,158	20 (9,3)	5 (4,2)	0,14	10 (7,9)	15 (7,3)	1,00	14 (5,7)	11 (12,5)	0,068			
Immunosupresión (n (%))	22 (6,6)	18 (7,3)	0,546	16 (7,5)	6 (5,1)	0,54	11 (8,7)	11 (5,4)	0,34	18 (7,4)	4 (4,5)	0,506			
Enfermedad cerebrovascular (n (%))	24 (7,2)	18 (7,3)	1,000	15 (7,0)	9 (7,6)	1,00	9 (7,1)	15 (7,3)	1,00	19 (7,8)	5 (5,7)	0,679			
Enfermedad arterial periférica (n (%))	21 (6,3)	18 (7,3)	0,318	16 (7,5)	5 (4,2)	0,36	10 (7,9)	11 (5,4)	0,50	14 (5,7)	7 (8,0)	0,633			
Abuso de alcohol (n (%))	11 (3,3)	8 (3,3)	1,000	5 (2,3)	6 (5,1)	0,31	2 (1,6)	9 (4,4)	0,28	6 (2,5)	5 (5,7)	0,271			
Neuropatía periférica (n (%))	10 (3,0)	8 (3,3)	0,947	7 (3,3)	3 (2,5)	0,97	4 (3,1)	6 (2,9)	1,00	6 (2,5)	4 (4,5)	0,537			
Neuropatía central (n (%))	10 (3,0)	7 (2,8)	1,000	6 (2,8)	4 (3,4)	1,00	3 (2,4)	7 (3,4)	0,83	6 (2,5)	4 (4,5)	0,537			

LRec, Recuperación de 150 linfocitos μL<sup>-1</sup>

Tabla 10.145 Linfopenia en relación con variables demográficas y estancia

n (%)	Total			Linfopenia (< 1000 cel/μL)			Linfopenia (< 750 cel/μL)			Linfopenia (< 500 cel/μL)			LRec en Linfopenia		
	Si	No	P	Si	No	P	Si	No	P	Si	No	P	Si	No	P
APACHE-II score (media (SD))	17,14 (6,99)	17,10 (6,91)	0,857	17,19 (7,09)	17,04 (6,82)	0,853	17,15 (7,23)	17,13 (6,85)	0,982	17,25 (7,19)	16,82 (6,42)	0,617			
APACHE-II (No puntos Edad) (media (SD))	12,59 (6,80)	12,53 (6,75)	0,804	12,66 (6,89)	12,46 (6,64)	0,797	12,68 (7,02)	12,53 (6,67)	0,850	12,79 (7,02)	12,02 (6,14)	0,364			
SOFIA 24 horas (media (SD))	6,91 (2,88)	6,93 (2,84)	0,812	6,90 (2,80)	6,93 (3,03)	0,927	6,80 (3,05)	6,99 (2,78)	0,560	6,85 (2,98)	7,08 (2,60)	0,527			
SOFIA 48 horas (media (SD))	6,70 (3,20)	6,78 (3,28)	0,426	6,83 (3,32)	6,47 (2,95)	0,319	6,98 (3,62)	6,53 (2,90)	0,218	6,68 (3,24)	6,75 (3,08)	0,869			
Cirugía programada (n (%))	77 (23,2)	56 (22,8)	0,869	51 (23,8)	26 (22,0)	0,814	36 (28,3)	41 (20,0)	0,106	60 (24,6)	17 (19,3)	0,391			
Cirugía urgente (n (%))	200 (60,2)	150 (61,0)	0,738	130 (60,7)	70 (59,3)	0,891	70 (55,1)	130 (63,4)	0,166	143 (58,6)	57 (64,8)	0,376			
Inmunosupresión (n (%))	46 (13,9)	35 (14,2)	0,880	31 (14,5)	15 (12,7)	0,778	20 (15,7)	26 (12,7)	0,534	34 (13,9)	12 (13,6)	1,000			
Fallo renal agudo (n (%))	169 (50,9)	125 (50,8)	1,000	108 (50,5)	61 (51,7)	0,921	62 (48,8)	107 (52,2)	0,628	126 (51,6)	43 (48,9)	0,747			

LRec, Recuperación de 150 linfocitos μL<sup>-1</sup>

APACHE-II, SOFA (a las 24 y 48 horas del ingreso), tipo de cirugía (programada o urgente), estado previo de inmunosupresión o presencia de fallo renal agudo (Tabla 10.3).

#### 10.1.4. Linfopenia relacionada con la intensidad terapéutica

Nuestra cohorte precisó de: infusión continua de noradrenalina durante una media de 81,38 horas, a una dosis máxima media de  $0,24 \mu\text{g Kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ , ventilación mecánica invasiva durante una media de 247 horas (10,3 días), consiguieron una media de 4,81 días libres de ventilación mecánica y se instauró tratamiento de sustitución renal al 26,8% con una duración media de 2,02 días.

Igualmente, como en el apartado anterior, no se encontró ninguna diferencia estadística significativa entre los pacientes con shock séptico clasificados según la intensidad terapéutica que precisaron para su tratamiento: dosis y duración de la administración de noradrenalina, ventilación mecánica, días libres de ventilación mecánica o tratamiento de reemplazo renal y su duración (Tabla 10.4).

#### 10.1.5. Linfopenia en el contexto de la infección del paciente

Se consiguió aislar el microorganismo probable de la infección en el 68,4% de los casos, aislándose bacterias gram negativas en un 47,9%, positivas en un 35,2% y hongos en el 15,4%.

En cuanto al origen del foco infeccioso, este fue: intra-abdominal en el 67,2%, respiratorio en un 23,8%, genito-urinario en el 11,1% y relacionado con un catéter central en el 4,8%.

Al clasificar a los pacientes por su grado de linfopenia, encontramos que el aislamiento de bacterias gram negativas fue más frecuente en todos los estratos de deficiencia ( $< 1000$ ,  $< 750$  y  $< 500$   $\mu\text{L}^{-1}$ ), resultando significativo estadísticamente para los primeros y los últimos. En cuanto al aislamiento de gram positivos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los tres grupos. En el grupo de linfopenia  $< 500$   $\mu\text{L}^{-1}$  se observó una menor proporción de aislamientos por hongos (significativa) y en el de  $< 750$ , al contrario, mayor frecuencia, también significativa (Tabla 10.5).

Tabla 10.169 Linfopenia e intensidad terapéutica.

n (%)	Total	Linfopenia (< 1000 cel/ $\mu$ L)			Linfopenia (< 750 cel/ $\mu$ L)			Linfopenia (< 500 cel/ $\mu$ L)			LRec en Linfopenia		
		Si	No	p	Si	No	p	Si	No	p	Si	No	p
Duración Noradrenalina (horas) (media (SD))	332	246 (74,10)	86 (25,90)	0,425	214 (64,46)	118 (35,64)	0,958	127 (38,25)	205 (61,75)	0,841	244 (73,49)	88 (26,51)	0,544
Dosis (max) Noradrenalina (media (SD))	81,38	78,69 (91,96)	89,07	0,425	81,16 (96,14)	81,78	0,958	79,92 (83,58)	82,28	0,841	83,46	75,61	0,544
Ventilación mecánica (n (%))	0,24 (0,28)	0,24 (0,29)	0,25 (0,26)	0,747	0,24 (0,30)	0,24 (0,25)	0,905	0,25 (0,30)	0,23 (0,27)	0,538	0,25 (0,30)	0,22 (0,22)	0,333
Duración ventilación (horas) (media (SD))	247 (74,4)	180 (73,2)	67 (77,9)	0,470	159 (74,3)	88 (74,6)	1,000	90 (70,9)	157 (76,6)	0,303	183 (75,0)	64 (72,7)	0,782
Días libres de ventilación mecánica (media (SD))	118,38	112,59	134,93	0,350	114,17	126,02	0,588	112,03	122,31	0,633	117,30	121,38	0,864
Tratamiento de Reemplazo renal (n (%))	4,81 (5,62)	4,76 (5,20)	4,94 (6,69)	0,793	4,46 (4,58)	5,43 (7,11)	0,133	4,38 (4,80)	5,07 (6,06)	0,281	5,05 (5,63)	4,13 (5,56)	0,189
Duración Reemplazo renal (días) (media (SD))	89 (26,8)	70 (28,5)	19 (22,1)	0,315	63 (29,4)	26 (22,0)	0,184	39 (30,7)	50 (24,4)	0,256	65 (26,6)	24 (27,3)	1,000
	2,02 (7,05)	1,76 (4,51)	2,73 (11,58)	0,273	1,90 (4,75)	2,23 (9,97)	0,682	2,19 (5,55)	1,91 (7,84)	0,724	2,14 (7,90)	1,68 (3,82)	0,606

LRec, Recuperación de 150 linfocitos  $\mu$ L<sup>-1</sup>

Tabla 10.205 Linfopenia y proceso

n (%)	Total	Linfopenia (< 1000 cel/ $\mu$ L)			Linfopenia (< 750 cel/ $\mu$ L)			Linfopenia (< 500 cel/ $\mu$ L)			LRec en Linfopenia		
		Si	No	p	Si	No	p	Si	No	p	Si	No	p
Aislamiento microbiológico (n (%))	332	246 (74,10)	86 (25,90)	0,153	214 (64,46)	118 (35,64)	0,964	127 (38,25)	205 (61,75)	0,686	244 (73,49)	88 (26,51)	1,000
Aislamiento Gram+ (n (%))	227 (68,4)	174 (70,7)	53 (61,6)	0,462	147 (68,7)	80 (67,8)	0,459	89 (70,1)	138 (67,3)	0,680	167 (68,4)	60 (68,2)	0,899
Aislamiento Gram- (n (%))	117 (35,2)	90 (36,6)	27 (31,4)	0,015	79 (36,9)	38 (32,2)	0,066	47 (37,0)	70 (34,1)	0,005	85 (34,8)	32 (36,4)	1,000
Aislamiento hongos (n (%))	159 (47,9)	128 (52,0)	31 (36,0)	0,253	111 (51,9)	48 (40,7)	0,335	71 (55,9)	88 (42,9)	0,941	117 (48,0)	42 (47,7)	0,726
Foco infeccioso respiratorio (n (%))	51 (15,4)	34 (13,8)	17 (19,8)	0,563	22 (10,3)	29 (24,6)	0,335	10 (7,9)	41 (20,0)	0,941	39 (16,0)	12 (13,6)	0,649
Foco infeccioso intraabdominal (n (%))	79 (23,8)	61 (24,8)	18 (20,9)	0,736	55 (25,7)	24 (20,3)	0,359	31 (24,4)	48 (23,4)	0,084	56 (23,0)	23 (26,1)	0,222
Foco infeccioso genitourinario (n (%))	223 (67,2)	167 (67,9)	56 (65,1)	0,246	148 (69,2)	75 (63,6)	0,222	93 (73,2)	130 (63,4)	0,815	169 (69,3)	54 (61,4)	0,191
Infección relacionada con catéter venoso (n (%))	37 (11,1)	24 (9,8)	13 (15,1)	0,706	20 (9,3)	17 (14,4)	0,132	13 (10,2)	24 (11,7)	0,167	31 (12,7)	6 (6,8)	0,190
	16 (4,8)	13 (5,3)	3 (3,5)	0,706	7 (3,3)	9 (7,6)	0,132	3 (2,4)	13 (6,3)	0,167	9 (3,7)	7 (8,0)	0,190

LRec, Recuperación de 150 linfocitos  $\mu$ L<sup>-1</sup>

### 10.1.6. Estudio de poblaciones leucocitarias

Se estudiaron tanto el recuento total de leucocitos como el de neutrófilos, linfocitos y monocitos. En la cohorte los recuentos medios al ingreso para cada una de las series fue de leucocitos  $13.600 \mu\text{L}^{-1}$ , neutrófilos  $12.030 \mu\text{L}^{-1}$ , linfocitos  $890 \mu\text{L}^{-1}$  y monocitos  $590 \mu\text{L}^{-1}$ . El cociente Neutrófilos/Linfocitos (NLR) al ingreso medio fue de 22,70, que bajó hasta 13,66 al alta. El cociente Linfocitos/Monocitos al ingreso fue de 6,77, bajando a 4,30 al alta. El 33,7% se recuperaron al alta de la linfopenia inicial ( $< 1.000 \text{ cel } \mu\text{L}^{-1}$ ) (Tabla 10.6).

Destacar que entre los pacientes que presentaron linfopenia al ingreso ( $< 1000 \text{ cel } \mu\text{L}^{-1}$ ), se obtuvieron recuentos más bajos de leucocitos al ingreso y a las 24 horas, más bajos de neutrófilos al ingreso y de linfocitos en todas las ocasiones, así como de monocitos al ingreso y a las 24 horas. El NLR también estuvo más elevado en todos los momentos en estos linfopénicos.

En los que presentaron recuentos de linfocitos  $< 750 \mu\text{L}^{-1}$  al ingreso, se observaron recuentos más bajos en todas las series al ingreso y a las 24 horas y de linfocitos al alta. Presentaron cocientes NLR más elevados también en todos los momentos.

En los linfopénicos con  $< 500 \text{ cel } \mu\text{L}^{-1}$  se obtienen recuentos significativamente menores en todas las series al ingreso y de leucocitos, linfocitos y monocitos a las 24 horas, manteniendo recuentos significativamente más bajos de linfocitos al alta. Igualmente, los cocientes NLR son significativamente más altos en todos los momentos medidos.

### 10.1.7. LRec (Recuperación de 150 linfocitos $\mu\text{L}^{-1}$ durante la estancia en UCI).

Entendiendo por linfopenia el recuento de  $< 1.000$  linfocitos  $\mu\text{L}^{-1}$ , en toda la cohorte recobran esos 150 linfocitos  $\mu\text{L}^{-1}$  el 53,01% (estén linfopénicos o no al ingreso). La recuperación de al menos 150 linfocitos  $\mu\text{L}^{-1}$  (LRec) en linfopénicos fue del 64,23% (158 de 246) y del 20,93% en no linfopénicos (18 de 86) (Tablas 10.1, 10.2 y 10.6).

El dato más significativo, por su influencia en la mortalidad a largo plazo, fue la falta de LRec en los linfopénicos en un 35,77% (88 de 246), lo que supuso un 26,51% de la cohorte (88 de 332), frente a los que o no estuvieron linfopénicos o si que recuperaron al menos los 150 linfocitos  $\mu\text{L}^{-1}$ , un 73,5% (244 de 332).

Con respecto a la recuperación de esos 150 linfocitos en los linfopénicos, que utilizamos como punto de corte, fue menos frecuente en el sexo masculino y también en los que tenían enfermedad crónica respiratoria. Con respecto a las poblaciones leucocitarias, conllevó menor

recuento de linfocitos y monocitos a las 24 horas del ingreso, y de leucocitos, linfocitos y monocitos al alta, presentaron cocientes NLR mayores tanto a las 24 horas como al alta y no se objetivó ninguna recuperación de la linfopenia original. Se asoció con la mortalidad a largo plazo a partir de 180 días.

### 10.1.8. Mortalidad

La mortalidad general precoz a los 28 días fue del 31,0% y la tardía a los 2 años del 50,3% (Tabla 10.7).

La mortalidad tanto precoz como tardía se relacionaron de forma significativa con la mayor edad, la distribución de la escala ASA, con mayor incidencia de hipertensión, de fallo cardíaco crónico y con unas escalas SOFA (a las 24 y 48 horas) y APACHE-II más elevadas. Tuvieron mayor porcentaje de fallo renal agudo (75,7%) y dosis máxima y duración de la infusión de noradrenalina mayores. Se asoció con la infección respiratoria como lugar de infección, con el uso de ventilación mecánica y su duración e inversamente con el número de días libres de ventilación mecánica. Igualmente, con la necesidad de tratamiento renal sustitutivo. Presentaron recuentos de leucocitos y neutrófilos más altos.

La mortalidad precoz además se asoció con cocientes NLR y LMR mayores al alta.

La mortalidad tardía se relacionó también con el fallo renal crónico y con cocientes NLR mayores durante todo el ingreso. Para todos los niveles de linfopenia estudiados (recuentos menores de 1000, 750 y 500 linfocitos  $\mu\text{L}^{-1}$ ), también se asoció con la falta de recuperación LRec de al menos 150 linfocitos  $\mu\text{L}^{-1}$ . Lo que finalmente se ha comprobado en el modelo multivariante y se puede entrever gráficamente en la Fig.10.2.

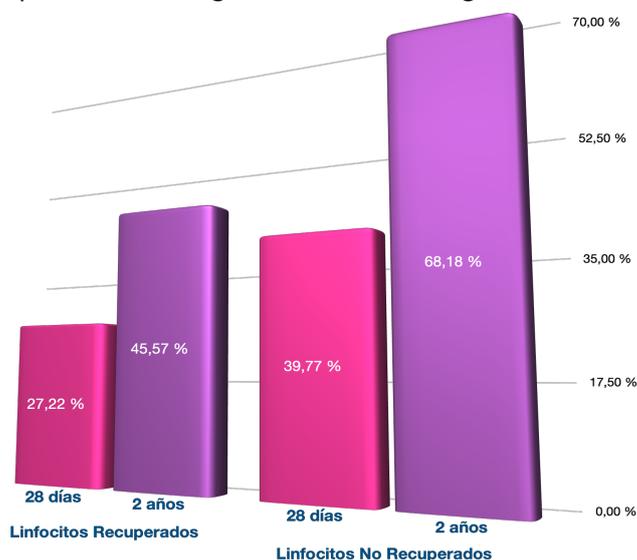


Fig. 10.66. Mortalidad (%) precoz (28 días) y tardía (2 años) de pacientes con Shock séptico linfopénicos (<1000 células  $\mu\text{L}^{-1}$ ), según la recuperación de al menos 150 linfocitos  $\mu\text{L}^{-1}$  durante el ingreso en UCI.

Tabla 10.281 Estudio de poblaciones

n (%)	Total	Linfopenia (< 1000 cel/ $\mu$ L)			Linfopenia (< 750 cel/ $\mu$ L)			Linfopenia (< 500 cel/ $\mu$ L)			LRec en Linfopenia		
		Si	No	p	Si	No	p	Si	No	p	Si	No	p
332	332	246 (74,10)	86 (25,90)		214 (64,46)	118 (35,54)		127 (38,25)	205 (61,75)		244 (73,49)	88 (26,51)	
<b>Reuento células blancas (sangre periférica)</b>													
<b>Ingreso</b>													
Leucocitos (media (SD))	13,60 (8,35)	12,13 (8,00)	17,79 (7,96)	<0,001	11,29 (7,50)	17,79 (8,22)	<0,001	9,87 (7,11)	15,91 (8,25)	<0,001	13,72 (8,38)	13,27 (8,32)	0,666
Neutrófilos (media (SD))	12,03 (7,79)	11,05 (7,64)	14,85 (7,55)	<0,001	10,28 (7,20)	15,20 (7,85)	<0,001	9,00 (6,79)	13,91 (7,79)	<0,001	12,00 (7,73)	12,13 (7,99)	0,891
Linfocitos (media (SD))	0,89 (1,98)	0,47 (0,22)	2,11 (3,62)	<0,001	0,41 (0,17)	1,76 (3,14)	<0,001	0,30 (0,11)	1,26 (2,45)	<0,001	1,02 (2,29)	0,55 (0,21)	0,056
Monocitos media (SD))	0,59 (0,51)	0,46 (0,40)	0,84 (0,62)	<0,001	0,42 (0,37)	0,89 (0,59)	<0,001	0,35 (0,32)	0,74 (0,55)	<0,001	0,62 (0,54)	0,50 (0,40)	0,053
<b>24-horas desde ingreso</b>													
Leucocitos (media (SD))	13,67 (7,80)	13,16 (7,80)	15,14 (7,68)	0,042	12,78 (7,81)	15,30 (7,55)	0,005	12,30 (8,02)	14,52 (7,56)	0,012	14,01 (7,94)	12,75 (7,38)	0,196
Neutrófilos (media (SD))	12,13 (7,38)	11,84 (7,39)	12,97 (7,33)	0,225	11,51 (7,38)	13,28 (7,29)	0,036	11,24 (7,66)	12,69 (7,17)	0,082	12,41 (7,58)	11,36 (6,81)	0,255
Linfocitos (media (SD))	0,81 (1,03)	0,62 (0,59)	1,35 (1,67)	<0,001	0,55 (0,33)	1,28 (1,57)	<0,001	0,49 (0,34)	1,01 (1,25)	<0,001	0,92 (1,18)	0,51 (0,28)	0,001
Monocitos media (SD))	0,57 (0,50)	0,51 (0,45)	0,74 (0,58)	<0,001	0,49 (0,46)	0,70 (0,54)	<0,001	0,47 (0,51)	0,63 (0,49)	0,003	0,60 (0,54)	0,47 (0,37)	0,026
<b>Alta UCI</b>													
Leucocitos (media (SD))	12,30 (7,20)	11,99 (6,66)	13,17 (8,56)	0,193	11,96 (6,87)	12,91 (7,77)	0,255	11,62 (6,23)	12,72 (7,73)	0,180	12,99 (7,41)	10,39 (6,26)	0,004
Neutrófilos (media (SD))	10,20 (6,72)	10,15 (6,22)	10,34 (8,01)	0,823	10,17 (6,39)	10,24 (7,30)	0,929	9,95 (5,80)	10,35 (7,24)	0,593	10,54 (6,91)	9,25 (6,08)	0,122
Linfocitos (media (SD))	1,13 (1,83)	0,92 (0,65)	1,76 (3,37)	<0,001	0,89 (0,66)	1,58 (2,90)	0,001	0,81 (0,56)	1,34 (2,27)	0,010	1,37 (2,09)	0,48 (0,20)	<0,001
Monocitos media (SD))	0,76 (0,67)	0,73 (0,68)	0,84 (0,65)	0,167	0,71 (0,70)	0,84 (0,61)	0,094	0,70 (0,63)	0,79 (0,69)	0,214	0,85 (0,72)	0,50 (0,43)	<0,001
<b>Índices calculados células blancas</b>													
Cociente Neut/Linf al Ingreso (media (SD))	22,70 (24,70)	27,01 (27,15)	10,37 (6,57)	<0,001	28,16 (28,65)	12,78 (8,81)	<0,001	33,20 (34,85)	16,19 (11,31)	<0,001	21,67 (25,82)	25,55 (21,13)	0,206
Cociente Neut/Linf a 24 h (media (SD))	22,30 (21,86)	25,36 (24,13)	13,54 (8,82)	<0,001	26,26 (25,02)	15,11 (11,44)	<0,001	29,72 (29,96)	17,70 (12,84)	<0,001	20,19 (20,88)	28,15 (23,51)	0,003
Cociente Neut/Linf al alta (media (SD))	13,66 (11,98)	15,09 (12,77)	9,57 (8,14)	<0,001	15,62 (13,09)	10,11 (8,64)	<0,001	16,48 (13,79)	11,92 (10,37)	0,001	10,58 (7,92)	22,20 (16,46)	<0,001
Cociente Linf/Mono al Ingreso (media (SD))	6,77 (61,76)	3,69 (8,81)	15,55	0,125	3,72 (8,95)	12,30	0,226	3,82 (8,96)	8,59 (78,30)	0,495	7,96 (71,88)	3,46 (8,13)	0,559
Cociente Linf/Mono a 24 h (media (SD))	8,07 (77,26)	4,23 (10,83)	19,05	0,126	4,18 (10,65)	15,12	0,217	5,02 (12,45)	9,96 (97,88)	0,572	9,71 (89,96)	3,50 (8,77)	0,519
Cociente Linf/Mono al alta (media (SD))	4,30 (18,62)	3,36 (8,49)	7,00 (33,65)	0,120	3,29 (7,84)	6,14 (29,38)	0,183	2,87 (5,97)	5,19 (23,20)	0,269	4,51 (20,92)	3,73 (9,81)	0,737
Recuperación linfocitopenia (1000 cel/ $\mu$ L) (n (%))	112 (33,70)	86 (35,0)	26 (30,2)	0,506	71 (33,2)	41 (34,7)	0,867	36 (28,3)	76 (37,1)	0,130	112 (45,90)	0 ( 0,0)	<0,001
Linfopenia (<1000 cel/ $\mu$ L) sin Lrec (150 linf recuperados) (n (%))	88 (26,50)	0 ( 0,0)	88 (35,8)	<0,001	71 (33,2)	17 (14,4)	<0,001	32 (25,2)	56 (27,3)	0,766	0 ( 0,0)	88 (100,0)	<0,001
Linfopenia (<750 cel/ $\mu$ L) sin Lrec (150 linf recuperados) (n (%))	71 (21,40)	0 ( 0,0)	71 (28,9)	<0,001	71 (33,2)	0 ( 0,0)	<0,001	32 (25,2)	39 (19,0)	0,232	0 ( 0,0)	71 ( 80,7)	<0,001
Linfopenia (<500 cel/ $\mu$ L) sin Lrec (150 linf recuperados) (n (%))	32 (9,60)	0 ( 0,0)	32 (13,0)	0,001	32 (15,0)	0 ( 0,0)	<0,001	32 (25,2)	0 ( 0,0)	<0,001	0 ( 0,0)	32 ( 36,4)	<0,001

Recuentos celulares en células  $10^3 \mu\text{L}^{-1}$ ; LRec, Recuperación de 150 linfocitos  $\mu\text{L}^{-1}$

Tabla 10.391 Mortalidad a corto y largo plazo.

			Mortalidad-28 días		Mortalidad - 2 años		
	Total	Vivos	Muertos	p	Vivos	Muertos	p
<b>n (% (Total = 332))</b>	332	229	103 (31,02)		165	167 (50,30)	
Edad (media (SD))	72,02 (13,52)	69,54 (13,33)	77,54	<0,001	68,59 (13,93)	75,41 (12,23)	<0,001
sexo = hombre (n%)	199 (59,9)	132 (57,6)	67 (65,0)	0,249	94 (57,0)	105 (62,9)	0,324
Estancia UCI (horas) (media (SD))	251,92 (237,49)	257,54 (266,34)	239,44 (155,68)	0,521	218,41 (189,89)	285,03 (273,16)	0,010
Estancia Hospitalaria (días) (media (SD))	31,62 (24,58)	34,90 (25,41)	24,34 (20,98)	<0,001	32,30 (24,08)	30,96 (25,12)	0,620
<b>Comorbilidades</b>							
ASA (n (%))				<0,001			<0,001
I	11 (3,3)	11 (4,8)	0 (0,0)		11 (6,7)	0 (0,0)	
II	161 (48,5)	124 (54,1)	37 (35,9)		91 (55,2)	70 (41,9)	
III	139 (41,9)	83 (36,2)	56 (54,4)		58 (35,2)	81 (48,5)	
IV	21 (6,3)	11 (4,8)	10 (9,7)		5 (3,0)	16 (9,6)	
Hipertensión (n (%))	179 (53,9)	111 (48,5)	68 (66,0)	0,004	79 (47,9)	100 (59,9)	0,037
Dislipemia (n (%))	103 (31,0)	77 (33,6)	26 (25,2)	0,162	55 (33,3)	48 (28,7)	0,432
Diabetes (n (%))	55 (16,6)	32 (14,0)	23 (22,3)	0,083	22 (13,3)	33 (19,8)	0,153
Cardiopatía isquémica (n (%))	28 (8,4)	18 (7,9)	10 (9,7)	0,728	13 (7,9)	15 (9,0)	0,870
Insuficiencia cardíaca crónica (n (%))	45 (13,6)	21 (9,2)	24 (23,3)	0,001	14 (8,5)	31 (18,6)	0,012
Enfermedad respiratoria crónica (n (%))	83 (25,0)	50 (21,8)	33 (32,0)	0,064	33 (20,0)	50 (29,9)	0,049
Cáncer órgano sólido (n (%))	85 (25,6)	60 (26,2)	25 (24,3)	0,813	40 (24,2)	45 (26,9)	0,661
Cáncer hematológico (n (%))	21 (6,3)	15 (6,6)	6 (5,8)	0,994	11 (6,7)	10 (6,0)	0,977
Enfermedad renal crónica (n (%))	25 (7,5)	14 (6,1)	11 (10,7)	0,217	7 (4,2)	18 (10,8)	0,041
Inmunosupresión (n (%))	22 (6,6)	18 (7,9)	4 (3,9)	0,267	14 (8,5)	8 (4,8)	0,257
Enfermedad cerebrovascular (n (%))	24 (7,2)	12 (5,2)	12 (11,7)	0,063	9 (5,5)	15 (9,0)	0,303
Enfermedad arterial periférica (n (%))	21 (6,3)	11 (4,8)	10 (9,7)	0,146	7 (4,2)	14 (8,4)	0,185
Abuso de alcohol (n (%))	11 (3,3)	6 (2,6)	5 (4,9)	0,471	5 (3,0)	6 (3,6)	1,000
Neuropatía periférica (n (%))	10 (3,0)	4 (1,7)	6 (5,8)	0,096	3 (1,8)	7 (4,2)	0,345
Neuropatía central (n (%))	10 (3,0)	7 (3,1)	3 (2,9)	1,000	5 (3,0)	5 (3,0)	1,000
<b>Indicadores de gravedad y de fallo orgánico</b>							
APACHE-II score (media (SD))	17,14 (6,99)	15,71 (5,99)	20,32 (7,97)	<0,001	15,12 (5,86)	19,14 (7,45)	<0,001
APACHE-II (No puntos Edad) (media (SD))	12,59 (6,80)	11,38 (5,82)	15,28 (7,98)	<0,001	10,91 (5,71)	14,25 (7,37)	<0,001
SOFA 24 horas (media (SD))	6,91 (2,88)	6,39 (2,63)	8,08 (3,07)	<0,001	6,31 (2,64)	7,51 (2,99)	<0,001
SOFA 48 horas (media (SD))	6,70 (3,20)	5,86 (2,65)	8,56 (3,52)	<0,001	5,76 (2,59)	7,63 (3,46)	<0,001
Cirugía programada (n (%))	77 (23,2)	60 (26,2)	17 (16,5)	0,073	40 (24,2)	37 (22,2)	0,749
Cirugía urgente (n (%))	200 (60,2)	140 (61,1)	60 (58,3)	0,707	103 (62,4)	97 (58,1)	0,487
Inmunosupresión (n (%))	46 (13,9)	31 (13,5)	15 (14,6)	0,937	21 (12,7)	25 (15,0)	0,665
Fallo renal agudo (n (%))	169 (50,9)	91 (39,7)	78 (75,7)	<0,001	60 (36,4)	109 (65,3)	<0,001
Duración Noradrenalina (media (SD))	81,38 (103,73)	70,52 (97,65)	105,51 (112,90)	0,004	60,35 (74,24)	102,16 (123,02)	<0,001
Dosis (max) Noradrenalina (media (SD))	0,24 (0,28)	0,18 (0,18)	0,37 (0,41)	<0,001	0,18 (0,18)	0,30 (0,35)	<0,001
Ventilación mecánica (n (%))	247 (74,4)	153 (66,8)	94 (91,3)	<0,001	110 (66,7)	137 (82,0)	0,002
Duración ventilación (horas) (media (SD))	118,38 (190,42)	99,45 (201,05)	160,46 (157,25)	0,007	73,41 (125,74)	162,81 (229,54)	<0,001
Días libres de ventilación mecánica (media (SD))	4,81 (5,62)	6,25 (5,92)	1,60 (2,99)	<0,001	6,04 (4,42)	3,59 (6,37)	<0,001
Tratamiento de Reemplazo Renal (n (%))	89 (26,8)	44 (19,2)	45 (43,7)	<0,001	26 (15,8)	63 (37,7)	<0,001
Duración Reemplazo renal (días) (media (SD))	2,02 (7,05)	1,62 (5,22)	2,88 (9,97)	0,132	1,44 (5,42)	2,59 (8,33)	0,137
<b>Datos de infección</b>							
Aislamiento microbiológico (n (%))	227 (68,4)	157 (68,6)	70 (68,0)	1,000	113 (68,5)	114 (68,3)	1,000
Aislamiento Gram+ (n (%))	117 (35,2)	78 (34,1)	39 (37,9)	0,585	57 (34,5)	60 (35,9)	0,882
Aislamiento Gram- (n (%))	159 (47,9)	104 (45,4)	55 (53,4)	0,219	71 (43,0)	88 (52,7)	0,098
Aislamiento hongos (n (%))	51 (15,4)	31 (13,5)	20 (19,4)	0,226	25 (15,2)	26 (15,6)	1,000
Foco infeccioso respiratorio (n (%))	79 (23,8)	39 (17,0)	40 (38,8)	<0,001	26 (15,8)	53 (31,7)	0,001
Foco infección intraabdominal (n (%))	223 (67,2)	161 (70,3)	62 (60,2)	0,091	119 (72,1)	104 (62,3)	0,073
Foco infeccioso genitourinario (n (%))	37 (11,1)	28 (12,2)	9 (8,7)	0,456	19 (11,5)	18 (10,8)	0,969
Infección relacionada con catéter venoso (n (%))	16 (4,8)	13 (5,7)	3 (2,9)	0,417	8 (4,8)	8 (4,8)	1,000
<b>Recuento células blancas (sangre periférica)</b>							
<b>Ingreso</b>							
Leucocitos (media (SD))	13,60 (8,35)	13,68 (8,41)	13,41 (8,27)	0,789	13,58 (8,60)	13,61 (8,13)	0,974
Neutrófilos (media (SD))	12,03 (7,79)	12,27 (7,88)	11,50 (7,59)	0,400	12,15 (8,11)	11,92 (7,48)	0,788
Linfocitos (media (SD))	0,89 (1,98)	0,80 (0,82)	1,09 (3,34)	0,216	0,85 (0,87)	0,94 (2,66)	0,693
Monocitos media (SD)	0,59 (0,51)	0,62 (0,51)	0,52 (0,49)	0,108	0,63 (0,55)	0,55 (0,46)	0,137
<b>24-horas desde ingreso</b>							
Leucocitos (media (SD))	13,67 (7,80)	13,76 (7,54)	13,49 (8,39)	0,772	13,53 (7,04)	13,82 (8,50)	0,737
Neutrófilos (media (SD))	12,13 (7,38)	12,21 (7,13)	11,97 (7,96)	0,782	12,10 (6,70)	12,17 (8,02)	0,933
Linfocitos (media (SD))	0,81 (1,03)	0,80 (0,76)	0,84 (1,47)	0,719	0,84 (0,84)	0,78 (1,20)	0,553
Monocitos media (SD)	0,57 (0,50)	0,60 (0,53)	0,50 (0,42)	0,077	0,60 (0,56)	0,54 (0,44)	0,255
<b>Alta UCI</b>							
Leucocitos (media (SD))	12,30 (7,20)	11,36 (5,69)	14,38 (9,47)	<0,001	10,85 (4,57)	13,73 (8,87)	<0,001
Neutrófilos (media (SD))	10,20 (6,72)	9,31 (5,44)	12,17 (8,63)	<0,001	8,80 (4,30)	11,57 (8,23)	<0,001
Linfocitos (media (SD))	1,13 (1,83)	1,06 (0,69)	1,30 (3,13)	0,261	1,07 (0,63)	1,20 (2,51)	0,520
Monocitos media (SD)	0,76 (0,67)	0,77 (0,52)	0,74 (0,92)	0,736	0,74 (0,47)	0,77 (0,82)	0,687
<b>Índices calculados células blancas</b>							
Cociente Neut/Linf al Ingreso (media (SD))	22,70 (24,70)	21,74 (24,57)	24,82 (24,97)	0,294	19,77 (15,90)	25,59 (30,81)	0,032
Cociente Neut/Linf a 24 h (media (SD))	22,30 (21,86)	21,45 (20,94)	24,18 (23,76)	0,293	19,29 (13,00)	25,27 (27,70)	0,012
Cociente Neut/Linf al alta (media (SD))	13,66 (11,98)	11,95 (10,90)	17,46 (13,40)	<0,001	10,58 (7,84)	16,70 (14,39)	<0,001
Cociente Linf/Mono al Ingreso (media (SD))	6,77 (61,76)	2,68 (5,90)	15,85 (110,36)	0,072	2,67 (5,61)	10,82 (86,84)	0,230
Cociente Linf/Mono a 24 h (media (SD))	8,07 (77,26)	2,89 (7,53)	19,59 (138,02)	0,068	3,35 (8,76)	12,73 (108,54)	0,270
Cociente Linf/Mono al alta (media (SD))	4,30 (18,62)	2,74 (7,87)	7,79 (31,12)	0,022	3,10 (9,13)	5,49 (24,61)	0,243
Recuperación linfocitopenia (1000 cel/μL) (n (%))	112 (33,70)	82 (35,8)	30 (29,10)	0,287	61 (37,0)	51 (30,50)	0,261
Linfopenia (<1000 cel/μL) sin Lrec (150 linf recuperados) (n (%))	88 (26,50)	53 (23,1)	35 (34,0)	0,053	28 (17,0)	60 (35,9)	<0,001
Linfopenia (<750 cel/μL) sin Lrec (150 linf recuperados) (n (%))	71 (21,40)	42 (18,3)	29 (28,2)	0,061	23 (13,9)	48 (28,7)	0,002
Linfopenia (<500 cel/μL) sin Lrec (150 linf recuperados) (n (%))	32 (9,60)	17 (7,4)	15 (14,6)	0,066	8 (4,8)	24 (14,4)	0,006
<b>Mortalidad</b>							
Mortalidad a 28 días = muerto (n (%))	103 (31,0)	0 (0,0)	103 (100,0)	<0,001	0 (0,0)	103 (61,7)	<0,001
Mortalidad a 180 días = muerto (n (%))	134 (40,4)	31 (13,5)	103 (100,0)	<0,001	0 (0,0)	134 (80,2)	<0,001
Mortalidad a 1 año = muerto (n (%))	146 (44,0)	43 (18,8)	103 (100,0)	<0,001	0 (0,0)	146 (87,4)	<0,001
Mortalidad a 2 años = muerto (n (%))	167 (50,3)	64 (27,9)	103 (100,0)	<0,001	0 (0,0)	167 (100,0)	<0,001

### 10.1.9. Modelos de asociación de la mortalidad

Se construyeron dos modelos de asociación de la mortalidad (precoz y tardía). Los predictores que mejor explican cada modelo se pueden ver en la Tabla 10.8.

**Tabla 10.439. Modelos de regresión logística binomial para mortalidad precoz y**

Modelo de mortalidad a 28 días	Efecto (β)	Pr (> Z )	OR [Intervalo conf,]
Edad	1,2190	<0,0001	3,36 [2,05 - 5,59]
Insuficiencia cardíaca crónica	1,1820	0,0184	3,26 [1,22 - 8,71]
SOFA - 48 horas	0,1868	0,0023	2,21 [1,33 - 3,69]
Tratamiento Reemplazo renal (días)	-0,0688	0,0040	0,92 [0,87 - 0,97]
Recuento Neutrófilos al alta	0,1084	0,0006	2,24 [1,42 - 3,55]
Leucocitos < 12.000/μL primeras 24 h	1,0839	0,0082	2,96 [1,32 - 5,60]
Días libres de ventilación mecánica	-2,1142	<0,0001	0,16 [0,10 - 0,26]
Modelo de mortalidad a 2 años			
Edad	0,1544	0,0048	1,17 [0,56 - 2,40]
APACHE-II	1,2817	0,0078	1,83 [1,17 - 2,84]
Días libres de ventilación mecánica	-1,5820	< 0,0001	0,26 [0,17 - 0,38]
Recuento linfocitos a las 24 horas	-0,6807	0,0045	0,58 [0,39 - 0,84]
Recuento linfocitos al alta	0,5532	0,0256	1,49 [1,05 - 2,12]
Recuento neutrófilos al alta	0,0869	0,0012	1,91 [1,29 - 2,83]
Linfopenia no recuperada	1,3810	0,0002	3,98 [1,92 - 8,22]

Linfopenia no recuperada, Pacientes con linfopenia al ingreso que no hicieron LRec (recuperación de al menos 150 linfocitos  $\mu\text{L}^{-1}$ )

En el de **mortalidad precoz** destaca el efecto del recuento de **leucocitos < 12.000 cel  $\mu\text{L}^{-1}$**  en las primeras 24 horas de ingreso en UCI (OR=2,96), y del de **neutrófilos al alta** de la UCI (OR=2,24), así como de la edad (OR = 3,36) y de la Insuficiencia cardíaca crónica (OR = 3,26).

En el de **mortalidad tardía** es de notar que persiste el efecto protector de los días libres de ventilación mecánica (OR=0,26), teniendo una presencia notable los predictores relacionados con los leucocitos. Así resulta protector con un OR=0,58 el **recuento linfocitario a las 24 horas** del ingreso, e inversamente el recuento de **linfocitos y neutrófilos al alta** (OR de 1,49 y 1,91 respectivamente). El dato más relevante es la influencia de la **falta de recuperación de linfocitos** desde el ingreso (al menos 150 linfocitos  $\mu\text{L}^{-1}$ ), con un OR = 2,96.

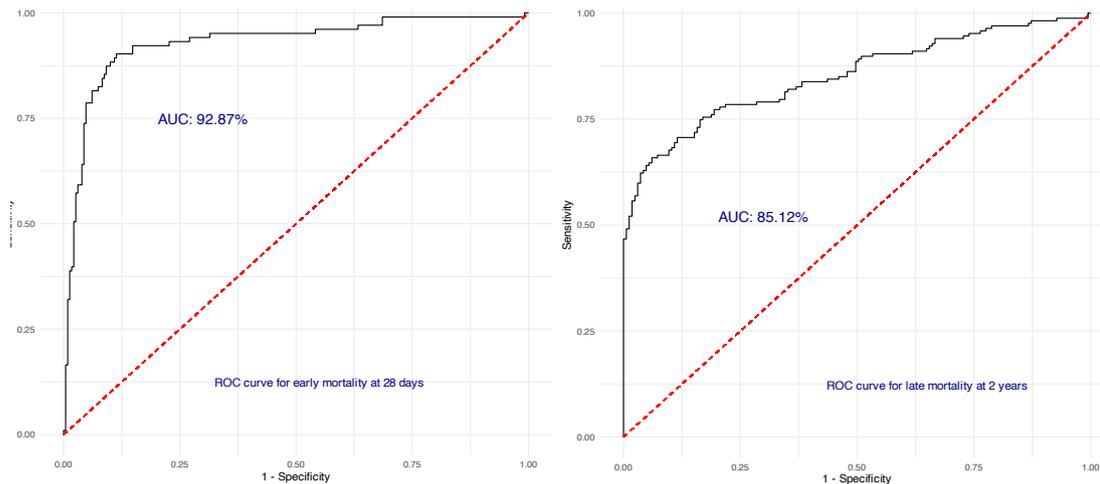


Fig. 10.99. Calibración de modelos de regresión logística. AUC-ROC. Mortalidad a 28 días y 2 años de seguimiento. (AUC: Área bajo la curva. ROC: Received Operating Characteristic)

Ambos modelos presentan muy buena discriminación por su estadístico c (área bajo la curva AUC-ROC), del 92,87% para el de mortalidad precoz y de 82,12% para el de tardía (Fig.10.3).

A modo de resumen, se puede ver un extracto de la estadística descriptiva (análisis univariable) con los predictores de cada uno de los modelos de mortalidad (Tablas 10.9 y 10.10)<sup>141</sup>.

Tabla 10.455 Estadística descriptiva con predictores para mortalidad a 28 días.

Característica	N = 332 <sup>1</sup>	Vivo, N = 229 <sup>1</sup>	Muerto, N = 103 <sup>1</sup>	p-value <sup>2</sup>
Edad	73 (65, 81)	71 (62, 80)	80 (70, 85)	<0.001
Fallo cardíaco crónico	45 (14%)	21 (9.2%)	24 (23%)	<0.001
SOFA - 48 horas	6 (4, 8)	5 (4, 7)	8 (6, 11)	<0.001
Duración Terapia reemplazo renal (días)	0 (0, 1)	0 (0, 0)	0 (0, 3)	<0.001
Neutrófilos alta UCI	8.6 (5.9, 13.3)	7.9 (5.7, 12.1)	10.4 (7.0, 15.8)	0.001
Leucocitos (< 12.000/ µL) 24 horas ingreso	155 (47%)	103 (45%)	52 (50%)	0.4
Días libres Vent. mecánica	3.8 (0.9, 6.1)	4.8 (3.3, 7.4)	0.0 (0.0, 2.1)	<0.001

<sup>1</sup> Mediana (IQR); n (%)  
<sup>2</sup> Wilcoxon rank sum test; Pearson's Chi-squared test

Tabla 10.465 Estadística descriptiva con predictores para mortalidad a 2 años.

Característica	N = 332 <sup>1</sup>	Vivo, N = 165 <sup>1</sup>	Muerto, N = 167 <sup>1</sup>	p-value <sup>2</sup>
Edad	73 (65, 81)	70 (62, 79)	77 (68, 84)	<0.001
APACHE - II	16 (12, 21)	15 (11, 18)	18 (13, 23)	<0.001
Duración Vent. Mec.	48 (0, 165)	26 (0, 92)	94 (23, 217)	<0.001
Días libres Vent. mecánica	3.8 (0.9, 6.1)	4.8 (3.5, 7.5)	1.1 (0.0, 5.1)	<0.001
Linfocitos 24h ingreso	0.60 (0.40, 0.90)	0.60 (0.40, 0.90)	0.60 (0.40, 0.90)	0.033
Linfocitos alta UCI	0.90 (0.58, 1.30)	1.00 (0.60, 1.30)	0.80 (0.50, 1.30)	0.012
Neutrófilos alta UCI	8.6 (5.9, 13.3)	7.8 (5.9, 11.4)	10.3 (5.8, 14.9)	0.003
Recuperación linfopenia (150 cels mm3)				<0.001
Recuperados	244 (73%)	137 (83%)	107 (64%)	
No Recuperados	88 (27%)	28 (17%)	60 (36%)	

<sup>1</sup> Mediana (IQR); n (%)  
<sup>2</sup> Wilcoxon rank sum test; Pearson's Chi-squared test

## 10.2. Modelos de supervivencia

El estudio de supervivencia univariante (Logrank test) no muestra una asociación significativa de la persistencia de la **linfopenia con la mortalidad** precoz ( $p=0,07$ ), pero si con la tardía ( $p=0,04$ ) cuando tenemos en cuenta el recuento linfocitario al alta de la Unidad. (Figs.10.4 y 10.5).

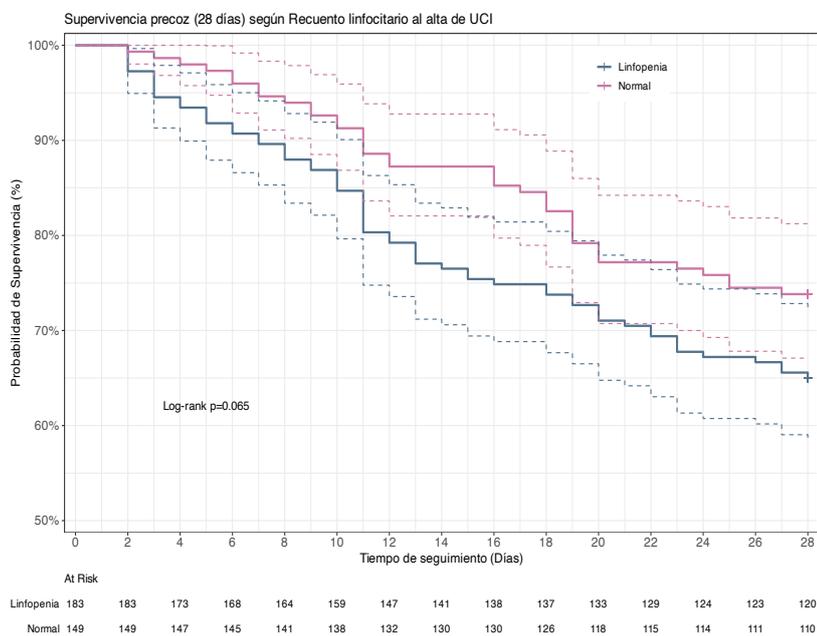


Fig. 10.144. Gráficas de Kaplan-Meier de Supervivencia precoz según la linfopenia ( $< 1000$  linfocitos  $\mu\text{L}^{-1}$ ) al alta de la UCI

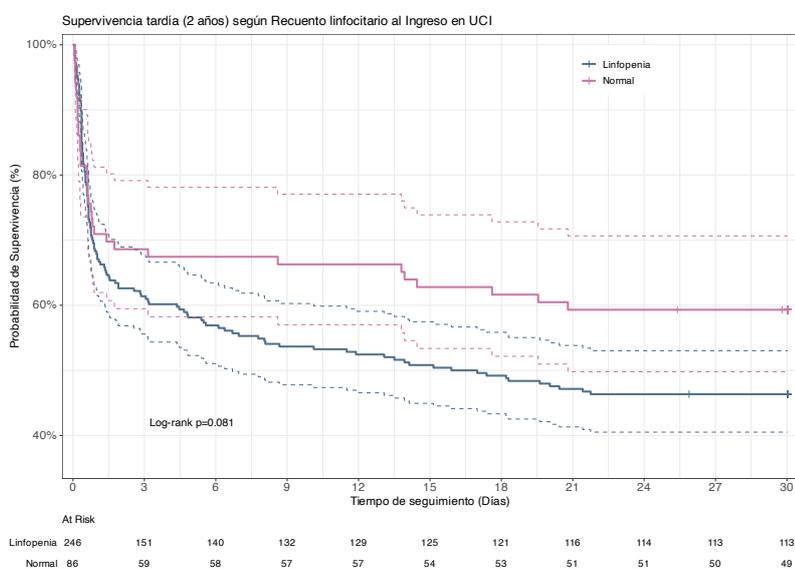
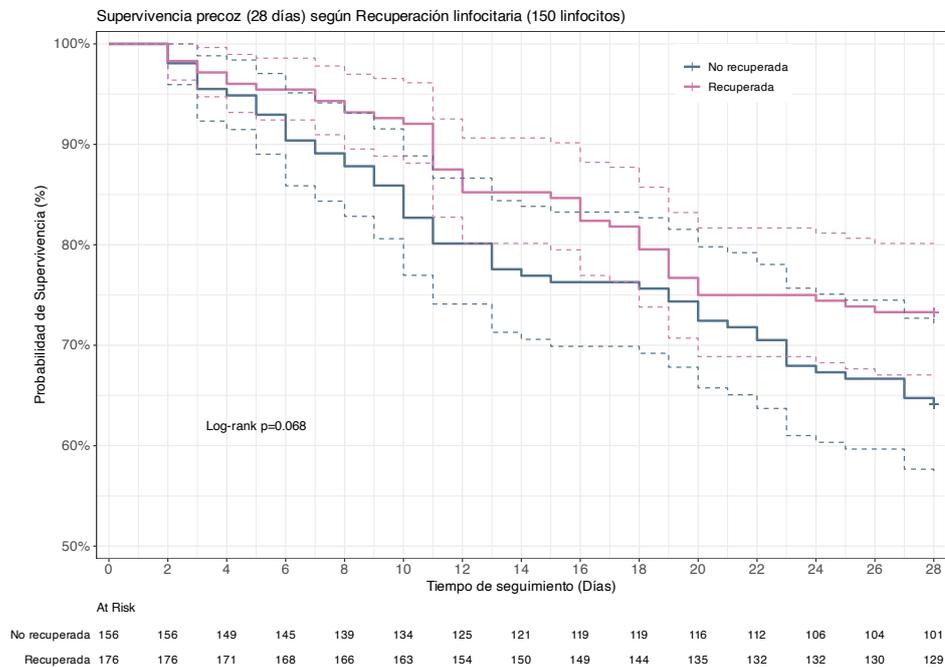
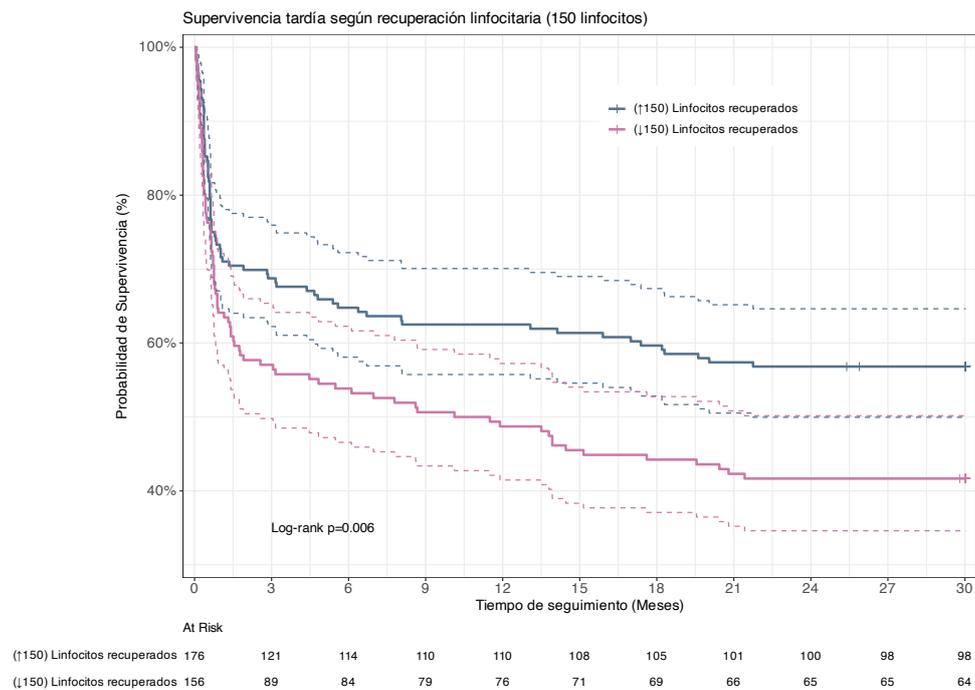


Fig. 10.145 Gráficas de Kaplan-Meier de Supervivencia tardía según la linfopenia ( $< 1000$  linfocitos  $\mu\text{L}^{-1}$ ) al alta de la UCI

El análisis univariable relacionando **mortalidad y LRec** (recuperación de 150 linfocitos  $\mu\text{L}^{-1}$ ) en todos los pacientes, estuvieran o no linfopénicos al ingreso, es significativo para la mortalidad tardía (Logrank test,  $p= 0,006$ ), no para la precoz ( $p= 0,068$ ) (Figs.10.6 y 10.7).

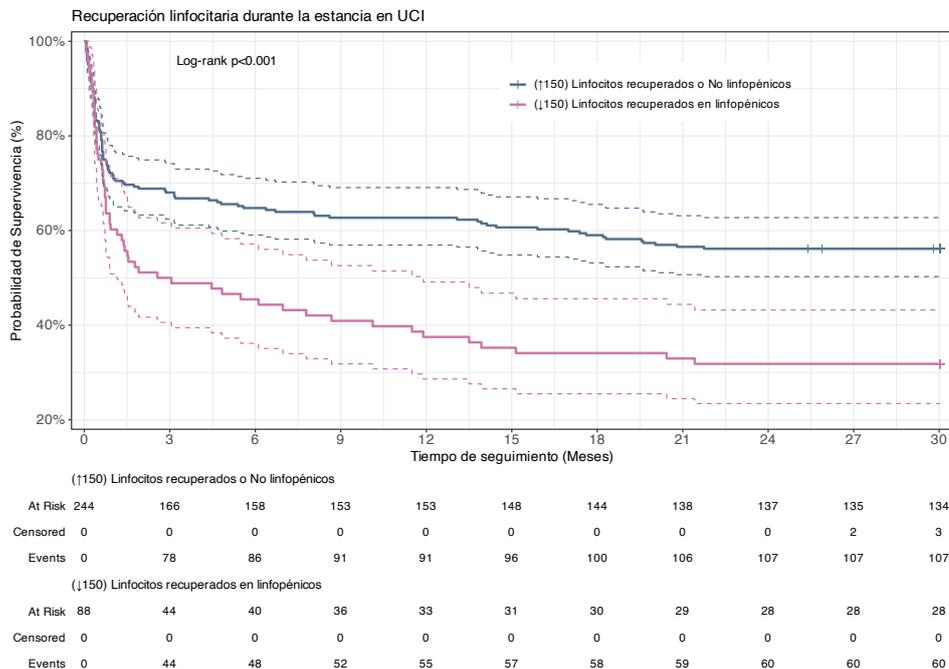


**Fig. 10.146** Gráfica de Kaplan-Meier de Supervivencia precoz según la recuperación de 150 linfocitos  $\mu\text{L}^{-1}$  en todos los pacientes



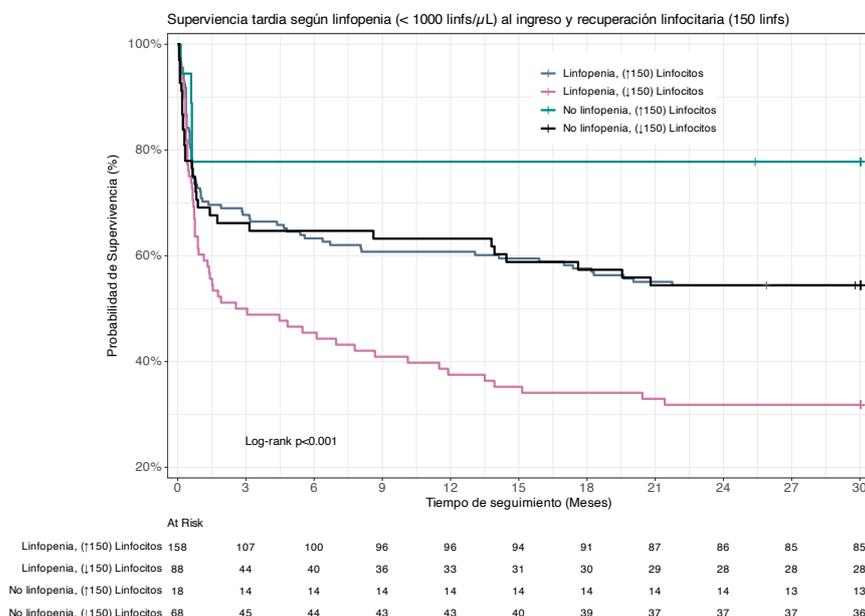
**Fig. 10.7.** Gráfica de Kaplan-Meier de Supervivencia tardía según la recuperación de 150 linfocitos  $\mu\text{L}^{-1}$  en todos los pacientes.

El análisis de la supervivencia tardía de la **falta de recuperación (LRec)** de 150 linfocitos  $\mu\text{L}^{-1}$  en pacientes linfopénicos frente a los que sí que recuperaron o no estuvieron linfopénicos es altamente significativo ( $p=7\cdot 10^{-4}$ ) (Fig.10.8).

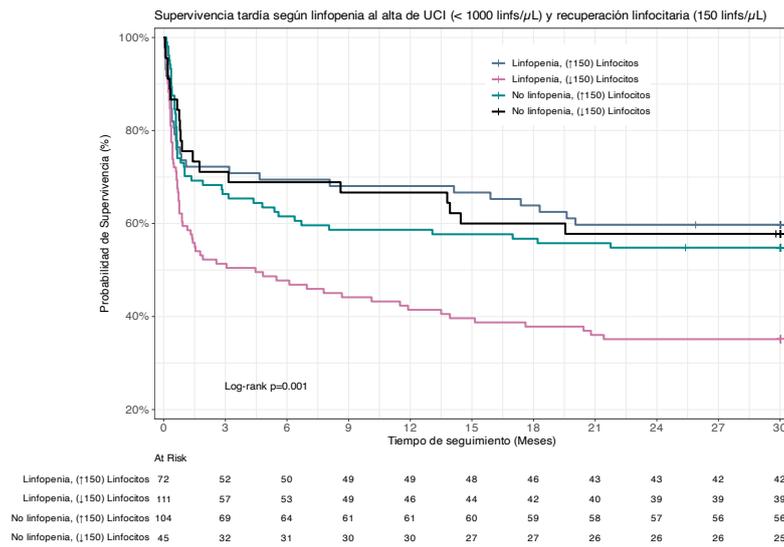


**Fig. 10.8.** Diferencias en la supervivencia a largo plazo entre los pacientes linfopénicos que no aumentaron su recuento linfocitario durante en el ingreso en UCI en 150 células y los que lo hicieron o no estuvieron linfopénicos.

El análisis bivariante de la supervivencia tardía cuando se explora la asociación entre la **linfopenia** (al ingreso o al alta) y **LRec** son también significativos (Fig.10.9 y 10.10).

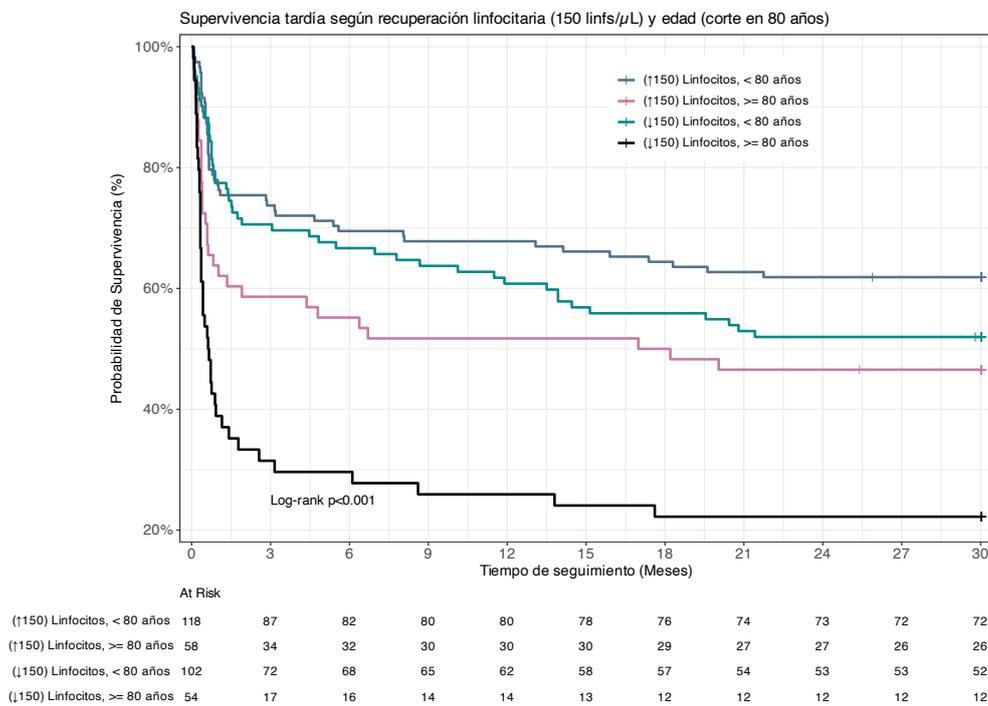


**Fig. 10.9.** Gráfica de Kaplan-Meier bivariada según la influencia de la linfopenia al ingreso en la UCI y la evolución de la recuperación de al menos 150 linfocitos  $\mu\text{L}^{-1}$  durante el ingreso.



**Fig. 10.10.** Gráfica de Kaplan-Meier bivariada según la influencia de la linfopenia al alta de la UCI y la evolución de la recuperación de al menos 150 linfocitos  $\mu$ L-1 durante el ingreso.

Igualmente sucede cuando se explora la asociación de la **linfopenia con la edad** (punto de corte de 80 años) ( $p=1 \cdot 10^{-4}$ ) (Fig. 10.11), donde se ve la peor supervivencia de los pacientes



**Fig. 10.11.** Gráfica de Kaplan-Meier bivariada según la influencia de la evolución de la recuperación de al menos 150 linfocitos  $\mu$ L<sup>-1</sup> durante el ingreso y la edad de los pacientes (con un punto de corte de 80 años que da la máxima significación en un análisis de Log-Rank).

mayores de 80 años que no recobraron al menos esa cantidad de linfocitos, sin tener en cuenta otros factores de confusión.

El análisis multivariante de supervivencia llevado a cabo mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox relaciona la mortalidad a largo plazo, de forma significativa con: la edad, escalas APACHE-II y SOFA a las 48h, los días libres de ventilación mecánica, el recuento de neutrófilos al alta y la **falta de recuperación linfocitaria** (Tabla 10. 11); ésta última con un HR (Hazard Ratio) de 1,69.

**Tabla 10.481. Modelo de Supervivencia (a 2 años) de Riesgos proporcionales de Cox.**

Característica	HR <sup>1</sup>	95% CI <sup>1</sup>	p-value
Edad	1,03	[1,02 - 1,05]	<0,001
APACHE - II	1,03	[1,0 - 1,06]	0,008
Escala SOFA 48 horas	1,11	[1,06 - 1,16]	<0,001
Días libres de Vent. Mecánica	0,88	[0,84 - 0,93]	<0,001
Neutrófilos al alta de UCI	1,04	[1,0 - 1,05]	<0,001
No Recuperación Linfocitaria	1,69	[1,22 - 2,36]	0,002
<sup>1</sup> HR = "Hazard Ratio" (razón de riesgo), CI = Intervalo de confianza			
No Recuperación Linfocitaria, pacientes con linfopenia al ingreso que no hicieron LRec (recuperación de al menos 150 linfocitos $\mu\text{L}^{-1}$ )			

## 11.Discusión

El síndrome séptico se ha instaurado como un problema de investigación en sí mismo durante las últimas décadas. Con una alta prevalencia en la población mundial<sup>127</sup> y una muy alta mortalidad<sup>32</sup>, sobre todo en el caso del shock séptico, que sigue manteniéndose a pesar de un esfuerzo enorme de la comunidad científica en entender la fisiopatología, proponer mejoras en el manejo de estos pacientes y buscar nuevas armas terapéuticas<sup>142</sup>, que la mayoría de las veces no han conseguido mostrar un beneficio claro sobre la mortalidad. Aunque la mortalidad parece haber mejorado a corto plazo, no ha sido así a largo plazo. Tendiendo en cuenta que el 85% de los casos suceden en los países con menores recursos económicos, esta situación de pacientes que aunque sobrevivan al síndrome séptico en un principio, supone una tremenda carga económica por presentar un mayor número de reingresos y unas necesidades aumentadas de apoyo posterior y de rehabilitación<sup>143</sup>.

Más aún, algunos autores incluso niegan que la mortalidad a corto plazo haya disminuido, sino que se ha modificado por factores de confusión relacionados con el sobre-diagnóstico, por ejemplo. Así un estudio islandés donde revisan los síndromes sépticos de 11 años, entre el 2006 y el 2016 habla de una incidencia de pacientes sépticos estable durante todos esos años con una mortalidad que no se ha modificado tampoco, encontrando sólo mínimos cambios en las resucitaciones iniciales de estos pacientes en los servicios de urgencias<sup>144</sup>.

Una de las mejoras más importantes desde el punto de vista de la investigación, ha sido a nuestro juicio la “simplificación” de los criterios diagnósticos<sup>53</sup> de la sepsis y el shock séptico, en un intento de aunar diagnósticos y poder ajustar a la gravedad la interpretación de factores de gravedad y mortalidad, así como la eficacia de nuevos y antiguos tratamientos. El así llamado “Tercer consenso sobre sepsis y shock séptico”.

En esta nueva definición se encuadra este trabajo, que tiene el objetivo de arrojar luz sobre la influencia del estado inmunológico de los pacientes, interrogado mediante marcadores sencillos que todo clínico tiene a pie de cama (el recuento linfocitario y su recuperación), sobre la mortalidad en el shock séptico. Muchos autores han investigado en esta misma dirección<sup>5,129-131,133,145,146</sup>. Incluso sobre su influencia en otro tipo de situaciones como el cáncer<sup>114,115,147</sup>, su tratamiento<sup>113,116,148-150</sup> o incluso el ejercicio<sup>117</sup>.

En 2018, varios autores de reconocido prestigio<sup>143</sup>, establecen prioridades de investigación en el campo del síndrome séptico, estableciendo un grupo de 26 prioridades de investigación

sobre el proceso y entre las más importantes, en el top 5 indican que la vital importancia de contestar a la pregunta de cuáles son los predictores de mortalidad a largo plazo. Así mismo postulan 4 cuestiones de ciencia básica entre las que se encuadran: Mecanismos productores de disfunción celular y sub-celular, cómo se altera el metabolismo en la sepsis, cómo altera la sepsis la interacción del huésped con el microbioma y qué mecanismos inician, perpetúan y terminan la recuperación del síndrome. Nosotros con este trabajo nos encuadramos en intentar con aportar los predictores de mortalidad a largo plazo, aunque no sin olvidar la descripción de la evolución de las diferentes poblaciones leucocitarias durante el síndrome. Otros autores en la misma línea, proponen también ahondar en el conocimiento de las terapias con células madre o en los biomarcadores del síndrome séptico para intentar caracterizar mejor la respuesta inflamatoria y aportar soluciones a la desregulación que sufre el sistema inmune<sup>151</sup>.

Nuestra hipótesis de investigación es que la linfopenia observada en el shock séptico y la falta de recuperación de linfocitos durante la estancia en cuidados intensivos, como expresión de un estado de inmunosupresión, se asocia de forma independiente con un aumento de mortalidad a largo plazo, medida a los dos años.

Esta cohorte de pacientes a lo largo de 9 años, con un seguimiento de 2 años, nos muestra la relación significativa de la edad, los índices de gravedad y de intensidad terapéutica con la mortalidad. Nuestro trabajo estudia la relación entre la linfopenia, su persistencia en el tiempo y la capacidad para recobrar nuevos linfocitos, con la mortalidad a corto y largo plazo en los pacientes con síndrome de shock séptico.

### 11.1. Linfopenia y mortalidad

En nuestra cohorte la incidencia de linfopenia (contaje de linfocitos periféricos  $<1.000$  células  $\mu\text{L}^{-1}$ ) es muy alta (74,10%), situándose el recuento medio al ingreso en 890 linfocitos  $\mu\text{L}^{-1}$ .

El recuento de leucocitos  $< 12.000$   $\mu\text{L}^{-1}$  al ingreso (podríamos hablar de incapacidad de presentar leucocitosis) se muestra como un factor muy influyente en nuestro modelo de mortalidad precoz (triplicando el riesgo de muerte), junto con la neutrofilia al alta.

Clasificados así, los pacientes con linfopenia muestran una mayor mortalidad en todos los momentos en que se mide la mortalidad, no siendo éste un dato significativo, pero mostrando una diferencia de mortalidad que va aumentando con el tiempo hasta a hacerse significativa al

año de seguimiento (a los 2 años la significación sólo llega a una  $p=0,052$ ), pero es notar que si bien la diferencia en mortalidad a los 28 días entre linfopénicos y no linfopénicos es del 31,7% al 29,1% respectivamente, al año es de 47,6% al 33,7% y a los dos años del 53,7% al 40,7% respectivamente.

La linfopenia está presente en buena parte de los síndromes sépticos y se la relaciona con el aumento de mortalidad a corto y largo plazo<sup>4</sup>, no conociéndose bien sus mecanismos de producción y ni siquiera si es un epifenómeno.

La aparición de linfopenia en el ingreso del paciente se ha asociado a un aumento de mortalidad precoz en los pacientes con trauma cerebral<sup>152</sup>, en pacientes hospitalizados por COVID-19<sup>153</sup>, o incluso ingresados por cualquier causa, presentando mayor mortalidad sobre todo los ingresos de origen infeccioso<sup>154</sup>, incluso en este sentido un metaanálisis<sup>155</sup> ha informado de aumento de mortalidad hospitalaria, precoz y también tardía en los pacientes en general con la linfopenia, donde no asocian la linfopenia a la infección pero sí a la aparición de shock séptico. En pacientes críticos un trabajo<sup>156</sup> con un gran tamaño muestral (10.619 pacientes) asocia la linfopenia persistente con aumento de mortalidad precoz, hospitalaria, y a mayor incidencia de PICS.

Pocos trabajos describen la asociación o influencia de la linfopenia en la mortalidad precoz en el shock séptico, tal vez porque el ataque infeccioso primario sea causado principalmente por agentes bacterianos; o quizás porque la influencia a corto plazo sea de un calado menor que a largo plazo, necesitando de tamaños grandes muestrales.

No obstante, algunos autores<sup>157</sup> sí que han conseguido asociar la linfopenia profunda a la mortalidad en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, tanto en los que presentaban shock séptico, donde un recuento de linfocitos  $< 675 \text{ cels } \mu\text{L}^{-1}$  se asociaba a un OR (estudio de regresión multivariable) de 2,32; como a los que no presentaban el síndrome, en los que un recuento de linfocitos  $< 501 \text{ cels } \mu\text{L}^{-1}$  se asoció a un OR de 3,76. Además, mostraban que un recuento de neutrófilos  $< 8.850 \text{ cels } \mu\text{L}^{-1}$  se asoció con un OR de 3,60 en los pacientes con shock séptico.

Incluso algunos autores han intentado definir endotipos por la evolución de la linfopenia durante su ingreso en UCI, en una población de pacientes críticos con cualquier diagnóstico, encontrando que la persistencia durante el ingreso de la linfopenia se asoció a una mayor

mortalidad a 28 días, mortalidad hospitalaria y desarrollo de PICS<sup>156</sup>. Esto se ha estudiado también en el shock séptico, valorando la persistencia de la linfopenia hasta el cuarto día de ingreso, donde los pacientes que mantenían una linfopenia moderada o grave en ese momento asociaban un aumento de la mortalidad tanto a 28 días, como hasta un año de seguimiento<sup>4</sup>.

En la misma línea se ha investigado la presencia de linfopenia en la población general sobre la incidencia aumentada de infecciones. Así en una cohorte de 98.344 individuos en Dinamarca<sup>158</sup>, se demostró asociación de la linfopenia con un riesgo aumentado de hospitalización con infección y de riesgo aumentado de mortalidad relacionada con la infección. En pacientes ya con neumonía comunitaria y linfopenia también se ha descubierto que la linfopenia se asociaba a un aumento del riesgo de ingreso en UCI y a un aumento de la mortalidad intrahospitalaria y los 30 días<sup>159</sup>.

Así pues, aunque nosotros no podemos afirmar que encontremos una asociación de la linfopenia con la mortalidad a corto plazo, si que vemos una diferencia (no significativa) de mortalidad, que está en consonancia con los hallazgos de los autores citados.

## 11.2. Linfopenia, causas y remedios

Se han postulado varias hipótesis sobre la aparición de la linfopenia en la sepsis, como la disminución de producción por parte de la médula ósea en respuesta a un estado de inmunosupresión, su captura en los lugares de infección y un aumento de muerte celular por apoptosis<sup>4,160</sup>. Se ha descrito también un ataque del timo en las infecciones<sup>130</sup> con atrofia transitoria (no en las infecciones crónicas) con depleción linfocitaria, por un decremento en la migración de precursores tímicos desde la médula ósea y linfopenia<sup>129</sup>.

Se ha encuadrado también en el contexto del síndrome del paciente crítico crónico, que ocurriría en pacientes que si no han muerto o se han recuperado de forma precoz, entran en un estado de inflamación crónica con disfunción orgánica persistente (sobre todo disfunción renal aguda y crónica), un estado catabólico y una inmunosupresión consistente en linfopenia y expresión de citoquinas que auto perpetúan este estado<sup>146</sup>.

Todo ello se traduce en la pérdida de células T CD4, CD8+ y Th17 y un aumento de las Treg (reguladoras)<sup>121</sup>, mientras que las proporciones relativas de células B y NK están menos afectadas<sup>161,162</sup> y un aumento de las T reguladoras. Sin embargo se ha demostrado que las

concentraciones bajas de inmunoglobulina IgG, IgA e IgM se han asociado a una alta mortalidad en pacientes con sepsis, lo que sugiere que las células B también están afectadas<sup>163,164</sup>.

Se están ensayando tratamientos que reviertan esta situación<sup>165</sup>, incluso disminuyendo la apoptosis linfocitaria, para disminuir la mortalidad<sup>166,167</sup>. En este sentido se han ensayado bloqueadores de caspasas, que bloquearían la apoptosis, pero sin embargo, debido a su implicación en otras funciones fisiológicas e inmunológicas, así como por la dificultad en su administración, no es una vía terapéutica que esté últimamente en consideración<sup>168</sup>. En este sentido la utilización de IL-7 humana recombinante<sup>169,170</sup> ha demostrado la capacidad de restaurar las funciones linfocitarias normales, la proliferación de linfocitos T CD4 y CD8, la producción de IFN- $\gamma$  o la inducción de linfocitos B tras su estimulación<sup>171,172</sup>. Igualmente se ha ensayado el factor de crecimiento de keratinocitos (KFG), empleado el tratamiento de la mucositis derivada de la quimioterapia, con un éxito variable<sup>173,174</sup>. Se han ensayado hormonas tiroideas, bloqueantes de esteroides sexuales (goserelin), incluso castración quirúrgica experimental que produciría elevación de linfocitos de forma transitoria, hormona de crecimiento y otras citoquinas<sup>129</sup>.

Posiblemente el estado de inmunosupresión que están expresando los pacientes con linfopenia en nuestra cohorte no consigue asociarse a un aumento de mortalidad por falta de potencia estadística. Pero puede que ya estemos ante un tipo de paciente diferente que deba considerarse de otra manera, al utilizar las herramientas terapéuticas que puedan profundizar esa inmunosupresión (como los corticoides) o utilizar agentes que la reviertan, como ciertas interleukinas (IL-7)<sup>175</sup>, lo que todavía no está sino en fase de ensayo.

Entre otras fórmulas inmunomoduladoras que ayuden a restaurar la respuesta del sujeto frente a la infección, se ha comunicado la utilización de diferentes tratamientos, como el uso de IFN- $\gamma$  (interferón gamma). Citoquina típicamente producida por los linfocitos T helper, que aumenta la capacidad de presentación de antígeno de los monocitos y que sin ensayos controlados todavía, se ha utilizado en alguna infección grave por hongos en pacientes con cáncer hematológico<sup>176</sup>.

Se ha utilizado también Factor estimulador de colonias ganulo-monocíticas (GM-CSF), factor que estimula la producción en la médula ósea de neutrófilos y monocitos. Éste se ha utilizado en pacientes sépticos con neutropenia, pero también en pacientes pediátricos sin ella<sup>177</sup>, en

adultos con legionelosis donde se vió que mejoraba la función de los monocitos y aumentaba el aclaramiento de bacterias, sin casi efectos secundarios<sup>178</sup>.

También se está ensayando con terapia inmunomoduladora con fármacos que bloquean el sistema de PD1/PD-L1 (proteína de Muerte Programada 1 / ligando de proteína de Muerte Programada 1, por sus siglas en inglés “Programed Death -1 / Programed Death – Lingand 1”), que se está utilizando ampliamente en el cáncer de varias localizaciones, aparentemente con pocos efectos secundarios. Este sistema, es parte de las llamadas moléculas inhibitorias de los puntos de control inmunes (“checkpoint inhibitors molecules”) que se sabe que se sobreexpresan en la sepsis tras la inmunosupresión y que pudieran ser tanto dianas terapéuticas como marcadores de sepsis<sup>179</sup>. En la sepsis parece que aumentan tanto las PD1 en CD4+, CD8+ y PD-L1 en monocitos y además su forma soluble sPD1 y sPD-L1. Tanto sPD1 como sPD-L1 se han correlacionado con mortalidad en la sepsis, la primera pudiera tener valor pronóstico y servir como monitorización en la sepsis y la segunda como marcador de gravedad de la infección. El bloqueo de PD-1 con anticuerpos puede restaurar la función de las células T, aumentando la actividad antiviral de las mismas, disminuyendo la carga viral en la sepsis y disminuyendo la apoptosis de linfocitos. Estos anticuerpos están revolucionando el tratamiento moderno del cáncer y pudieran hacerlo también con las infecciones crónicas y graves en un futuro<sup>180</sup>. En la sepsis se ha visto que disminuyen la disfunción inducida, aumentan el aclaramiento bacteriano, disminuyen la disfunción orgánica, restauran las respuestas inmunes protectoras y pueden mejorar la supervivencia. No obstante si se debieran utilizar fármacos anti-PD1 o anti-PD-L1, no existen actualmente ensayos clínicos que nos aclaren sus resultados de mortalidad, aunque sí que se han realizado ya uno con Nivolumab<sup>181</sup> (anticuerpo monoclonal anti-PD1) y otro con BMS936559<sup>182</sup> (anticuerpo monoclonal anti PD-L1) donde demuestran en estudios en fase I-b, su aparente seguridad.

Con el pensamiento de que la elevación del número de linfocitos, y en la desesperación de los albores de la pandemia por COVID-19, se ha comunicado incluso la utilización de interleuquina-2 recombinante humana con el fin de mejorar el recuento de linfocitos. Estos autores aseguran una elevación significativa de linfocitos, sin mejoría de parámetros inflamatorios, junto con la aparición de efectos secundarios frecuentes principalmente por la aparición de fiebre y sin comunicar datos de mortalidad<sup>183</sup>.

### 11.3.Linfopenia y fenotipo de paciente

En nuestro estudio la linfopenia no se ha asociada de forma significativa a ningún sexo en especial (salvo la grave por debajo de 750 linfocitos  $\mu\text{L}^{-1}$  que se ha asociado al sexo masculino) y tampoco a una diferencia en la edad (salvo una asociación, espuria, de la más grave de <500 linfocitos  $\mu\text{L}^{-1}$  con una menor edad). En cuanto a las comorbilidades se ha asociado a la presencia de enfermedad respiratoria crónica, pero no a la gravedad de los enfermos según su APACHE-II al ingreso y su SOFA. Tampoco encontramos ninguna diferencia en cuanto a la estancia de los pacientes en la unidad de cuidados intensivos o en el hospital.

Aparte de la asociación clásica de linfopenia con neoplasias hematológicas o la administración de quimioterápicos, o la infección por VIH u otras inmunodeficiencias, algunos autores observan una mayor incidencia de la linfopenia en pacientes mayores de 80 años y de sexo masculino<sup>4</sup>, otros han asociado un mayor riesgo de infección a los pacientes con linfopenia con edades mayores de 60 años y fumadores<sup>158</sup>, incluso otros han asociado la aparición de linfopenia en pacientes con lesión cerebral traumática con la gravedad de la lesión, y una colección de comorbilidades: uso de tabaco, fallo cardíaco, hipertensión o enfermedad renal crónica<sup>152</sup>.

En nuestra cohorte de pacientes con shock séptico, en cuanto a las comorbilidades y la mortalidad hemos apreciado una relación entre la mortalidad a corto plazo con la hipertensión y la insuficiencia cardíaca crónica; con la mortalidad a largo plazo con: hipertensión, insuficiencia cardíaca crónica y enfermedad renal crónica. Pero no hemos encontrado diferencias entre pacientes con tumores de órgano sólido o hematológicos u otras comorbilidades.

Sin embargo, otros autores sí que encuentran diferencias significativas en la mortalidad a largo plazo entre los pacientes sépticos con cáncer<sup>184</sup>. Se ha especulado con la posibilidad de que el estado postséptico en el que se encuentra aumentada la expresión de linfocitos Treg (reguladores), que pudieran obstaculizar la inmuno-vigilancia de las neoplasias, aumentara la aparición de éstas por la habilidad de los linfocitos Treg en disminuir la respuesta antitumoral de los linfocitos T CD8<sup>+</sup><sup>185</sup>.

Por otro lado, parece probable que el estado de inmunosupresión en el que parecen quedar algunos pacientes tras la sepsis tenga un efecto, como ya se ha comentado, en el aumento de la incidencia de infecciones posteriores. Así podemos revisar un trabajo en el que con un enfoque

de casos y controles (pacientes sépticos / no sépticos) se evalúan las causas de muerte tardía de los pacientes que son dados de alta de la UCI, viéndose que las causas más frecuentes de mortalidad entre los no sépticos serían las enfermedades cardíacas y el cáncer, pero no así entre los sépticos que morirían con más frecuencia de enfermedades infecciosas posteriores<sup>186</sup>.

Nosotros no hemos tenido en cuenta, por la dificultad de su obtención, los datos antropométricos de los pacientes con sepsis. Es interesante resaltar que la obesidad ha llamado la atención últimamente de algunos autores, que incluso han hablado de la “paradoja” de la menor mortalidad relacionada con la sepsis en enfermos obesos. En una revisión sistemática de este tema los autores encuentran tres estudios con una disminución de la mortalidad en pacientes obesos y con un efecto protector que se mantendría hasta 1 año después<sup>187</sup>.

Sin embargo, otros autores en la búsqueda de cuáles serían los riesgos asociados a la sepsis que aumentan la mortalidad a largo plazo, dirigieron una revisión sistemática para este nexo de unión. Revisaron 43 estudios en los que ofrecía la mortalidad post-sepsis (16,1% de mortalidad), pero en los que la gran heterogeneidad no permitió asumir relaciones causales. Los riesgos encontrados con mayor frecuencia fueron la edad avanzada, el sexo masculino y las comorbilidades. Así recomiendan que son necesarios estudios con controles para evaluar que riesgos son los que se asocian a la aumento de mortalidad tras la sepsis y qué riesgos pudieran ser modificables para diseñar ensayos intervencionistas<sup>188</sup>, aunque piensan que sí que es posible encontrar estos riesgos en el momento del ingreso del paciente para identificar al menos a los pacientes con mayor riesgo de muerte<sup>189</sup>.

#### 11.4.Mortalidad y su relación con la gravedad, la infección y la intensidad terapéutica.

En nuestro estudio, tanto la mortalidad a corto como a largo plazo se relaciona con la gravedad del paciente al ingreso, y aunque muchas de las relaciones univariadas no están presentes en el estudio multivariable posterior, persiste la relación de la mortalidad a corto plazo con la escala SOFA a las 48 horas con un OR de 2,21 y a largo plazo con el APACHE-II al ingreso con un OR 1,83 (por punto de las escalas).

Muchos trabajos hablan de la relación de la mortalidad precoz con las escalas de gravedad al ingreso, e incluso algunos con la mortalidad a largo plazo. Por ser más precisos, algunos autores hablan de la incidencia de mayor mortalidad precoz en pacientes con fallo cardíaco derecho en

el transcurso del shock séptico, con una incidencia de la mitad de los pacientes y un aumento de la mortalidad precoz con un OR de 3,4<sup>190</sup>. Nosotros no hemos explorado esta posibilidad.

En cuanto al perfil infeccioso, nuestros enfermos a priori exhiben un aumento tanto de la mortalidad precoz como tardía cuando el foco infeccioso era respiratorio, pero esto no se mantiene en los modelos multivariados y en el estudio de supervivencia. No encontramos tampoco diferencias en la influencia del tipo de microorganismo que causa la sepsis, ni en la frecuencia de cultivo positivo.

Y aunque la literatura que compara la mortalidad en shock séptico estratificada por los lugares de infección es escasa, algunos autores han hecho este esfuerzo comparando diferentes lugares del origen de la infección. Encontraron que el shock séptico era más frecuente en los orígenes abdominal y genito-urinario y que la mortalidad era menor en las peritonitis y las infecciones del tracto urinario que en las neumonías en su modelo de regresión logística, al igual que las infecciones del sistema nervioso central exhibían mayor mortalidad hospitalaria. Pero al controlar todos los factores de confusión en un modelo de estimación generalizado, desaparecieron estas diferencias por la gran heterogeneidad de la muestra<sup>191</sup>.

Y siendo algo más precisos, algunos autores asocian el aumento de mortalidad que puede deberse al foco pulmonar a la aparición de lesión pulmonar aguda, más frecuente cuando el foco es pulmonar que en las peritonitis, conllevando un aumento de la mortalidad precoz, diferencia en la mortalidad que no se mantiene cuando no se produce esa lesión pulmonar aguda<sup>192</sup>.

En cuanto a la intensidad terapéutica (dosis de noradrenalina, duración de la ventilación mecánica y utilización y duración de las terapias de reemplazo renal) que se relacionan a priori con la mortalidad precoz y tardía, en el modelo multivariable de mortalidad precoz se mantiene la relación del tratamiento renal sustitutivo y la disminución de la probabilidad de muerte con el ahorro de días de ventilación mecánica, mientras en el modelo de mortalidad tardía ya sólo los días libres de ventilación mecánica exhiben ese efecto protector.

Aunque es muy difícil demostrar que, por ejemplo, las dosis de noradrenalina o la duración de este tratamiento tengan una influencia en la mortalidad más allá de la caracterización de un paciente con mayor gravedad, sí que hay que apuntar que la comunidad científica está buscando

formas para disminuir las dosis de los vasopresores en los pacientes con shock séptico en un intento de disminuir la mortalidad<sup>143</sup>.

Otros autores también han encontrado efectos parecidos en la relación de la mortalidad precoz con el uso de dexmedetomidina como sedante al acortar según ellos los días de ventilación mecánica<sup>193</sup>.

Muchas son las posibilidades terapéuticas que se pueden constituir como oportunidades de estudio en la influencia del shock séptico o que se pueden establecer como factores de confusión a controlar. Y muchas de estas posibilidades no se han controlado en este estudio evidentemente.

Así por ejemplo, se ha estudiado la incidencia del delirio asociado a la sepsis que se asocia a menos días libres de ventilación mecánica y mayor estancia hospitalaria, pero no a mayor mortalidad a corto plazo<sup>194</sup>.

Incluso se ha explorado la posibilidad de efectos deletéreos de la sedación con propofol versus agentes halogenados en un experimento con ratas, en un modelo de sepsis abdominal, en el que la mortalidad es claramente mayor con el propofol y se evidencia una clara diferencia en los mediadores inflamatorios que se encuentran atenuados en los sujetos en los que se utilizaron los halogenados<sup>195</sup>.

### 11.5. Linfopenia, su persistencia y la mortalidad a largo plazo.

En nuestro trabajo hemos estudiado a los pacientes con linfopenia que seguían linfopénicos al final de su estancia en UCI (o en el momento de su fallecimiento), lo que se ha llamado clásicamente linfopenia persistente y también hemos explorado la capacidad de recuperación de un número determinado de linfocitos, que hemos estimado mediante la estimación de puntos de corte por curvas de supervivencia, en 150 linfocitos, lo que hemos dado en llamar LRec (recuperación de linfocitos), como una expresión de que el sistema inmune, todavía puede tener capacidad para expresar una respuesta ante la infección, pensando en que tal vez no sea un número concreto de linfocitos basales los que nos cuenten con exactitud el estado de inmunosupresión de los enfermos, sino más bien su capacidad de generación de nuevas células. En este sentido, observar, que los pacientes con inmunosenescencia puede expresar recuentos celulares normales con una expresión oligoclonal que no tendrían una respuesta muy

satisfactoria a la lucha contra nuevas agresiones infecciosas y que además podrían mantener su número por su resistencia a la muerte por apoptosis.

En nuestra cohorte la frecuencia de falta de recuperación de al menos 150 linfocitos  $\mu\text{L}^{-1}$  (LRec) es alta (46,99%). La neutrofilia y la no-LRec se muestra como un factor muy influyente en nuestro modelo de regresión logística de mortalidad tardía donde son factores que aumentan de la probabilidad de muerte la edad y el APACHE-II; es un factor protector los días libres de ventilación mecánica; y como factores relacionados con los recuentos leucocitarios: el recuento de linfocitos a las 24 horas como protector y al alta como factor de riesgo, junto con el recuento de neutrófilos, pero sobre todo con la falta de recuperación linfocitaria, que aumenta las probabilidades con un OR de 3,98 (un 398%).

El estudio de supervivencia corrobora la influencia a lo largo de todo el periodo de seguimiento de la falta de LRec sobre la mortalidad a largo plazo. Más aún, se aprecia que el efecto de la LRec supera al de la linfopenia e incluso neutraliza su influencia, observándose una mortalidad similar en los linfopénicos que recuperaron linfocitos como en los no linfopénicos, incluso aunque estos últimos no lo hicieran. Observamos la misma trayectoria en relación con la edad por encima de los 80 años y la LRec, donde vemos una mortalidad muy cercana en los más mayores que recuperaron linfocitos y los más jóvenes que no lo hicieron. Así pues, entendiendo que tanto la edad menos avanzada como el estado inmunológico previo sano influye en la supervivencia, a largo plazo se observa que los sujetos que son capaces de recuperar sus linfocitos se comportan como los más jóvenes o con peor inmunidad a priori.

Utilizando un método estadístico de gran potencia como es el de riesgos proporcionales de Cox para el estudio de la supervivencia a largo plazo, hemos comprobado la asociación de la edad, la gravedad inicial (medida por el APACHE-II en las primeras 24 horas del ingreso y el SOFA a las 48 horas) y el recuento de neutrófilos al alta como factores aumentadores de la probabilidad de mortalidad, con un aumento de la misma en: 3% por año de edad, 3% por punto de APACHE-II, 11% por punto de SOFA-48 horas y 4% por  $1 \cdot 10^3 \mu\text{L}^{-1}$  de neutrófilos al alta. Un efecto protector de los días libres de ventilación mecánica en un 18% por día ahorrado. Pero hasta 69% más de mortalidad en los que no consiguieron LRec.

Nuestros hallazgos describen dos fenotipos de pacientes definidos por su capacidad para establecer o no una respuesta inmunológica adaptativa apropiada tras una infección grave. Este

supuesto, ya descrito por otros autores<sup>160,196</sup>, no sabemos si se debe a un fallo inmunológico intrínseco al paciente, como la inmunosenescencia o por la propia patofisiología del síndrome séptico donde la respuesta inmune innata podría alterar la adaptativa<sup>197</sup>.

Se ha atribuido a la mejora en los sistemas precoces de tratamiento del síndrome séptico la mejoría de la mortalidad precoz en las últimas décadas. La mortalidad, en cambio, no ha disminuido a largo plazo<sup>198,144</sup>. Se especula si esto puede ser debido a una mayor supervivencia de pacientes de mayor edad y más frágiles en las UCIs<sup>10</sup>, que condicionan que este tipo de pacientes sigan después muriendo por sus comorbilidades pasadas y adquiridas, e incluso al establecimiento de un síndrome de malnutrición relacionada con la inmunidad<sup>199,139</sup>, que incluso ha exhibido resultados muy similares de mortalidad a los nuestros al investigar la influencia de la sarcopenia a corto y largo plazo<sup>200</sup>.

La inmunosenescencia afecta tanto a la inmunidad innata como a la adaptativa, y esto se refleja en afectaciones específicas de las células T, como una relación inversa CD4/CD8, la pérdida de células T naif, aumento del número de células T diferenciadas terminalmente y la reducción de la función de las células NK. Sin embargo, los valores sanguíneos de leucocitos, linfocitos y las subpoblaciones linfocitarias de células T y B se han descrito como normales en estudios observacionales<sup>40</sup>. Influye también de forma remota en la aparición de senescencia en otras células, estableciéndose como parte del “inflammaging” o inflamación crónica asociada a la edad. Se piensa que los tratamientos que puedan contrarrestar la senescencia podrán aportar valor también en situaciones como la sepsis<sup>96</sup>. Incluso se encuentra mayor mortalidad asociada a la edad por razón de inmunosenescencia tras la sepsis en pacientes politraumatizados y críticos quirúrgicos<sup>8</sup>.

Nosotros, observamos una diferencia en la mortalidad tardía relacionada con la recuperación precoz de esta respuesta inmune adaptativa, e incluso el estudio de supervivencia por métodos proporcionales, nos indica que esta relación se mantiene en el tiempo, ajustando por edad y gravedad de los pacientes, como factor independiente de mortalidad.

De un modo similar, en un estudio comunitario prospectivo de 98.334 personas realizado en Dinamarca, se observó que la linfopenia, tras ajustar por edad y sexo, se asoció con un mayor riesgo de desarrollar cualquier infección (Hazard ratio HR = 1,4), muerte derivada de la infección (HR= 1,7) y el desarrollo de sepsis (HR = 1,51). Asimismo, el 27% de las personas linfopénicas en

el momento del reclutamiento también lo eran a los 10 años, lo que indica la posible acción a largo plazo de este factor de riesgo<sup>158</sup>.

En un estudio de 105 pacientes ingresados en la UCI (52/105 con sepsis), los pacientes que sobrevivieron presentaban recuentos basales de leucocitos, linfocitos y células T normales, sin embargo, aquellos pacientes que presentaron un recuento de células T inferior a  $360 \text{ céls } \mu\text{L}^{-1}$  al ingreso presentaron una mortalidad significativamente mayor a los 100 días (60% de mortalidad)<sup>162</sup>.

La recuperación de linfocitos se viene estudiando sobre todo desde el campo de la hematología y la oncología. Así, por ejemplo, el co-trasplante de MSCs (células estromales mesenquimales) en trasplantes autólogos de médula ósea se ha utilizado para mejorar la reconstitución inmunológica. Estas células, con características de células madres pluripotenciales, desempeñan un potente efecto inmunoregulador e inmunosupresor. Es este tipo de co-trasplante se ha visto que ayudan a la recuperación de la población linfocitaria de memoria y también la naif<sup>201</sup>.

Del mismo modo se ha constatado que la recuperación precoz (15 días) de al menos  $500 \text{ linfocitos } \mu\text{L}^{-1}$  tras el trasplante de células madre autólogo periférico en sujetos de 50 años, se asocia fuertemente a una mejor supervivencia a largo plazo<sup>202</sup>. Y otro autor obtiene buenos resultados de supervivencia a largo plazo, también, cuando tras el trasplante de sangre de cordón umbilical se consiguen recuperaciones de linfocitos de al menos  $200 \text{ cels } \mu\text{L}^{-1}$  de forma precoz<sup>203</sup>.

En el área de la oncología, un estudio nos muestra como la falta de la recuperación de al menos el 60% del recuento basal de linfocitos tras el tratamiento con quimio-radioterapia del cáncer escamoso de esófago se asoció con un aumento de mortalidad a largo plazo<sup>204</sup>.

No está claro si el tratamiento con corticoides en las etapas tempranas del shock séptico, muy utilizado en todo el mundo tendrá alguna influencia en la inmunodepresión de estos pacientes. En la inmunodeficiencia adquirida por infección con VIH, un autor<sup>205</sup> estudió su adicción al tratamiento antiretroviral de pacientes que debutaban con una neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y recuentos linfocitarios de  $\text{CD4+} < 200 \text{ cels } \mu\text{L}^{-1}$ , constatando la falta de influencia del tratamiento corticoideo en la recuperación linfocitaria.

Incluso sin tener en cuenta nada más que la epidemiología a largo plazo de los pacientes con sepsis hospitalaria, se evidencia que su mortalidad a largo plazo está elevada. Se puede revisar un trabajo de cohortes con controles consistente en el análisis de la mortalidad a largo plazo de pacientes sépticos hospitalizados, comparados con la de pacientes no hospitalizados y con pacientes hospitalizados pero no sépticos en el que la mortalidad de los sépticos en el largo plazo fue un 22,1% más elevada que la de los no hospitalizados y un 10,4% mayor que la de los hospitalizados no sépticos, con un mantenimiento de estas diferencias en la mortalidad durante al menos 2 años<sup>206</sup>.

Un estudio anterior en pacientes sépticos con un seguimiento posterior durante 8 años nos muestra un aumento de probabilidad de morir por causas no sépticas de hasta un 26% el primer año. El riesgo sería más alto cuanto más grave hubiera sido el episodio séptico inicial durante el primer año. Tanto así que la predicción de esperanza de vida entre los supervivientes a los 30 días del proceso séptico descendió de 8 a 4 años<sup>207</sup>.

Con este trabajo hemos querido aportar conocimiento en la línea de las prioridades de investigación marcadas por la comunidad científica, siendo la búsqueda de los predictores de morbilidad y mortalidad en la sepsis a largo plazo una de las mayores prioridades<sup>143</sup>.

De esta comprensión se podrían derivar varias preguntas:

1. ¿Es necesario vigilar a los pacientes tras el síndrome séptico para el diagnóstico de esta posible inmunodeficiencia?
2. ¿Existirían opciones terapéuticas durante el proceso de tratamiento agudo de la sepsis que evitaran esta linfopenia persistente?
3. ¿Existen opciones terapéuticas tras la sepsis que consigan mejorar esta mortalidad tardía?

#### 11.6.Limitaciones del estudio.

El carácter retrospectivo y observacional de la cohorte no permite hacer predicciones ni generalizaciones sobre los datos encontrados. En cuanto al sesgo de selección, se han recopilado todos los pacientes de forma consecutiva que pudieran tener el diagnóstico de inclusión. Para evitar el sesgo de información, la mayor parte de los datos numéricos se han

recabado de forma automática desde las bases de datos hospitalarias. Los pacientes con datos contradictorios se han revisado por un segundo investigador. Para evitar el sesgo de confusión, se han recopilado todas las variables demográficas, de comorbilidad y del tipo de infección que pueden influir en la aparición del síndrome séptico, analizándolas de forma multivariable. Para evitar el sesgo de tiempo, se han hecho controles de incidencia de las distintas variables a lo largo del tiempo de estudio, que no han sido significativamente diferentes y se han utilizado técnicas de análisis de supervivencia para la corroboración de los resultados. No ha existido pérdida de datos o de seguimiento de ningún paciente durante el estudio, por lo que consideramos controlado el estudio frente al sesgo de participación.

### 11.7.Relevancia clínica.

Los resultados avalan la relación entre la falta de LRec durante el proceso de ingreso en UCI y la mortalidad a largo plazo, hasta dos años después. Es por ello fundamental que este tipo de pacientes se valoren tras sobrevivir a su shock séptico de forma continuada, para optimizar su estado nutricional, inmunológico e intentar corregir posibles disfunciones funcionales y atajar infecciones intercurrentes. Lo que vendríamos a llamar monitorización inmunológica.

Dado que una de las causas posibles de la linfopenia precoz es la utilización de corticoides en este síndrome, propondríamos la valoración de forma prospectiva de su uso en relación con la inmunidad, estado nutricional y mortalidad tanto a corto como a largo plazo. Y, cuando son utilizados, intentar establecer el mejor momento de su utilización y duración de tratamiento.

## 12.CONCLUSIONES

- La linfopenia en el momento del ingreso no se asoció a la mortalidad a dos años en nuestra cohorte de pacientes con shock séptico. Si se asoció el recuento de linfocitos a las 24 horas del ingreso y al alta.
- La linfopenia en el momento del ingreso no se asoció a la mortalidad a corto plazo en nuestra cohorte de pacientes con shock séptico.
- Nuestros pacientes con shock séptico exhibieron una incidencia de linfopenia del 74,10%.
- Con respecto a las comorbilidades de nuestros pacientes, sólo el antecedente de enfermedad respiratoria crónica fue más frecuente en los enfermos con linfopenia. Ni la estancia en la UCI ni la hospitalaria difirieron por causa de la linfopenia.
- Con respecto a la gravedad de nuestros pacientes, no se pudo establecer ninguna asociación de ésta con la presencia de la linfopenia.
- Con respecto a la intensidad terapéutica en la UCI; no se pudo establecer ninguna asociación ni con la administración de las dosis máximas de noradrenalina y su duración; ni con la aplicación de ventilación mecánica o con las horas de su duración o los días libres de ventilación mecánica; ni con el uso de técnicas de reemplazo renal o su duración con la presencia de la linfopenia.
- Con respecto al sitio de infección no se ha podido establecer ninguna relación con la presencia de la linfopenia. En cuanto a la microbiología se ha relacionado el aislamiento de bacterias gram negativas en mayor frecuencia en los pacientes con linfopenia y también la aparición más frecuente de hongos en los aislamientos en los que presentaban una linfopenia más profunda, menor de 750 o 500 linfocitos  $\mu\text{L}^{-1}$ .
- La falta capacidad de recuperación de linfocitos durante el ingreso en la UCI se ha asociado con un aumento de la mortalidad a largo plazo, con un OR de 3,98. En el estudio de supervivencia también se asocia también con la mortalidad a largo plazo (HR de 1,69).

## 13.REFERENCIAS

1. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. 2020;395(10219):200-211. doi:10.1016/S0140-6736(19)32989-7
2. Bauer M, Gerlach H, Vogelmann T, Preissing F, Stiefel J, Adam D. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019—results from a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020;24(1). doi:10.1186/s13054-020-02950-2
3. Rubio I, Osuchowski MF, Shankar-Hari M, et al. Current gaps in sepsis immunology: new opportunities for translational research. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(12):e422-e436. doi:10.1016/S1473-3099(19)30567-5
4. Finfer S, Venkatesh B, Hotchkiss RS, Sasson SC. Lymphopenia in sepsis—an acquired immunodeficiency? *Immunol Cell Biol*. 2023;101(6):535-544. doi:10.1111/imcb.12611
5. Drewry AM, Samra N, Skrupky LP, Fuller BM, Compton SM, Hotchkiss RS. Persistent lymphopenia after diagnosis of sepsis predicts mortality. *Shock Augusta Ga*. 2014;42(5):383-391. doi:10.1097/SHK.0000000000000234
6. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*. 1992;101(6):1644-1655. doi:10.1378/chest.101.6.1644
7. Castelino DJ, McNair P, Kay TWH. Lymphocytopenia in a hospital population - what does it signify? *Aust N Z J Med*. 1997;27(2):170-174. doi:10.1111/j.1445-5994.1997.tb00934.x
8. Brakenridge SC, Efron PA, Stortz JA, et al. The impact of age on the innate immune response and outcomes after severe sepsis/septic shock in trauma and surgical intensive care unit patients. In: *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. Vol 85. Lippincott Williams and Wilkins; 2018:247-255. doi:10.1097/TA.0000000000001921
9. Bermejo-martín JF, Tamayo E, Ruiz G, et al. Circulating neutrophil counts and mortality in septic shock. Published online 2014:1-4.
10. Delano MJ, Ward PA. The immune system's role in sepsis progression, resolution, and long-term outcome. *Immunol Rev*. 2016;274(1):330-353. doi:10.1111/imr.12499
11. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <<https://www.R-project.org/>>. Published online 2023.

12. Güemez-Sandoval E. El papiro Ebers y la oftalmología. *Rev Mex Oftalmol.* 2009;83(2):123-125.
13. Majno G. The Ancient Riddle of Formula (Sepsis). *J Infect Dis.* 1991;163(5):937-945. doi:10.1093/infdis/163.5.937
14. Baron RM, Baron MJ, Perrella MA. Pathobiology of Sepsis: Are We Still Asking the Same Questions? *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2006;34(2):129-134. doi:10.1165/rcmb.F308
15. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and Septic Shock: A History. *Crit Care Clin.* 2009;25(1):83-101. doi:10.1016/j.ccc.2008.12.003
16. Geroulanos S, Douka ET. Historical perspective of the word “sepsis.” *Intensive Care Med.* 2006;32(12):2077-2077. doi:10.1007/s00134-006-0392-2
17. Rosengart MR. Critical Care Medicine: Landmarks and Legends. *Surg Clin North Am.* 2006;86(6):1305-1321. doi:10.1016/j.suc.2006.09.004
18. Miranda C M, Navarrete T L. [Semmelweis and his outstanding contribution to medicine: washing hands saves lives]. *Rev Chil Infectologia Organo Of Soc Chil Infectologia.* 2008;25(1):54-57.
19. Semmelweis K. [Ignaz Philipp Semmelweis -- remembrance and assessment of his achievement by the discovery of the causes of puerperal fever, in Austria in the 20th and 21st centuries]. *Orvostorteneti Kozlomenyek.* 2015;61(1-4):19-27.
20. Nau JY. [Louis Pasteur, science and the return of “belief”]. *Rev Med Suisse.* 2015;11(484):1626-1627.
21. Jessney B. Joseph Lister (1827-1912): a pioneer of antiseptic surgery remembered a century after his death. *J Med Biogr.* 2012;20(3):107-110. doi:10.1258/jmb.2011.011074
22. Beutler B, Rietschel ET. Innate immune sensing and its roots: the story of endotoxin. *Nat Rev Immunol.* 2003;3(2):169-176. doi:10.1038/nri1004
23. Vincent JL, Abraham E. The last 100 years of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(3):256-263. doi:10.1164/rccm.200510-1604OE
24. van Vught LA, Wiewel MA, Hoogendijk AJ, et al. The Host Response in Patients with Sepsis Developing Intensive Care Unit-acquired Secondary Infections. *Am J Respir Crit Care*

*Med.* 2017;196(4):458-470. doi:10.1164/rccm.201606-1225OC

25. Bryan CS. The influence of Sir Andrew Clark (1826-93) on William Osler (1849-1919). *J Med Biogr.* 2005;13(4):195-200. doi:10.1177/096777200501300404

26. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet Lond Engl.* 1967;2(7511):319-323. doi:10.1016/s0140-6736(67)90168-7

27. Rabuel C, Mebazaa A. Septic shock: a heart story since the 1960s. *Intensive Care Med.* 2006;32(6):799-807. doi:10.1007/s00134-006-0142-5

28. Baue AE. Multiple, progressive, or sequential systems failure. A syndrome of the 1970s. *Arch Surg Chic Ill 1960.* 1975;110(7):779-781. doi:10.1001/archsurg.1975.01360130011001

29. Goris RJ, te Boekhorst TP, Nuytinck JK, Gimbrère JS. Multiple-organ failure. Generalized autodestructive inflammation? *Arch Surg Chic Ill 1960.* 1985;120(10):1109-1115. doi:10.1001/archsurg.1985.01390340007001

30. Bone RC. The sepsis syndrome. Definition and general approach to management. *Clin Chest Med.* 1996;17(2):175-181. doi:10.1016/s0272-5231(05)70307-5

31. Shankar-Hari M, Rubenfeld GD. Understanding Long-Term Outcomes Following Sepsis: Implications and Challenges. *Curr Infect Dis Rep.* 2016;18(11):37. doi:10.1007/s11908-016-0544-7

32. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(3):259-272. doi:10.1164/rccm.201504-0781OC

33. Becker JU, Theodosis C, Jacob ST, Wira CR, Groce NE. Surviving sepsis in low-income and middle-income countries: new directions for care and research. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(9):577-582. doi:10.1016/S1473-3099(09)70135-5

34. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003;348(16):1546-1554. doi:10.1056/NEJMoa022139

35. 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;29(7):1303-1310. doi:10.1097/00003246-

200107000-00002

36.Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006;34(2):344-353. doi:10.1097/01.ccm.0000194725.48928.3a

37.Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med.* 2007;35(5):1244-1250. doi:10.1097/01.CCM.0000261890.41311.E9

38.Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primer.* 2016;2(1):16045. doi:10.1038/nrdp.2016.45

39.Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med.* 2007;35(5):1284-1289. doi:10.1097/01.CCM.0000260960.94300.DE

40.Martín S, Pérez A, Aldecoa C. Sepsis and Immunosenescence in the Elderly Patient: A Review. *Front Med.* 2017;4:20. doi:10.3389/fmed.2017.00020

41.Rusinova K, Guidet B. Are you sure it's about "age"? *Intensive Care Med.* 2014;40(1):114-116. doi:10.1007/s00134-013-3147-x

42.Liu V, Escobar GJ, Greene JD, et al. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. *JAMA.* 2014;312(1):90-92. doi:10.1001/jama.2014.5804

43.Whittaker SA, Mikkelsen ME, Gaieski DF, Koshy S, Kean C, Fuchs BD. Severe sepsis cohorts derived from claims-based strategies appear to be biased toward a more severely ill patient population. *Crit Care Med.* 2013;41(4):945-953. doi:10.1097/CCM.0b013e31827466f1

44.Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. *Crit Care Med.* 1989;17(5):389-393.

45.Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest.* 1992;101(6):1481-1483. doi:10.1378/chest.101.6.1481

46.Larsen R. [Sepsis, SIRS, MODS--new findings, unanswered questions]. *Anaesthetist.* 1996;45(4):311.

47.Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32(3):858-873. doi:10.1097/01.CCM.0000117317.18092.E4

48.Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013;39(2):165-228. doi:10.1007/s00134-012-2769-8

49.Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA.* 2001;286(14):1754-1758. doi:10.1001/jama.286.14.1754

50.Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-710. doi:10.1007/BF01709751

51.Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, 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.* 1998;26(11):1793-1800. doi:10.1097/00003246-199811000-00016

52.Antonelli M, Moreno R, Vincent JL, et al. Application of SOFA score to trauma patients. Sequential Organ Failure Assessment. *Intensive Care Med.* 1999;25(4):389-394. doi:10.1007/s001340050863

53.Singer M, Deutschman CS, Seymour C, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - J Am Med Assoc.* 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/JAMA.2016.0287

54.Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, 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(8):775-787. doi:10.1001/jama.2016.0289

55.Giamarellos-Bourboulis EJ, Tsaganos T, Tsangaris I, et al. Validation of the new Sepsis-3 definitions: proposal for improvement in early risk identification. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;23(2):104-109. doi:10.1016/j.cmi.2016.11.003

56.Carneiro AH, Póvoa P, Gomes JA. Dear Sepsis-3, we are sorry to say that we don't like you. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2017;29(1):4-8. doi:10.5935/0103-507X.20170002

- 57.Simpson SQ. New Sepsis Criteria: A Change We Should Not Make. *Chest*. 2016;149(5):1117-1118. doi:10.1016/j.chest.2016.02.653
- 58.Bermejo-Martin JF, Andaluz-Ojeda D, Almansa R, et al. Defining immunological dysfunction in sepsis: A requisite tool for precision medicine. *J Infect*. 2016;72(5):525-536. doi:10.1016/j.jinf.2016.01.010
- 59.Bermejo-Martin JF, Martín-Fernandez M, Almansa R. Pre-sepsis: A necessary concept to complete the SEPSIS-3 picture? *J Crit Care*. 2018;44:148. doi:10.1016/j.jcrc.2017.10.041
- 60.Henning DJ, Puskarich MA, Self WH, et al. An Emergency Department Validation of the SEP-3 Sepsis and Septic Shock Definitions and Comparison With 1992 Consensus Definitions. *Ann Emerg Med*. 2017;70(4):544-552.e5. doi:10.1016/j.annemergmed.2017.01.008
- 61.Williams JM, Greenslade JH, McKenzie JV, Chu K, Brown AFT, Lipman J. Systemic Inflammatory Response Syndrome, Quick Sequential Organ Function Assessment, and Organ Dysfunction: Insights From a Prospective Database of ED Patients With Infection. *Chest*. 2017;151(3):586-596. doi:10.1016/j.chest.2016.10.057
- 62.Song JU, Sin CK, Park HK, Shim SR, Lee J. Performance of the quick Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment score as a prognostic tool in infected patients outside the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl*. 2018;22(1):28. doi:10.1186/s13054-018-1952-x
- 63.Siddiqui S, Chua M, Kumaresh V, Choo R. A comparison of pre ICU admission SIRS, EWS and q SOFA scores for predicting mortality and length of stay in ICU. *J Crit Care*. 2017;41:191-193. doi:10.1016/j.jcrc.2017.05.017
- 64.Szakmany T, Pugh R, Kopczynska M, et al. Defining sepsis on the wards: results of a multi-centre point-prevalence study comparing two sepsis definitions. *Anaesthesia*. 2018;73(2):195-204. doi:10.1111/anae.14062
- 65.Sartelli M, Kluger Y, Ansaloni L, et al. Raising concerns about the Sepsis-3 definitions. *World J Emerg Surg WJES*. 2018;13:6. doi:10.1186/s13017-018-0165-6
- 66.Rello J, Leblebicioglu H, members of ESGCIP. Sepsis and septic shock in low-income and middle-income countries: need for a different paradigm. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2016;48:120-122. doi:10.1016/j.ijid.2016.04.017
- 67.Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes

of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009;302(21):2323-2329. doi:10.1001/jama.2009.1754

68.Sartelli M, Chichom-Mefire A, Labricciosa FM, et al. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg WJES*. 2017;12:29. doi:10.1186/s13017-017-0141-6

69.Kruisselbrink R, Kwizera A, Crowther M, et al. Modified Early Warning Score (MEWS) Identifies Critical Illness among Ward Patients in a Resource Restricted Setting in Kampala, Uganda: A Prospective Observational Study. *PloS One*. 2016;11(3):e0151408. doi:10.1371/journal.pone.0151408

70.Gül F, Arslantaş MK, Cinel İ, Kumar A. Changing Definitions of Sepsis. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2017;45(3):129-138. doi:10.5152/TJAR.2017.93753

71.Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 2010;140(6):805-820. doi:10.1016/j.cell.2010.01.022

72.Tang D, Kang R, Coyne CB, Zeh HJ, Lotze MT. PAMPs and DAMPs: signal 0s that spur autophagy and immunity. *Immunol Rev*. 2012;249(1):158-175. doi:10.1111/j.1600-065X.2012.01146.x

73.Bierhaus A, Nawroth PP. Modulation of the vascular endothelium during infection--the role of NF-kappa B activation. *Contrib Microbiol*. 2003;10:86-105. doi:10.1159/000068133

74.Chakraborty S, Winkelmann VE, Braumüller S, et al. Role of the C5a-C5a receptor axis in the inflammatory responses of the lungs after experimental polytrauma and hemorrhagic shock. *Sci Rep*. 2021;11(1):2158. doi:10.1038/s41598-020-79607-1

75.Ward PA. The harmful role of c5a on innate immunity in sepsis. *J Innate Immun*. 2010;2(5):439-445. doi:10.1159/000317194

76.Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest*. 1997;112(1):235-243. doi:10.1378/chest.112.1.235

77.Adib-Conquy M, Cavaillon JM. Compensatory anti-inflammatory response syndrome. *Thromb Haemost*. 2009;101(1):36-47.

78.Reddy RC, Chen GH, Tekchandani PK, Standiford TJ. Sepsis-induced immunosuppression: from bad to worse. *Immunol Res*. 2001;24(3):273-287.

doi:10.1385/IR:24:3:273

79.Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(3):260-268. doi:10.1016/S1473-3099(13)70001-X

80.Ono S, Tsujimoto H, Hiraki S, Aosasa S. Mechanisms of sepsis-induced immunosuppression and immunological modification therapies for sepsis. *Ann Gastroenterol Surg.* 2018;2(5):351-358. doi:10.1002/ags3.12194

81.Cavaillon JM, Adib-Conquy M, Fitting C, Adrie C, Payen D. Cytokine cascade in sepsis. *Scand J Infect Dis.* 2003;35(9):535-544. doi:10.1080/00365540310015935

82.Tang BM, Huang SJ, McLean AS. Genome-wide transcription profiling of human sepsis: a systematic review. *Crit Care Lond Engl.* 2010;14(6):R237. doi:10.1186/cc9392

83.Tamayo E, Fernández A, Almansa R, et al. Pro- and anti-inflammatory responses are regulated simultaneously from the first moments of septic shock. *Eur Cytokine Netw.* 2011;22(2):82-87. doi:10.1684/ecn.2011.0281

84.Fumeaux T, Pugin J. Role of interleukin-10 in the intracellular sequestration of human leukocyte antigen-DR in monocytes during septic shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(11):1475-1482. doi:10.1164/rccm.200203-217OC

85.Gomez HG, Gonzalez SM, Londoño JM, et al. Immunological characterization of compensatory anti-inflammatory response syndrome in patients with severe sepsis: a longitudinal study\*. *Crit Care Med.* 2014;42(4):771-780. doi:10.1097/CCM.0000000000000100

86.Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(12):862-874. doi:10.1038/nri3552

87.Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA, et al. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;72(6):1491-1501. doi:10.1097/TA.0b013e318256e000

88.Herron TJ, Ciesla DJ. SIRS/Sepsis/Septic Shock/MOSF. In: Salim A, Brown C, Inaba K, Martin MJ, eds. *Surgical Critical Care Therapy.* Springer International Publishing; 2018:391-398. doi:10.1007/978-3-319-71712-8\_37

89.Rubartelli A, Lotze MT. Inside, outside, upside down: damage-associated molecular-

pattern molecules (DAMPs) and redox. *Trends Immunol.* 2007;28(10):429-436. doi:10.1016/j.it.2007.08.004

90.Vanzant EL, Lopez CM, Ozrazgat-Baslanti T, et al. Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome after severe blunt trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014;76(1):21-29; discussion 29-30. doi:10.1097/TA.0b013e3182ab1ab5

91.Cuenca AG, Delano MJ, Kelly-Scumpia KM, et al. A paradoxical role for myeloid-derived suppressor cells in sepsis and trauma. *Mol Med Camb Mass.* 2011;17(3-4):281-292. doi:10.2119/molmed.2010.00178

92.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.* 2013;41(3):820-832. doi:10.1097/CCM.0b013e318274647d

93.Radeva MY, Waschke J. Mind the gap: mechanisms regulating the endothelial barrier. *Acta Physiol Oxf Engl.* 2018;222(1). doi:10.1111/apha.12860

94.Tarbell JM, Cancel LM. The glycocalyx and its significance in human medicine. *J Intern Med.* 2016;280(1):97-113. doi:10.1111/joim.12465

95.Bermejo-Martin J, Martín-Fernandez M, López-Mestanza C, Duque P, Almansa R. Shared Features of Endothelial Dysfunction between Sepsis and Its Preceding Risk Factors (Aging and Chronic Disease). *J Clin Med.* 2018;7(11):400. doi:10.3390/jcm7110400

96.Rodrigues LP, Teixeira VR, Alencar-Silva T, et al. Hallmarks of aging and immunosenescence: Connecting the dots. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2021;59:9-21. doi:10.1016/j.cytogfr.2021.01.006

97.Pereira BI, Devine OP, Vukmanovic-Stejic M, et al. Senescent cells evade immune clearance via HLA-E-mediated NK and CD8+ T cell inhibition. *Nat Commun.* 2019;10(1):2387. doi:10.1038/s41467-019-10335-5

98.Abbas AK, Lichtman AH. Basic immunology : functions and disorders of the immune system - NLM Catalog - NCBI. Published 2009. Accessed December 11, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog?cmd=PureSearch&term=101312426%5Bnlmid%5D>

99.Huang J, Xie Y, Sun X, et al. DAMPs, ageing, and cancer: The “DAMP Hypothesis.” *Ageing Res Rev.* 2015;24(Pt A):3-16. doi:10.1016/j.arr.2014.10.004

- 100.Oishi Y, Manabe I. Macrophages in age-related chronic inflammatory diseases. *NPJ Aging Mech Dis.* 2016;2:16018. doi:10.1038/npjamd.2016.18
- 101.Fulop T, Larbi A, Dupuis G, et al. Immunosenescence and Inflamm-Aging As Two Sides of the Same Coin: Friends or Foes? *Front Immunol.* 2017;8:1960. doi:10.3389/fimmu.2017.01960
- 102.Butcher S, Chahel H, Lord JM. Review article: ageing and the neutrophil: no appetite for killing? *Immunology.* 2000;100(4):411-416. doi:10.1046/j.1365-2567.2000.00079.x
- 103.Opal SM, Girard TD, Ely EW. The Immunopathogenesis of Sepsis in Elderly Patients. *Clin Infect Dis.* 2005;41(Supplement 7):S504-S512. doi:10.1086/432007
- 104.Solana R, Tarazona R, Gayoso I, Lesur O, Dupuis G, Fulop T. Innate immunosenescence: Effect of aging on cells and receptors of the innate immune system in humans. *Semin Immunol.* 2012;24(5):331-341. doi:10.1016/j.smim.2012.04.008
- 105.Plackett TP, Boehmer ED, Faunce DE, Kovacs EJ. Aging and innate immune cells. *J Leukoc Biol.* 2004;76(2):291-299. doi:10.1189/jlb.1103592
- 106.Solana R, Mariani E. NK and NK/T cells in human senescence. *Vaccine.* 2000;18(16):1613-1620. doi:10.1016/S0264-410X(99)00495-8
- 107.Fagnoni FF, Vescovini R, Passeri G, et al. Shortage of circulating naive CD8(+) T cells provides new insights on immunodeficiency in aging. *Blood.* 2000;95(9):2860-2868.
- 108.Huppert F. Survival in a population sample is predicted by proportions of lymphocyte subsets. *Mech Ageing Dev.* 2003;124(4):449-451. doi:10.1016/S0047-6374(03)00021-6
- 109.Ginaldi L, De Martinis M, D'Ostilio A, Marini L, Loreto MF, Quaglino D. The immune system in the elderly: III. Innate immunity. *Immunol Res.* 1999;20(2):117-126. doi:10.1007/BF02786468
- 110.Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. *Molecular Biology of the Cell.* 4th ed. Garland Science; 2002.
- 111.Hall JE. Guyton & Hall. Tratado de fisiología médica - Edición 14 - By John E. Hall, PhD; Edited by John E. Hall, PhD Muestras de Evaluación Elsevier Salud. Published 2021. Accessed December 13, 2023. <http://inspectioncopy.elsevier.com/book/details/9788413820132>

112. Grossman Z, Min B, Meier-Schellersheim M, Paul WE. Concomitant regulation of T-cell activation and homeostasis. *Nat Rev Immunol*. 2004;4(5):387-395. doi:10.1038/nri1355
113. Kuge T, Shiroyama T, Tamiya A, et al. Impact of Lymphopenia Recovery After Chemoradiotherapy on Durvalumab Consolidation Therapy in Stage III NSCLC. *JTO Clin Res Rep*. 2023;4(5):100505. doi:10.1016/j.jtocrr.2023.100505
114. Lee BM, Byun HK, Seong J. Significance of lymphocyte recovery from treatment-related lymphopenia in locally advanced pancreatic cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2020;151:82-87. doi:10.1016/j.radonc.2020.07.026
115. Hall BM, Geraci TC, Machan JT, et al. Lack of Lymphocyte Recovery After Esophagectomy Predicts Overall and Recurrence-Free Survival. *J Surg Res*. 2020;246:379-383. doi:10.1016/j.jss.2019.09.010
116. Byun HK, Chung SY, Kim KJ, Seong J. Role of Interleukin-7 in the Development of and Recovery from Radiation-Induced Lymphopenia: A Post-hoc Analysis of a Prospective Cohort. *Cancer Res Treat*. 2021;53(4):962-972. doi:10.4143/crt.2020.1053
117. Peake JM, Neubauer O, Walsh NP, Simpson RJ. Recovery of the immune system after exercise. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985*. 2017;122(5):1077-1087. doi:10.1152/jappphysiol.00622.2016
118. Winkler MS, Nierhaus A, Holzmann M, et al. Decreased serum concentrations of sphingosine-1-phosphate in sepsis. *Crit Care Lond Engl*. 2015;19:372. doi:10.1186/s13054-015-1089-0
119. Grimaldi D, Le Bourhis L, Sauneuf B, et al. Specific MAIT cell behaviour among innate-like T lymphocytes in critically ill patients with severe infections. *Intensive Care Med*. 2014;40(2):192-201. doi:10.1007/s00134-013-3163-x
120. Condotta SA, Rai D, James BR, Griffith TS, Badovinac VP. Sustained and incomplete recovery of naive CD8+ T cell precursors after sepsis contributes to impaired CD8+ T cell responses to infection. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2013;190(5):1991-2000. doi:10.4049/jimmunol.1202379
121. Kumar V. T cells and their immunometabolism: A novel way to understanding sepsis immunopathogenesis and future therapeutics. *Eur J Cell Biol*. 2018;97(6):379-392. doi:10.1016/j.ejcb.2018.05.001

122. Borken F, Markwart R, Requardt RP, et al. Chronic Critical Illness from Sepsis Is Associated with an Enhanced TCR Response. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2017;198(12):4781-4791. doi:10.4049/jimmunol.1700142
123. Tothova Z, Berliner N. Hemophagocytic Syndrome and Critical Illness: New Insights into Diagnosis and Management. *J Intensive Care Med*. 2015;30(7):401-412. doi:10.1177/0885066613517076
124. Shankar-Hari M, Fear D, Lavender P, et al. Activation-Associated Accelerated Apoptosis of Memory B Cells in Critically Ill Patients With Sepsis. *Crit Care Med*. 2017;45(5):875-882. doi:10.1097/CCM.0000000000002380
125. Gustave CA, Gossez M, Demaret J, et al. Septic Shock Shapes B Cell Response toward an Exhausted-like/Immunoregulatory Profile in Patients. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2018;200(7):2418-2425. doi:10.4049/jimmunol.1700929
126. van der Poll T, van de Veerdonk FL, Scicluna BP, Netea MG. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(7):407-420. doi:10.1038/nri.2017.36
127. Vincent JL, Marshall JC, Namendys-Silva SA, et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: The Intensive Care Over Nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med*. 2014;2(5):380-386. doi:10.1016/S2213-2600(14)70061-X
128. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA*. 2010;304(16):1787-1794. doi:10.1001/jama.2010.1553
129. Velardi E, Tsai JJ, van den Brink MRM. T cell regeneration after immunological injury. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(5):277-291. doi:10.1038/s41577-020-00457-z
130. Cabrera-Perez J, Condotta SA, Badovinac VP, Griffith TS. Impact of sepsis on CD4 T cell immunity. *J Leukoc Biol*. 2014;96(5):767-777. doi:10.1189/jlb.5mr0114-067r
131. Podd BS, Banks RK, Reeder R, et al. Early, Persistent Lymphopenia Is Associated With Prolonged Multiple Organ Failure and Mortality in Septic Children. *Crit Care Med*. 2023;51(12):1766-1776. doi:10.1097/CCM.0000000000005993
132. Zhang L, Xu C, Bai L, Li L, Guo J, Li Y. The Clinical Value of Comprehensive Nursing Intervention in Preventing Severe Lymphopenia and Improving the Survival Rate Among Patients

with Sepsis. *Open Access Emerg Med OAEM*. 2023;15:393-403. doi:10.2147/OAEM.S433980

133.Silva EE, Skon-Hegg C, Badovinac VP, Griffith TS. The Calm after the Storm: Implications of Sepsis Immunoparalysis on Host Immunity. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2023;211(5):711-719. doi:10.4049/jimmunol.2300171

134.von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg Lond Engl*. 2014;12(12):1495-1499. doi:10.1016/j.ijsu.2014.07.013

135.Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818-829. doi:10.1097/00003246-198510000-00009

136.Béduneau G, Pham T, Schortgen F, et al. Epidemiology of Weaning Outcome according to a New Definition. The WIND Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(6):772-783. doi:10.1164/rccm.201602-0320OC

137.Schoentag RA, Cangiarella J. The nuances of lymphocytopenia. *Clin Lab Med*. 1993;13(4):923-936.

138.Kassambara A, Kosinski M, Biecek P. survminer: Drawing Survival Curves using 'ggplot2'. R package version 0.4.9, <<https://CRAN.R-project.org/package=survminer>>. Published online 2021.

139.Davis C, Hyde J, Bangdiwala S, Nelson J, others. An example of dependencies among variables in a conditional logistic regression. *Mod Stat Methods Chronic Dis Epi Ed SH Moolgavkar RL Prentice NY Wiley*. Published online 1986:140-147.

140.Harrell FE. *Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic Regression, and Survival Analysis*. Vol 608. Springer; 2001.

141.Sjoberg D D, Whiting K, Curry M, Lavery J A, Larmarange J. Reproducible Summary Tables with the gtsuammary Package. *R J*. 2021;13(1):570. doi:10.32614/RJ-2021-053

142.Cavaillon J, Singer M, Skirecki T. Sepsis therapies: learning from 30 years of failure of translational research to propose new leads. *EMBO Mol Med*. 2020;12(4). doi:10.15252/emmm.201810128

143.Coopersmith CM, De Backer D, Deutschman CS, et al. Surviving sepsis campaign:

research priorities for sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2018;44(9):1400-1426. doi:10.1007/S00134-018-5175-Z

144.Vesteinsdottir E, Sigurdsson MI, Gottfredsson M, Blondal A, Karason S. Temporal trends in the epidemiology, management, and outcome of sepsis-A nationwide observational study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2022;66(4):497-506. doi:10.1111/aas.14026

145.Kourilovitch M, Galarza-Maldonado C. Could a simple biomarker as neutrophil-to-lymphocyte ratio reflect complex processes orchestrated by neutrophils? *J Transl Autoimmun.* 2023;6:100159. doi:10.1016/j.jtauto.2022.100159

146.Hawkins RB, Raymond SL, Stortz JA, et al. Chronic Critical Illness and the Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome. *Front Immunol.* 2018;9:1511. doi:10.3389/fimmu.2018.01511

147.Deng W, Xu C, Liu A, et al. The relationship of lymphocyte recovery and prognosis of esophageal cancer patients with severe radiation-induced lymphopenia after chemoradiation therapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2019;133:9-15. doi:10.1016/j.radonc.2018.12.002

148.Reizine F, Grégoire M, Lesouhaitier M, et al. Beneficial effects of citrulline enteral administration on sepsis-induced T cell mitochondrial dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2022;119(8). doi:10.1073/pnas.2115139119

149.Lucchini M, Prosperini L, Buscarinu MC, et al. Predictors of lymphocyte count recovery after dimethyl fumarate-induced lymphopenia in people with multiple sclerosis. *J Neurol.* 2021;268(6):2238-2245. doi:10.1007/s00415-021-10412-0

150.Lucarelli B, Merli P, Bertaina V, Locatelli F. Strategies to accelerate immune recovery after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12(3):343-358. doi:10.1586/1744666X.2016.1123091

151.Perner A, Gordon AC, Angus DC, et al. The intensive care medicine research agenda on septic shock. *Intensive Care Med.* 2017;43(9):1294-1305. doi:10.1007/s00134-017-4821-1

152.Campbell B, Budreau D, Williams-Perez S, Chakravarty S, Galet C, McGonagill P. Admission Lymphopenia Predicts Infectious Complications and Mortality in Traumatic Brain Injury Victims. *Shock Augusta Ga.* 2022;57(2):189-198. doi:10.1097/SHK.0000000000001872

153.Henry B, Cheruiyot I, Vikse J, et al. Lymphopenia and neutrophilia at admission predicts

severity and mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. *Acta Bio-Medica Atenei Parm.* 2020;91(3):e2020008. doi:10.23750/abm.v91i3.10217

154.Andreu-Ballester JC, Pons-Castillo A, González-Sánchez A, Llombart-Cussac A, Cano MJ, Cuéllar C. Lymphopenia in hospitalized patients and its relationship with severity of illness and mortality. *PloS One.* 2021;16(8):e0256205. doi:10.1371/journal.pone.0256205

155.Elçioğlu ZC, Errington L, Metes B, et al. Pooled prevalence of lymphopenia in all-cause hospitalisations and association with infection: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2023;23(1):848. doi:10.1186/s12879-023-08845-1

156.Pei F, Song W, Wang L, et al. Lymphocyte trajectories are associated with prognosis in critically ill patients: A convenient way to monitor immune status. *Front Med.* 2022;9:953103. doi:10.3389/fmed.2022.953103

157.Güell E, Martín-Fernandez M, De la Torre MC, et al. Impact of Lymphocyte and Neutrophil Counts on Mortality Risk in Severe Community-Acquired Pneumonia with or without Septic Shock. *J Clin Med.* 2019;8(5):754. doi:10.3390/jcm8050754

158.Warny M, Helby J, Nordestgaard BG, Birgens H, Bojesen SE. Lymphopenia and risk of infection and infection-related death in 98,344 individuals from a prospective Danish population-based study. *PLoS Med.* 2018;15(11):e1002685. doi:10.1371/journal.pmed.1002685

159.Cilloniz C, Peroni HJ, Gabarrús A, et al. Lymphopenia Is Associated With Poor Outcomes of Patients With Community-Acquired Pneumonia and Sepsis. *Open Forum Infect Dis.* 2021;8(6):ofab169. doi:10.1093/ofid/ofab169

160.Wang X, Li W, Zhu D, Zhao H, Chen P, Chen X. Characterization of human peripheral blood  $\gamma\delta$  T cells in patients with sepsis. *Exp Ther Med.* 2020;19(6):3698-3706. doi:10.3892/etm.2020.8615

161.Méndez R, Menéndez R, Amara-Elori I, et al. Lymphopenic community-acquired pneumonia is associated with a dysregulated immune response and increased severity and mortality. *J Infect.* 2019;78(6):423-431. doi:10.1016/j.jinf.2019.04.006

162.Hohlstein P, Gussen H, Bartneck M, et al. Prognostic relevance of altered lymphocyte subpopulations in critical illness and sepsis. *J Clin Med.* 2019;8(3). doi:10.3390/JCM8030353

163.Dong X, Tu H, Qin S, Bai X, Yang F, Li Z. Insights into the Roles of B Cells in Patients with Sepsis. *J Immunol Res.* 2023;2023:7408967. doi:10.1155/2023/7408967

164.Martin-Loeches I, Muriel-Bombín A, Ferrer R, et al. The protective association of endogenous immunoglobulins against sepsis mortality is restricted to patients with moderate organ failure. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):44. doi:10.1186/s13613-017-0268-3

165.Singer M, Torres A, Heinz CC, et al. The immunomodulating activity of trimodulin (polyvalent IgM, IgA, IgG solution): a post hoc analysis of the phase II CIGMA trial. *Crit Care*. 2023;27(1):436. doi:10.1186/s13054-023-04719-9

166.Inoue S, Unsinger J, Davis CG, et al. IL-15 Prevents Apoptosis, Reverses Innate and Adaptive Immune Dysfunction, and Improves Survival in Sepsis. *J Immunol*. 2010;184(3):1401-1409. doi:10.4049/jimmunol.0902307

167.Liu R, Jiang H, Tian Y, Zhao W, Wu X. Astragaloside IV protects against polymicrobial sepsis through inhibiting inflammatory response and apoptosis of lymphocytes. *J Surg Res*. 2016;200(1):315-323. doi:10.1016/j.jss.2015.08.024

168.Jensen IJ, Sjaastad FV, Griffith TS, Badovinac VP. Sepsis-Induced T Cell Immunoparalysis: The Ins and Outs of Impaired T Cell Immunity. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2018;200(5):1543-1553. doi:10.4049/jimmunol.1701618

169.de Roquetaillade C, Monneret G, Gossez M, Venet F. IL-7 and its beneficial role in sepsis-induced T lymphocyte dysfunction. *Crit Rev Immunol*. 2018;38(6):433-451. doi:10.1615/CritRevImmunol.2018027460

170.Mackall CL, Fry TJ, Gress RE. Harnessing the biology of IL-7 for therapeutic application. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(5):330-342. doi:10.1038/nri2970

171.Venet F, Foray AP, Villars-Méchin A, et al. IL-7 Restores Lymphocyte Functions in Septic Patients. *J Immunol*. 2012;189(10):5073-5081. doi:10.4049/jimmunol.1202062

172.Francois B, Jeannet R, Daix T, et al. Interleukin-7 restores lymphocytes in septic shock: the IRIS-7 randomized clinical trial. *JCI Insight*. 2018;3(5). doi:10.1172/jci.insight.98960

173.Coles AJ, Azzopardi L, Kousin-Ezewu O, et al. Keratinocyte growth factor impairs human thymic recovery from lymphopenia. *JCI Insight*. 2019;5(12):e125377, 125377. doi:10.1172/jci.insight.125377

174.Kelly RM, Highfill SL, Panoskaltsis-Mortari A, et al. Keratinocyte growth factor and androgen blockade work in concert to protect against conditioning regimen-induced thymic epithelial damage and enhance T-cell reconstitution after murine bone marrow transplantation.

*Blood*. 2008;111(12):5734-5744. doi:10.1182/blood-2008-01-136531

175.Ponchel F, Cuthbert RJ, Goëb V. IL-7 and lymphopenia. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2011;412(1-2):7-16. doi:10.1016/j.cca.2010.09.002

176.Cutino-Moguel MT, Eades C, Rezvani K, Armstrong-James D. Immunotherapy for infectious diseases in haematological immunocompromise. *Br J Haematol*. 2017;177(3):348-356. doi:10.1111/bjh.14595

177.Hall MW, Knatz NL, Vetterly C, et al. Immunoparalysis and nosocomial infection in children with multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med*. 2011;37(3):525-532. doi:10.1007/s00134-010-2088-x

178.Protti A, L'Acqua C, Spinelli E, et al. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor for non-resolving legionellosis. *Anaesth Intensive Care*. 2014;42(6):804-806.

179.Sari MI, Ilyas S. The Expression Levels and Concentrations of PD-1 and PD-L1 Proteins in Septic Patients: A Systematic Review. *Diagn Basel Switz*. 2022;12(8):2004. doi:10.3390/diagnostics12082004

180.Venet F, Monneret G. Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(2):121-137. doi:10.1038/nrneph.2017.165

181.Hotchkiss RS, Colston E, Yende S, et al. Immune checkpoint inhibition in sepsis: a Phase 1b randomized study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of nivolumab. *Intensive Care Med*. 2019;45(10):1360-1371. doi:10.1007/s00134-019-05704-z

182.Hotchkiss RS, Colston E, Yende S, et al. Immune Checkpoint Inhibition in Sepsis: A Phase 1b Randomized, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose Study of Antiprogrammed Cell Death-Ligand 1 Antibody (BMS-936559). *Crit Care Med*. 2019;47(5):632-642. doi:10.1097/CCM.0000000000003685

183.Zhu ME, Wang Q, Zhou S, Wang B, Ke L, He P. Recombinant interleukin-2 stimulates lymphocyte recovery in patients with severe COVID-19. *Exp Ther Med*. 2021;21(3):227. doi:10.3892/etm.2021.9658

184.Camou F, Didier M, Leguay T, et al. Long-term prognosis of septic shock in cancer patients. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2020;28(3):1325-1333. doi:10.1007/s00520-019-04937-4

185. Cavassani KA, Carson WF, Moreira AP, et al. The post sepsis-induced expansion and enhanced function of regulatory T cells create an environment to potentiate tumor growth. *Blood*. 2010;115(22):4403-4411. doi:10.1182/blood-2009-09-241083

186. Wilhelms SB, Walther SM, Sjöberg F, De Geer L. Causes of late mortality among ICU-treated patients with sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2020;64(7):961-966. doi:10.1111/aas.13592

187. Robinson J, Swift-Scanlan T, Salyer J. Obesity and 1-Year Mortality in Adults After Sepsis: A Systematic Review. *Biol Res Nurs*. 2020;22(1):103-113. doi:10.1177/1099800419876070

188. Shankar-Hari M, Ambler M, Mahalingasivam V, Jones A, Rowan K, Rubenfeld GD. Evidence for a causal link between sepsis and long-term mortality: a systematic review of epidemiologic studies. *Crit Care Lond Engl*. 2016;20:101. doi:10.1186/s13054-016-1276-7

189. Shankar-Hari M, Harrison DA, Ferrando-Vivas P, Rubenfeld GD, Rowan K. Risk Factors at Index Hospitalization Associated With Longer-term Mortality in Adult Sepsis Survivors. *JAMA Netw Open*. 2019;2(5):e194900. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.4900

190. Lanspa MJ, Cirulis MM, Wiley BM, et al. Right Ventricular Dysfunction in Early Sepsis and Septic Shock. *Chest*. 2021;159(3):1055-1063. doi:10.1016/j.chest.2020.09.274

191. Abe T, Ogura H, Kushimoto S, et al. Variations in infection sites and mortality rates among patients in intensive care units with severe sepsis and septic shock in Japan. *J Intensive Care*. 2019;7:28. doi:10.1186/s40560-019-0383-3

192. Fujishima S, Gando S, Daizoh S, et al. Infection site is predictive of outcome in acute lung injury associated with severe sepsis and septic shock. *Respirol Carlton Vic*. 2016;21(5):898-904. doi:10.1111/resp.12769

193. Aso S, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Dexmedetomidine and Mortality From Sepsis Requiring Mechanical Ventilation: A Japanese Nationwide Retrospective Cohort Study. *J Intensive Care Med*. 2021;36(9):1036-1043. doi:10.1177/0885066620942154

194. Yamamoto T, Mizobata Y, Kawazoe Y, et al. Incidence, risk factors, and outcomes for sepsis-associated delirium in patients with mechanical ventilation: A sub-analysis of a multicenter randomized controlled trial. *J Crit Care*. 2020;56:140-144. doi:10.1016/j.jcrc.2019.12.018

195. Schläpfer M, Piegeler T, Dull RO, et al. Propofol increases morbidity and mortality in a

rat model of sepsis. *Crit Care Lond Engl.* 2015;19(1):45. doi:10.1186/s13054-015-0751-x

196.Rimmelé T, Payen D, Cantaluppi V, et al. Immune cell phenotype and function in sepsis. *Shock.* 2016;45(3):282-291. doi:10.1097/SHK.0000000000000495

197.Demaret J, Venet F, Friggeri A, et al. Marked alterations of neutrophil functions during sepsis-induced immunosuppression. *J Leukoc Biol.* 2015;98(6):1081-1090. doi:10.1189/jlb.4a0415-168rr

198.Zhang L, Gu WJ, Huang T, Lyu J, Yin H. The Timing of Initiating Hydrocortisone and Long-term Mortality in Septic Shock. *Anesth Analg.* 2023;137(4):850-858. doi:10.1213/ANE.0000000000006516

199.Wu H, Zhou C, Kong W, Zhang Y, Pan D. Prognostic nutrition index is associated with the all-cause mortality in sepsis patients: A retrospective cohort study. *J Clin Lab Anal.* 2022;36(4). doi:10.1002/jcla.24297

200.Oh HJ, Kim JH, Kim HR, et al. The impact of sarcopenia on short-term and long-term mortality in patients with septic shock. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022;13(4):2054-2063. doi:10.1002/jcsm.12995

201.Batorov EV, Shevela EY, Tikhonova MA, et al. Mesenchymal stromal cells improve early lymphocyte recovery and T cell reconstitution after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with malignant lymphomas. *Cell Immunol.* 2015;297(2):80-86. doi:10.1016/j.cellimm.2015.07.001

202.Boulassel MR, Herr AL, deB Edwardes MD, et al. Early lymphocyte recovery following autologous peripheral stem cell transplantation is associated with better survival in younger patients with lymphoproliferative disorders. *Hematol Amst Neth.* 2006;11(3):165-170. doi:10.1080/10245330600667559

203.Burke MJ, Vogel RI, Janardan SK, et al. Early lymphocyte recovery and outcomes after umbilical cord blood transplantation (UCBT) for hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* 2011;17(6):831-840. doi:10.1016/j.bbmt.2010.08.022

204.Tseng I, Ai D, Chen Y, et al. Lymphocyte recovery from radiation-induced lymphopenia in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: correlations with prognosis and lymphocyte-related organs. *Radiat Oncol Lond Engl.* 2023;18(1):172. doi:10.1186/s13014-023-

02354-w

205.van Welzen BJ, de Vries TI, Arends JE, Mudrikova T, Hoepelman AIM. The use of corticosteroids does not influence CD4+ lymphocyte recovery in HIV-infected patients with advanced immunodeficiency. *AIDS Care.* 2020;32(6):701-704. doi:10.1080/09540121.2019.1623376

206.Prescott HC, Osterholzer JJ, Langa KM, Angus DC, Iwashyna TJ. Late mortality after sepsis: propensity matched cohort study. *BMJ.* 2016;353:i2375. doi:10.1136/bmj.i2375

207.Quartin AA, Schein RM, Kett DH, Peduzzi PN. Magnitude and duration of the effect of sepsis on survival. Department of Veterans Affairs Systemic Sepsis Cooperative Studies Group. *JAMA.* 1997;277(13):1058-1063.



## 14.ANEXO

### 14.1.ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 5.1 DEFINICIONES DE LA CONFERENCIA INTERNACIONAL 2001 <sup>47</sup> .....	24
TABLA 5.2 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN, ACTUALIZACIÓN 2012 <sup>48</sup> .....	25
TABLA 5.3 ESCALA SOFA <sup>50</sup> .....	26
TABLA 5.4 . ESCALA QSOFA. (MODIFICADA DE SEPSIS-3) <sup>53</sup> .....	26
TABLA 5.5 MODIFIED EARLY WARNING SCORE (ESCALA DE ALERTA TEMPRANA MODIFICADA) <sup>69</sup> .....	30
TABLA 5.6 ALTERACIONES DE LA INMUNIDAD RELACIONADAS CON LA EDAD (INMUNOSENESCENCIA). .....	45
TABLA 10.1. LINFOPENIA Y RELACIÓN CON LA MORTALIDAD. ....	70
TABLA 10.2 LINFOPENIA Y VARIABLES DE GRAVEDAD. ....	71
TABLA 10.3 LINFOPENIA EN RELACIÓN CON VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y ESTANCIA .....	71
TABLA 10.4 LINFOPENIA E INTENSIDAD TERAPÉUTICA.....	73
TABLA 10.5 LINFOPENIA Y PROCESO INFECCIOSO .....	73
TABLA 10.6 ESTUDIO DE POBLACIONES LEUCOCITARIAS.....	76
TABLA 10.7 MORTALIDAD A CORTO Y LARGO PLAZO. ....	77
TABLA 10.8. MODELOS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA BINOMIAL PARA MORTALIDAD PRECOZ Y TARDÍA. ....	78
TABLA 10.9 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA CON PREDICTORES PARA MORTALIDAD A 28 DÍAS. ....	79
TABLA 10.10 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA CON PREDICTORES PARA MORTALIDAD A 2 AÑOS. ....	79
TABLA 10.11. MODELO DE SUPERVIVENCIA (A 2 AÑOS) DE RIESGOS PROPORCIONALES DE COX. ....	84