

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS DE POSGRADO
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**LINFOPENIA COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON SEPSIS
HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL REGIONAL
TLALNEPANTLA**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL DEL ESTADO DE MÉXICO Y MUNICIPIOS
HOSPITAL REGIONAL TLALNEPANTLA**

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA
INTERNA**

P R E S E N T A:

M.C. KAREN VIRIDIANA PATIÑO AMARO

**DIRECTOR DE PROTOCOLO DE TRABAJO TERMINAL
ESP. EN M.I. ANDRÉS DOMÍNGUEZ BORGÚA.**

TUTOR

ESP. EN M.I. ALFREDO VALENZUELA PLATA

TOLUCA ESTADO DE MEXICO 2021

**LINFOPENIA COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON SEPSIS
HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL REGIONAL
TLALNEPANTLA.**

ÍNDICE

RESUMEN.....	4
ABSTRACT	5
MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.	21
JUSTIFICACIÓN.....	22
HIPÓTESIS	23
OBJETIVOS.	24
METODOLOGÍA.....	25
TIPO DE ESTUDIO	25
UNIVERSO DE TRABAJO, UBICACIÓN TEMPORO- ESPACIAL	25
CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA	25
DEFINICIÓN OPERACIONAL Y VARIABLES	27
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	30
ASPECTOS ÉTICOS	31
RESULTADOS.....	32
DISCUSIÓN.....	44
CONCLUSIÓN	47
BIBLIOGRAFÍA.....	48
ANEXOS.....	48

RESUMEN

La sepsis ocupa los primeros lugares como causa de mortalidad en pacientes hospitalizados. La linfopenia se ha asociado de manera independiente con una mayor mortalidad a los 28 días en pacientes con sepsis.

Antecedentes: Existen disponibles diferentes sistemas de puntuación para predecir el riesgo de mortalidad, pero son pocos los biomarcadores que demuestran de manera independiente una relación directa con la misma.

Material y métodos: En este estudio se evaluó la linfopenia como predictor de mortalidad a los 28 días en pacientes hospitalizados con diagnóstico de sepsis. Se realizó un estudio de cohorte observacional, prospectivo, descriptivo y transversal en pacientes con diagnóstico de sepsis por neumonía, infección de la piel y tejidos blandos, infección del tracto urinario, infecciones gastrointestinales y otras infecciones en pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital Regional Tlalnepantla, la muestra que se obtuvo fue a conveniencia.

Resultado: En el periodo de Febrero de 2019 al mes de Enero de 2020, de acuerdo a los ingresos a hospitalización del servicio de Medicina Interna, se captaron 181 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión para el estudio, encontrando que el recuento de linfocitos <1000 células por microLitro en pacientes con sepsis se asoció con un incremento en la mortalidad a los 28 días. En nuestra muestra el 12.7% presentó linfopenia ($n=23$). La media de linfocitos en la población fue de 1878 ± 842.9 . En los pacientes que murieron, la media fue de 1236.18 ± 823.24 y en los pacientes que sobrevivieron fue de 2048.59 ± 565.73 . Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p<0.001$). Los análisis se ajustaron por edad, sexo, índice de masa corporal y tipo de infección, con una diferencia estadísticamente significativa entre la mortalidad en los pacientes con linfopenia ante el diagnóstico de sepsis.

Conclusiones: La linfopenia <1000 es un predictor de la mortalidad a los 28 días en pacientes con diagnóstico de sepsis, independientemente de la edad y otras comorbilidades. El recuento de linfocitos es un biomarcador prometedor, de bajo costo, rápido y fácilmente disponible como predictor de mortalidad.

Palabras clave: Linfopenia, sepsis, mortalidad

ABSTRACT

Sepsis ranks first as a cause of mortality in hospitalized patients. Lymphopenia has been independently associated with increased 28-day mortality in patients with sepsis.

Background: Different scoring systems are available to predict mortality risk, but few biomarkers independently demonstrate a direct relationship to it.

Material and methods: In this study, lymphopenia was evaluated as a predictor of mortality at 28 days in hospitalized patients with a diagnosis of sepsis. An observational, prospective, descriptive and cross-sectional cohort study was carried out in patients diagnosed with sepsis due to pneumonia, skin and soft tissue infection, urinary tract infection, gastrointestinal infections and other infections in patients hospitalized in the Internal Medicine service of the Tlalnepantla Regional Hospital, the sample obtained was for convenience.

Result: In the period from February 2019 to January 2020, according to the admissions to hospitalization of the Internal Medicine service, 181 patients were recruited who met the inclusion criteria for the study, finding that the lymphocyte count < 1000 cells per microLiter in patients with sepsis was associated with an increase in mortality at 28 days. In our sample, 12.7% had lymphopenia ($n = 23$). The mean number of lymphocytes in the population was 1878 ± 842.9 . In patients who died, the mean was 1236.18 ± 823.24 and in patients who survived it was 2048.59 ± 565.73 . This difference was statistically significant ($p < 0.001$). The analyzes were adjusted for age, sex, body mass index and type of infection, with a statistically significant difference between mortality in patients with lymphopenia when diagnosed with sepsis.

Conclusions: Lymphopenia < 1000 is a predictor of mortality at 28 days in patients with a diagnosis of sepsis, regardless of age and other comorbidities. The lymphocyte count is a promising, inexpensive, rapid, and readily available biomarker as a predictor of mortality.

Key words: Lymphopenia, sepsis, mortality

MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

La sepsis es una emergencia médica que describe la respuesta inmunológica sistémica del cuerpo a un proceso infeccioso que puede conducir a la disfunción orgánica y a la muerte. (1) La mortalidad hospitalaria varía del 10%, hasta 40% en el caso de choque séptico. (2) La incidencia reportada de sepsis está aumentando de manera sustancial, actualmente representa la principal causa de muerte en pacientes críticamente enfermos, la mayor parte de los casos representada por países que presentan un contexto menos favorecido en lo que a economía y epidemiología respecta, como es el caso de México, en dónde además no contamos con evaluaciones fehacientes sobre la estadística del país, por lo que aportaremos datos que fundamentaran la epidemiología mundial y en América recientemente publicados. Es importante mencionar que, la carga epidemiológica global de la sepsis es difícil de determinar, no solo debido a la precisión de los reportes epidemiológicos de algunas naciones, sino también influenciados por los cambios establecidos en cuanto a definición y criterios diagnósticos concierne. Se estima que más de 30 millones de personas se ven afectadas por sepsis cada año en todo el mundo, lo que resulta en potencialmente 6 millones de muertes al año. (3)

Los recursos médicos y hospitalarios, así como las características de los diferentes escenarios en las instituciones de salud, implican que la mortalidad en sepsis varíe según éstos rasgos, incluyendo las características del paciente, con respecto a comorbilidades asociadas al momento diagnóstico y el grupo etario al que pertenecen. (4)

En las últimas décadas, se ha tratado de estandarizar la definición, el diagnóstico y el manejo de pacientes con sepsis para disminuir la mortalidad que esta enfermedad representa. Llama la atención un estudio multicéntrico realizado en Australia y Nueva Zelanda, que incluyó a 101,064 pacientes críticos, y mostró que la tasa de mortalidad por sepsis ha disminuido a lo largo de los años, adjudicando una disminución de alrededor de 35% en 2000, a 20% en 2012. (5)

Es interesante referir el origen de la palabra sepsis, que se deriva de la palabra griega utilizada para referirse a la "descomposición", su primer uso documentado fue hace aproximadamente 2,700 años en los poemas de Homero. (1) Posteriormente, se utilizó en las obras de Hipócrates y Galeno en los siglos subsecuentes y fue en el siglo XIX, que se ideó la "teoría de los gérmenes" de la enfermedad y se reconoció que la sepsis se originaba a partir de microorganismos dañinos para el organismo. Varios años después, la primera definición moderna fue expuesta en 1914 por Hugo Schottmüller, quien escribió que "la sepsis está presente si se desarrolla un foco a partir del cual las bacterias patógenas, constante o periódicamente, invaden el torrente sanguíneo de tal manera que esto causa síntomas subjetivos y objetivos". (6)

A lo largo del siglo XX, numerosos ensayos experimentales y clínicos pudieron demostrar la importancia de la respuesta inmune del huésped a las manifestaciones de sepsis, lo cual tuvo gran relevancia para los inicios de su esclarecimiento. Sin embargo, debido a la heterogeneidad del proceso de la enfermedad, se plantearon serias dificultades para reconocer, tratar y estudiar la sepsis. Fue hasta el año de 1991, cuando Roger Bone (6) y sus colegas sentaron las bases para la publicación de la primera definición consensuada de sepsis, en donde se hablaba de un conjunto de criterios que definían sepsis, así como su clasificación de acuerdo a la presencia de disfunción orgánica, hipotensión o datos de hipoperfusión. No obstante, dicha definición no cumplía con la inclusión de elementos importantes para el tratamiento integral de los pacientes críticos, por lo que la definición de sepsis no solo evolucionó para mejorar el diagnóstico de la enfermedad, si no para identificar qué pacientes requerían un tratamiento más intensivo. (7, 8)

Así mismo, es relevante recordar que hace más de cien años, William Osler, un eminente clínico y educador, observó que "el paciente parecía morir por la respuesta del cuerpo a una infección en lugar de por la infección en sí", cuestión que condicionó las bases para el entendimiento de la participación e importancia de

la respuesta del huésped en la evolución y progresión de la enfermedad. Siguiendo con Otto Westphal, un destacado investigador de endotoxinas, quien escribió que "uno de los campos de investigación más importantes es la búsqueda de mediadores provocados por señales endotóxicas y los tipos de células que producen productos secundarios tan altamente activos, con la esperanza de finalmente purificar, identificar e incluso sintetizar estos agentes biológicamente más interesantes".

A pesar del enorme progreso de las ciencias médicas, la sepsis seguía siendo un desafío para definir, reconocer, y tratar adecuadamente. Uno de los mayores problemas en las definiciones iniciales de la enfermedad en los consensos internacionales Sepsis-1 y Sepsis-2 fueron los límites estrechos en la definición de infección y sepsis. (9) Considerando además que, los criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) que definían a la sepsis, pertenecen a la respuesta normal del huésped a la infección, como la neumonía o la infección del tracto urinario, y dichos criterios no representan, por sí mismos, un signo de un curso complicado. Una contrariedad expuesta en dichas definiciones, era que la clasificación en sepsis y sepsis severa, hacía pensar que podía existir la sepsis sin gravedad. Debido a esto, las nuevas definiciones que abarcan infección, sepsis y choque séptico agregan claridad y, lo que es más importante, estadifican el síndrome con mayor gravedad, morbilidad y mortalidad. Según la *Tercera definición de consenso internacional para sepsis y choque séptico (Sepsis-3)*, (10) la sepsis se define como una disfunción orgánica grave, potencialmente mortal, causada por una respuesta inadecuada o desregulada del huésped a la infección, lo que condiciona redundancia en el término "sepsis severa", por lo que éste, ya no debe usarse. Los criterios de SIRS siguen siendo útiles para reconocer el proceso infeccioso, incluso sin disfunción orgánica, (11) y hoy por hoy, se propone como criterio operativo de disfunción orgánica para definir la sepsis como una puntuación igual o mayor a 2 puntos en la Evaluación Secuencial de Insuficiencia Orgánica (SOFA), (12, 13) aspecto que también ha marcado y redireccionado el entendimiento de la patología en el paciente crítico con sepsis. (14, 15)

Indudablemente, los avances en la comprensión de los mecanismos subyacentes al curso clínico de la sepsis han abierto nuevas perspectivas para la identificación de pacientes en riesgo y para la adaptación de las medidas terapéuticas. Múltiples autores, reconocen la complejidad de las interacciones entre los procesos biológicos y las funciones celulares que se interrumpen durante la sepsis. (16, 17) Ejemplo de ello, es el análisis del transcriptoma, en donde autores como Davenport y sus colegas (18), estudiaron el conjunto completo de transcripciones de ARN que produce el genoma, en circunstancias específicas o en una célula específica, con la utilización de métodos de alto rendimiento, encontrando que los leucocitos en sangre periférica de pacientes críticos con sepsis, se caracterizaron por dos tipos de respuesta a la sepsis (SRS1 y SRS2). (19, 20) La presencia de SRS1 identificó individuos con un fenotipo inmunosuprimido que incluía características de tolerancia a endotoxinas, agotamiento de células T y regulación negativa del antígeno leucocitario humano (HLA) clase II, y se asoció con una mortalidad más alta que SRS2.

Es gracias a los avances en el estudio de la participación del sistema inmune en la enfermedad, que tenemos una mejor comprensión de la biología celular, la bioquímica, la inmunología y la morfología, así como los cambios en la circulación y la función de los órganos durante el proceso de sepsis, es decir, una importante evolución en nuestra comprensión de la patobiología molecular y la inmunología de la sepsis que pueden orientar a intervenciones terapéuticas oportunas ante diferentes escenarios y así mejorar el pronóstico de los pacientes.

Adentrándonos un poco más en el papel de la regulación inmunológica en la patogénesis de la sepsis, es de mencionarse que, se ha establecido la misma por observación clínica y la realización de múltiples investigaciones sólidas, con lo que ha quedado claro que, la patogenia de la sepsis es compleja e involucra múltiples aspectos de la interacción entre los microorganismos infectantes y el huésped.

El reconocimiento de los patógenos y la activación celular resultante son fundamentales para el control de infecciones, paradójicamente, son estos cambios asociados a una respuesta inflamatoria no regulada del huésped, los que también condicionan cambios fisiopatológicos adversos en el organismo, que pueden conducirlos incluso a la muerte. (21, 22)

Sin embargo, desde la primera conferencia de consenso sobre sepsis, nuestro conocimiento sobre los mecanismos de respuesta del huésped a los patógenos y las herramientas disponibles para investigar la complejidad de esta interacción han mejorado dramáticamente, ahora sabemos que la activación de diferentes receptores durante la infección es fundamental para el reconocimiento de una amplia gama de microorganismos y produce efectos complementarios, sinérgicos o antagonistas, modulando así la inmunidad innata y adaptativa.

La respuesta inflamatoria desencadenada por la infección debe estar finamente regulada, y se reconoce que los mecanismos de control se desencadenan durante la sepsis, incluso, se ha propuesto un síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria (CARS) para abarcar estos mecanismos de control. Con esto entendemos que, una respuesta equilibrada podría dar como resultado el control de la infección y la recuperación de la disfunción orgánica durante el proceso infeccioso, ya que el predominio de la respuesta inflamatoria conduciría a la disfunción orgánica múltiple, (23) mientras que un predominio de la respuesta antiinflamatoria, conocida comúnmente como inmunosupresión de la sepsis, podría conducir a la persistencia de infección o al desarrollo de nuevas infecciones, incluso oportunistas y de no intervenir de manera óptima, la muerte.

Hasta el día de hoy, son temas centrales de investigación la respuesta inflamatoria y antiinflamatoria, y sus mecanismos de contrarregulación, en donde estudios previos han evidenciado que en la evolución natural de la sepsis, existe una baja regulación de las funciones celulares. En estas investigaciones, que evalúan las funciones inmunes de las células de sangre periférica, se ha

evidenciado un amplio deterioro de la respuesta celular y metabólica en los mecanismos inmunológicos de la respuesta inflamatoria no controlada, encontrando que los monocitos de pacientes sépticos presentan una disminución de la expresión de HLA-DR y la producción de TNF-a e IL-6 después de la estimulación in vitro. (28, 29) Además, se informó que los neutrófilos presentan disminución de funciones esenciales (2, 32, 36) como la quimiotaxis, fagocitosis y generación de especies reactivas de oxígeno (ERO) y, lo que es más importante, se observan conteos de linfocitos disminuidos con funcionalidad reducida durante la sepsis. (24)

El énfasis de que, lo que diferencia la sepsis de la infección es una respuesta del huésped aberrante o desregulada y la presencia de disfunción orgánica, refleja con precisión el papel de los factores del huésped, como el género, la edad, los antecedentes genéticos y las enfermedades subyacentes, pero subestima el papel de los factores de virulencia del patógeno en la respuesta del huésped y las disfunciones celulares presentes durante la enfermedad. (25, 26)

Se han propuesto diferentes modelos para abarcar, entender y catalogar la respuesta inflamatoria y la inmunosupresión en la sepsis, fundamentados en el modelo inicial de análisis considerado bifásico, que mencionaba a la respuesta inflamatoria como antecesora a la respuesta inmunosupresora. (27) Sin embargo, más tarde, se reconoció que ambas respuestas son concomitantes, prevaleciendo una respuesta sobre la otra, lo que corroboró la complejidad de la participación celular y la revolución inmunológica presente en la sepsis.

Curiosamente, los conceptos anteriores convergen para concluir que las células del sistema inmune innato y adaptativo son, en general, hiporeactivas en pacientes sépticos prolongados, y no descarta esa misma actividad en pacientes con evolución tórpida de la enfermedad. (28, 29, 30) Esta afirmación debe equilibrarse, al menos en parte, con el argumento de que los cambios continuos en las funciones celulares durante la sepsis incluyen funciones inhibidas, preservadas y aumentadas, y esta modulación podría ser biológicamente relevante, con el

objetivo de controlar la inflamación y preservar la respuesta contra la infección. Un modelo que integra estos hallazgos es el que refiere, en un principio del proceso de infección, la producción de una respuesta inflamatoria inicial, que se desencadena cuando las células inmunes innatas detectan productos bacterianos y activan la respuesta inmunitaria adaptativa.

Con lo anterior, se potencia nuevamente la hipótesis, ya que cada vez hay más pruebas de que las vías metabólicas intracelulares modulan la función de las células inmunes, un campo denominado inmunometabolismo. (31)

Anteriormente, se pensaba que las manifestaciones hemodinámicas de la sepsis estaban relacionadas principalmente con la respuesta hiperinmune del huésped a un patógeno particular. (32) Sin embargo, un gran trabajo sobre la base molecular de la sepsis ha revelado una interacción mucho más matizada y compleja entre el agente infeccioso y huésped, lo que en conjunto produce las manifestaciones heterogéneas de sepsis, incluyendo alteraciones en el conteo total sérico de leucocitos, específicamente de linfocitos.

En un estudio danés, la linfopenia se asoció con un riesgo 1,7 veces mayor de muerte relacionada con la infección. (33) Diferentes estudios a lo largo de la última década han afirmado que el recuento bajo de linfocitos se correlaciona independientemente con la supervivencia de 28 días de los pacientes con sepsis. (34)

Hojat Sheikh y colaboradores (35), encontraron que la linfopenia se asoció de forma independiente con una mayor mortalidad a los 28 días y los pacientes con linfopenia eran mayores que el grupo control y tenían una necesidad significativamente mayor de ingreso en la UCI, una mayor probabilidad de choque séptico y también un incremento en el riesgo de reingreso a los 28 días debido a sepsis, con una puntuación SOFA más alta. (33, 36)

La linfopenia se define como una disminución de los linfocitos en sangre periférica, la mayoría de los autores concuerdan con un recuento de linfocitos <1500 células/ microLitro en adultos, lo que constituye del 8 al 33 % de los glóbulos blancos totales en la sangre periférica. (27) En algunos casos, el laboratorio solo reporta el porcentaje que representan los linfocitos, y la forma de calcular el recuento linfocitario total, no conlleva a mayor trabajo, que cálculo del recuento absoluto de linfocitos de la siguiente manera: $RAL \text{ (células / microL)} = \text{Leucocitos (células/ microL)} \times \% \text{ de linfocitos} \div 100$.

Los valores normales para el recuento absoluto de linfocitos generalmente corresponden a 1000 a 4000 linfocitos/ microL, pero pueden variar dependiendo del laboratorio que procese la muestra. En los subconjuntos de linfocitos las proporciones normales de linfocitos T (CD3 +) son de 60 a 80%, linfocitos B (CD20 +) de 10 a 20% y células asesinas naturales (CD56 +) de 5 a 10 % en la sangre periférica. (25)

La diferenciación y maduración de linfocitos son procesos que duran toda la vida y que tienen lugar en la médula ósea y los órganos linfoides secundarios como son ganglios linfáticos, bazo y timo. Existen diferentes causas de linfopenia diferentes a sepsis, y se incluyen infecciones como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); desnutrición proteico-energética; enfermedad sistémica; trastornos de inmunodeficiencia congénita, tales como inmunodeficiencia variable común; enfermedades autoinmunes específicas, quimioterapia y terapia inmunosupresora, incluyendo el uso de glucocorticoides.

Entre las causas más comunes de acuerdo a diferentes estudios, es de mencionarse, un estudio de 1042 adultos hospitalizados con un RLA <600/ microL, las causas más comunes de linfopenia fueron, en primer lugar la sepsis en un 24%, estado postoperatorio 22%, malignidad 17%, uso de glucocorticoides 15%, quimioterapia citotóxica y/o radioterapia 9% y trauma o hemorragia en 8%. (37)

En lo que a la primer causa referida en el párrafo anterior corresponde, es importante mencionar algunos aspectos importantes relacionados, y definiciones imprescindibles, la definición de sepsis se ha modificado a lo largo de los años, con el objetivo de mejorar y estandarizar la identificación temprana de pacientes en riesgo, así como el inicio de tratamiento oportuno, dirigido y adecuado. La investigación de biomarcadores clínicamente relevantes de sepsis está en curso y aún no ha dado resultados efectivos. (37)

Los sistemas de puntuación como la Evaluación Secuencial de Insuficiencia Orgánica (SOFA), la fisiología aguda y la evaluación de la salud crónica ayudan a estratificar el riesgo de los pacientes con sepsis. (13) Los avances en las técnicas de medicina de precisión y el desarrollo de una terapia dirigida a limitar los excesos de las cascadas inflamatorias y coagulatoras ofrecen vías potencialmente viables para futuras investigaciones.

Pese a los avances reveladores en la comprensión de la fisiopatología, el desarrollo de herramientas diagnósticas, pronósticas y terapéuticas, incluyendo de monitoreo hemodinámico y medidas de reanimación en este síndrome clínico, la sepsis sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes críticos, por lo que es importante abordar, integrar, analizar y clasificar los elementos involucrados en el proceso.

Dentro de la fisiopatología de la sepsis, se identifica un primer paso en el inicio de la respuesta del huésped al patógeno, la activación de células inmunes innatas, (30, 38) conformadas por macrófagos, monocitos, neutrófilos y células asesinas naturales, esto sucede gracias a la unión de agentes patógenos asociados patrones moleculares (PAMP) y los patrones moleculares asociados al daño (DAMP), coligados a receptores de reconocimiento de patrones específicos en estas células, en donde tienen amplia y reconocida participación los receptores de peaje (TLR), los receptores de leptina de tipo C, los receptores de tipo NOD (dominio de oligomerización de unión a nucleótidos) y los receptores de tipo RIG-1 (gen 1

inducible por ácido retinoico), receptores que activan vías de transducción de señales intracelulares que causan la transcripción y liberación de citocinas proinflamatorias como TNF α , IL-1 e IL-6. (38, 39, 40)

Algunos de los receptores de reconocimiento de patrones, como el grupo de receptores tipo NOD, pueden agregarse en complejos proteicos más grandes llamados inflamosomas, (12) que están involucrados en la producción de citoquinas cruciales, como IL-1 β e IL-18, así como caspasas, estas últimas, más que participando en la contraregulación de la respuesta inflamatoria, participan en la muerte celular programada. (25) Las citocinas proinflamatorias provocan la activación y proliferación de leucocitos, la activación del sistema del complemento, la regulación positiva de las moléculas de adhesión endotelial y la expresión de quimiocinas, la producción de factor tisular y la inducción de reactantes de fase aguda. (9, 14)

En la sepsis, hay una exageración de la respuesta inmune anterior que resulta en daño colateral y muerte de las células y tejidos del huésped, de igual forma, está presente una intersección entre las vías inflamatorias y hemostáticas, con la activación simultánea de las cascadas inflamatorias y de coagulación. Se cree que la hipercoagulabilidad de la sepsis se debe a la liberación del factor tisular de las células endoteliales alteradas (otras fuentes incluyen monocitos y células polimorfonucleares). (4, 6, 21) El factor tisular provoca la activación sistémica de la cascada de coagulación, lo que resulta en la producción de trombina, activación de plaquetas y formación de coágulos de plaquetas y fibrina, produciéndose así microtrombos que pueden causar defectos de perfusión locales que resultan en hipoxia tisular y disfunción celular.

Además del efecto procoagulante descrito, hay una depresión de los efectos anticoagulantes de la proteína C y la antitrombina que normalmente atenuarían la cascada de coagulación. También se sabe que tiene potentes efectos antiinflamatorios mediante la inhibición de TNF α , IL-1 β e IL-6 y limitante de adhesión

de neutrófilos y monocitos al endotelio. En pacientes con inflamación sistémica grave, como en la sepsis, hay una disminución de los niveles plasmáticos de proteína C, una regulación negativa de la trombomodulina y bajos niveles de proteína S, lo que permite la propagación no regulada de la cascada de coagulación.

Con lo anterior, se ha observado una reducción de la fibrinólisis como resultado de la sepsis. (21) A medida que aumentan los niveles de TNF α e IL-1 β , los activadores de plasminógeno tisular se liberan de las células endoteliales vasculares. El aumento resultante en la activación de la plasmina, se atenúa por el aumento sostenido del inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1 (PAI-1). El efecto neto es la disminución de la fibrinólisis y la eliminación de fibrina, lo que contribuye a la perpetuación de la trombosis microvascular.

Curiosamente, el estado proinflamatorio inicial de sepsis a menudo es reemplazado por un estado prolongado de inmunosupresión, donde existe un componente primordial que se caracteriza por una disminución en el número de células T, tanto auxiliares como citotóxicas, lo que conlleva, tras la exposición a múltiples procesos dañinos, a la apoptosis celular de este linaje, y una disminución de la respuesta a las citocinas inflamatorias durante el proceso. (27)

Los estudios han demostrado consistentemente, una disminución en la producción de citocinas con participación clave en la respuesta inflamatoria, principalmente IL-6 y TNF en respuesta a la endotoxina del patógeno. Ejemplo de esto, es la demostración de que en pacientes sépticos, se observó que los neutrófilos expresaron menos receptores de quimiocinas, y hubo una quimiotaxis disminuida en respuesta a IL-8. Los hallazgos anteriores, sugieren que el sistema inmune en un individuo séptico no puede organizar una respuesta inmune efectiva a infecciones bacterianas, virales o fúngicas secundarias. En otro estudio, se demostró que un recuento bajo de linfocitos absolutos al inicio de la sepsis, específicamente en el día 4 del diagnóstico, es predictivo de mortalidad a los 28 días y al año, por lo que se ha postulado que la linfopenia temprana puede servir

como un biomarcador para la inmunosupresión en la sepsis, y por ende para pronóstico de la enfermedad. (21)

La disfunción de tejidos y órganos en la sepsis está en parte explicada por la hipoperfusión que suscita la disfunción cardiovascular, cuya principal característica es el inicio agudo y reversible. Existen diferentes hipótesis que hablan de la relación de la miocardiopatía con las citocinas circulantes, como TNF α e IL-1 β , entre otras, que pueden causar depresión de los miocitos cardíacos y una interferencia con su función mitocondrial. (41)

La dilatación arterial y venosa inducida por mediadores inflamatorios resultantes como el óxido nítrico y la histamina, y la consiguiente reducción del retorno venoso, produce en la sepsis un estado de hipotensión y choque distributivo, que presenta dilatación de los tres componentes de la microvasculatura: arteriolas, vénulas y capilares, condición que aumenta por la fuga de líquido intravascular en el espacio intersticial como resultado de la pérdida de la función de barrera endotelial inducida por alteraciones en la cadherina endotelial y uniones estrechas, incrementando la producción de glucólisis anaeróbica en las células, y condicionando una mayor producción de ácido láctico. (32) Otro factor causal de daño celular importante, predominante en la cascada inflamatoria, es la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO), estimulada en parte por la disfunción de las mitocondrias, con una subsecuente caída en los niveles de ATP, lo que además asociado al estado hipercatabólico presente en la sepsis, conlleva a la presentación de alteraciones rápidas, irreversibles y significativas en la función de las células, incluyendo a los miocitos en lo que a gluconeogénesis respecta, cuya disfunción finalmente alterará la vía de alimentación u obtención de energía de las células inmunes. Además, el aumento de la resistencia a la insulina puede provocar un estado de hiperglucemia persistente que condicione alteración en las vías glucolíticas para la obtención de energía, y por ende, perpetuar o incrementar la disfunción celular.

Se ha tratado arduamente de estandarizar los criterios diagnósticos de sepsis, con la finalidad principal de entender la patobiología y dar un tratamiento dirigido que mejore el pronóstico e impacte en la mortalidad, sin embargo, parte del entendimiento y del manejo, incluye la búsqueda constante de biomarcadores lo más específicos y sensibles posibles para facilitar esta tarea. (42)

El término "biomarcador", un acrónimo de "marcador biológico", se refiere a una amplia subcategoría de signos médicos, es decir, indicaciones objetivas del estado médico observado desde fuera del paciente, que pueden medirse de manera precisa y reproducible. (8, 37)

El uso de biomarcadores en la investigación básica y clínica, así como en la práctica médica, se ha vuelto tan común que su presencia como puntos finales primarios en los ensayos clínicos ahora se acepta casi sin lugar a dudas. En el caso de biomarcadores específicos que se han caracterizado bien y se ha demostrado repetidamente que predicen correctamente los resultados clínicos relevantes en una variedad de tratamientos y poblaciones, este uso está completamente justificado y es apropiado. Sin embargo, en muchos casos, se supone que la "validez" de los biomarcadores se debe evaluar y reevaluar, pues se considera el estado conceptual actual de los biomarcadores como herramientas clínicas, de diagnóstico y orientación pronóstica, y no como puntos finales sustitutos en la investigación clínica. (43)

Hasta hace unos años, no se habían estipulado los biomarcadores predictores de mortalidad en sepsis, pues la sepsis no es una enfermedad específica sino un síndrome que abarca una patobiología aún del todo incierta.

La sepsis es una respuesta multifacética del huésped a un patógeno infeccioso que puede ser amplificada significativamente por factores endógenos. (16) Ahora, se reconoce que la sepsis implica la activación temprana de las respuestas pro y antiinflamatorias, junto con modificaciones importantes en las vías

no inmunológicas como cardiovascular, neuronal, autonómica, hormonal, bioenergética, metabólica y de coagulación, enviando la visión en investigación hacia todos los posibles biomarcadores predictores de mortalidad que tienen importancia pronóstica.

En la actualidad, seguimos en la búsqueda de una definición que guíe el manejo clínico y apoye a la realización de intervenciones exitosas, así como de biomarcadores con la misma finalidad. Ya se cuenta con avances incuestionables al incorporar el conocimiento actual en fisiopatología de la sepsis y proporcionar criterios de diagnóstico basados en bases de datos sólidas, pero aún se plantea la discusión sobre el uso de marcadores biológicos para la identificación temprana y el pronóstico del paciente con sepsis.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Definitivamente, no se puede negar el rápido crecimiento del número de pacientes con diagnóstico de sepsis, asociado en parte al establecimiento de criterios bien definidos para su diagnóstico y al mayor número de pacientes con factores de vulnerabilidad en nuestra población para presentar la misma. Sin embargo a pesar de las múltiples definiciones para estandarizar el diagnóstico de sepsis, aún no se han logrado definir estudios bioquímicos únicos o específicos para esta entidad, de igual forma se han tratado de generalizar predictores de mortalidad que coadyuven al pronóstico y, por ende, al manejo integral en un paciente con sepsis, sin embargo en el intento solo se han podido integrar escalas pronósticas como la escala SOFA y APACHE.

Como se describe en este escrito, incluso un grado modesto de disfunción orgánica, y aún más celular, cuando la infección se sospecha por primera vez se asocia con una mortalidad hospitalaria superior al 10%, y que puede llegar a ser hasta del 40%.

Actualmente se desconoce si la linfopenia está asociada con el riesgo de infección en individuos de la población general, lo que es un hecho, es que la sepsis es la principal causa de muerte en pacientes críticos, con una elevada morbi-mortalidad en general en los pacientes hospitalizados.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Es la linfopenia un predictor de mortalidad en pacientes con sepsis hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital Regional Tlalnepantla?

JUSTIFICACIÓN

La sepsis ha tomado gran relevancia en las últimas décadas como una de las principales causas de mortalidad en nuestro país. No hay ninguna duda de que la naturaleza de la linfopenia puede competir a diferentes etiologías, pero en lo que a sepsis respecta, la linfopenia es un hallazgo muy común que puede presentarse en cualquier paciente con este diagnóstico, la gran mayoría de estudios publicados sobre el tema, demuestran la participación de la inmunoregulación en la fisiopatología de la sepsis, que condiciona incluso una oportunidad como biomarcador predictivo de mortalidad, a la linfopenia.

La linfopenia identificada en los pacientes con sepsis ha cobrado gran relevancia en los últimos años por la evolución en nuestra comprensión de la patobiología molecular y la inmunología de la misma. Sin embargo, pese a contar con diversos sistemas de puntuación para predecir el riesgo de mortalidad, aún no está completamente esclarecida cual es la implicación de la linfopenia en el pronóstico ante el diagnóstico de sepsis.

Esta investigación podría ayudar a definir y mejorar la valoración pronóstica de los pacientes con sepsis en cuanto a las principales causas de infección respecta, orientando sobre el grado de vigilancia, monitorización e intervención oportuna en pacientes con presencia de linfopenia en el contexto de sepsis.

Nos encontramos ante la constante búsqueda de biomarcadores que puedan orientarnos de manera independiente sobre la mortalidad en sepsis, cabe mencionar que el recuento absoluto de linfocitos es una prueba rápida, de bajo costo y accesible en la mayor parte de los contextos hospitalarios, por lo que sería un biomarcador ideal con esta función.

HIPÓTESIS

Hipótesis nula

La linfopenia no es un predictor de mortalidad en pacientes con diagnóstico de sepsis hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital Regional Tlalnepantla.

Hipótesis alterna

La linfopenia es un predictor de mortalidad en pacientes con diagnóstico de sepsis hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital Regional Tlalnepantla.

OBJETIVOS.

Objetivo primario.

Evaluar si la linfopenia es un predictor de mortalidad en pacientes con sepsis hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital Regional Tlalnepantla.

Objetivos secundarios.

- Determinar la frecuencia de presentación de linfopenia en pacientes con sepsis.
- Evaluar la severidad de la linfopenia en pacientes con sepsis.
- Identificar la tasa de mortalidad en los pacientes que presentan linfopenia con diagnóstico de sepsis.
- Determinar el recuento absoluto de linfocitos al momento diagnóstico de sepsis.
- Describir la interacción dinámica entre los niveles de linfopenia al momento diagnóstico de sepsis y la mortalidad a los 28 días en pacientes con diagnóstico de sepsis.
- Comparar la distribución de la linfopenia en pacientes con sepsis.

METODOLOGÍA

El presente protocolo fue sometido a revisión y aprobado por el Comité Local de Investigación y Ética en Salud del Hospital Regional Tlalnepantla.

TIPO DE ESTUDIO

Diseño de estudio.

Se realizó un estudio prospectivo, observacional, descriptivo, transversal.

UNIVERSO DE TRABAJO, UBICACIÓN TEMPORO- ESPACIAL

Población de estudio

Fueron estudiados pacientes mayores de 18 años de edad con el diagnóstico de sepsis hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital Regional Tlalnepantla en el periodo del 01 de febrero de 2019 al 31 de enero de 2020.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Criterios de inclusión.

Se incluyeron en el estudio, pacientes de 18 años de edad o mayores con diagnóstico de sepsis a su ingreso hospitalario, incluyendo 5 categorías principales, neumonías, infección de tracto urinario, infección de tejidos blandos, infección gastrointestinal o sepsis abdominal y el rubro de otras infecciones que condicionen sepsis (incluidas la endocarditis, empiema, artritis séptica e infección de angioacceso). Los criterios diagnósticos para sepsis son los referidos en la *Tercera definición de consenso internacional para sepsis y choque séptico (Sepsis-3)*, evaluando la concordancia entre los puntajes existentes de inflamación (SIRS) o disfunción orgánica con la escala SOFA, y en el caso de pacientes con alguna insuficiencia orgánica de base, la concordancia entre los puntajes existentes con una escala de SOFA basal para el diagnóstico de sepsis. Los pacientes que contarán por lo menos con una determinación sérica de linfocitos en el momento diagnóstico de sepsis. Pacientes que aceptaran la participación y que firmaran la carta de consentimiento informado. Pacientes de ambos sexos con diagnóstico de sepsis.

Criterios de no inclusión:

No fueron incluidos pacientes menores de 18 años de edad. Pacientes que cursaron con alguna condición que se caracterizara por alteración en el recuento linfocitario, fuese cualquier síndrome de inmunodeficiencia, primaria o secundaria, incluyendo SIDA / VIH, cualquier malignidad (linfoma, leucemia o cáncer activo) o enfermedad sistémica (insuficiencia hepática crónica, desnutrición proteico-energética, autoinmune, reumatológica, hematológica, quimioterapia, terapia inmunosupresora) o de otra índole que condicionaran un nivel bajo de linfocitos séricos no asociado a sepsis. Participantes del estudio con datos incompletos de evaluación o la indeterminación de conteo linfocitario durante el periodo de observación, así como el diagnóstico de sepsis sin foco infeccioso identificado.

Criterios de eliminación.

Participantes que no autoricen continuar en observación, o el retiro del consentimiento informado al investigador en cualquier momento de realización del estudio de investigación. Pérdida de pacientes por traslado a otra unidad hospitalaria, cambio de servicio o defunción por causa diferente al diagnóstico de sepsis o sus complicaciones.

DEFINICIÓN OPERACIONAL Y VARIABLES

Definición de variables

Variable dependiente principal		
<i>Variable</i>	<i>Definición</i>	<i>Tipo de variable</i>
Mortalidad	Cantidad de personas que mueren en un lugar y en un período de tiempo determinados en relación con el total de la población.	Cualitativa, nominal, dicotómica

Variables independientes		
<i>Variable</i>	<i>Definición</i>	<i>Tipo de variable</i>
Recuento absoluto de linfocitos	Recuento de linfocitos <1000 células/microLitro en adultos.	Cuantitativa continua
Edad	Medida del tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona.	Cuantitativa, continúa.
Género	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas. A. Masculino. B. Femenino	Cualitativa, nominal dicotómica.
Índice de masa corporal	Índice sobre la relación entre el peso y la altura de un adulto, utilizada para el diagnóstico de bajo peso, sobrepeso u obesidad.	Cuantitativa, discreta.
SOFA	Escala para identificar la disfunción de órganos. Utilizado como herramienta diagnóstica de sepsis.	Cuantitativa, continúa.

Tipo de Infección	Invasión y multiplicación de agentes patógenos en los tejidos de un organismo, 5 rubros: neumonías, infección de tracto urinario, infección de tejidos blandos, infección gastrointestinal o sepsis abdominal y el rubro de otras infecciones que condicionen sepsis.	Cualitativa, nominal.
-------------------	---	-----------------------

Recopilación de la información

En el periodo comprendido por 12 meses, iniciando el 01 de febrero de 2019 y concluyendo el 31 de enero de 2020, se estudiaron pacientes hospitalizados en el piso de Medicina Interna, a cargo del servicio de Medicina Interna y Nefrología del Hospital Regional Tlalnepantla con diagnóstico de sepsis. Los participantes o responsables directos firmaron un consentimiento informado para su participación en el protocolo de estudio.

Se tomaron muestras de laboratorio con recuento absoluto de linfocitos al momento diagnóstico de sepsis, recabándose los resultados, identificando la presencia o ausencia de linfopenia y observando la mortalidad al día 28, adicionalmente y en base a los objetivos, se calculó SOFA y APACHE II.

Cabe mencionar que en este estudio hubo pérdida de 5 pacientes por criterios de eliminación.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

CRONOGRAMA ACTIVIDADES PROTOCOLO							
Actividad programada	Noviembre-Diciembre 2018	Enero 2019	Febrero 2019–Enero 2020	Marzo 2020	Abril -Junio 2020	Julio- Agosto 2020	Septiembre- Octubre 2020
Elección del tema y desarrollo del pensamiento	Investigador						
Revisión de la bibliografía y elaboración del protocolo	Investigador						
Recolección de datos			Investigador				
Revisión del protocolo				Comité de ética			
Análisis de datos y procesamiento					Investigador		
Presentación de resultados y revisión						Investigador/ Comité de ética	
Publicación							Investigador
<i>Elaborado por M.C. Karen Viridiana Patiño Amaro</i>							

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el programa estadístico Minitab Versión 19, 2018 Pennsylvania State University. De esta forma, se realizó un análisis descriptivo del estudio que se representó mediante las fórmulas para media, mediana y desviación estándar para las variables definidas como continuas y descripción en porcentaje para las variables cualitativas. Continuando el análisis, se realizaron pruebas de T de student en las muestras no pareadas. En este estudio se determinó como valor con significancia estadística una $p < 0.05$, asociada a un intervalo de confianza del 95%.

Las diferencias en las características basales se evaluaron mediante la extensión de Cuzick a la prueba de suma de rangos de Wilcoxon para variables continuas y regresión logística para variables categóricas. Las correlaciones entre el recuento de linfocitos y las covariables se calcularon utilizando la correlación de rango de Spearman.

Las interacciones se probaron para usar una prueba de razón de probabilidad. Estos análisis se planificaron antes del inicio del estudio. Además de la edad, los análisis se ajustaron adicionalmente por sexo, edad, tipo de infección, y escalas de mortalidad.

ASPECTOS ÉTICOS

Primordialmente en la realización del estudio, el investigador se apegó a la modificación de la Declaración de Ginebra (Anexo 2), adoptada por la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, Ginebra, Suiza, Setiembre 1948 y revisada en Setiembre 1994. Asintiendo que al integrarme como miembro de la comunidad médica, juro solemnemente consagrar mi vida al servicio de la humanidad, tratar con respeto y gratitud a mis maestros, cumplir mi deber profesional a conciencia y con dignidad, preocuparme ante todo por la salud de mis pacientes, guardar los secretos confiados por el paciente, aun después de su muerte, mantener por todos los medios que están a mi alcance, el honor y las nobles tradiciones de la profesión médica, no permitir que circunstancias vinculadas con la edad, el estado de salud, el credo, el origen étnico, el sexo, la nacionalidad, las convicciones políticas, la orientación sexual o la posición social me impidan el cumplimiento de mi deber para con el paciente, mantener el mayor respeto por la vida humana desde sus comienzos, aún bajo amenazas, y no utilizar los conocimientos médicos en contra de las leyes de la humanidad.

El presente estudio se realizó siguiendo las recomendaciones éticas de la Declaración de Helsinki (2013); Reporte Belmont y las Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos, (CIOMS 2002). La ejecución del estudio fue acorde a los lineamientos nacionales del reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, artículo 13: “En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar”.

Además, se mantuvo el cumplimiento al Reglamento General de Salud en Materia de Investigación para la salud. Título Segundo: “De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos”. De acuerdo con los artículos 13 a 27, esta investigación fue clasificada como de riesgo nulo al ser un estudio observacional y no experimental, con la puntuación únicamente de escalas que ya están estandarizadas por su valor pronóstico como predictores de mortalidad.

En todo momento se mantuvo la confidencialidad de los pacientes de acuerdo a las NOM- 004-2012, del expediente clínico.

RESULTADOS

De acuerdo con los casos de sepsis, de los 258 pacientes con diagnóstico de sepsis en hospitalización de Medicina Interna del Hospital Regional Tlalnepantla, 77 (29.8%) pacientes no fueron incluidos en el estudio o fueron eliminados del mismo, 51 pacientes no fueron incluidos por presentar una condición patológica asociada a linfopenia de manera inherente (Tabla 1), entre las principales enfermedades causantes de linfopenia en nuestro servicio por una causa diferente a sepsis fueron: la insuficiencia hepática crónica, desnutrición proteico- calórica, quimioterapia o cáncer activo, virus de inmunodeficiencia humana adquirida/SIDA, enfermedad autoinmune activa.

De los 207 casos que cumplieron los criterios de inclusión, fueron excluidos 21 (8.1%) pacientes debido a que presentaban datos incompletos, por no contar con información completa para el diagnóstico de sepsis, no cumpliendo con la definición operacional por presentar alteración en la puntuación de la escala SOFA por alguna insuficiencia orgánica previa, específicamente por enfermedad renal crónica, sin registro en expedientes previo para identificar puntuación de escala SOFA basal, 5 pacientes fueron eliminados ya que egresaron de Medicina Interna por cambio de servicio (Tabla 1).

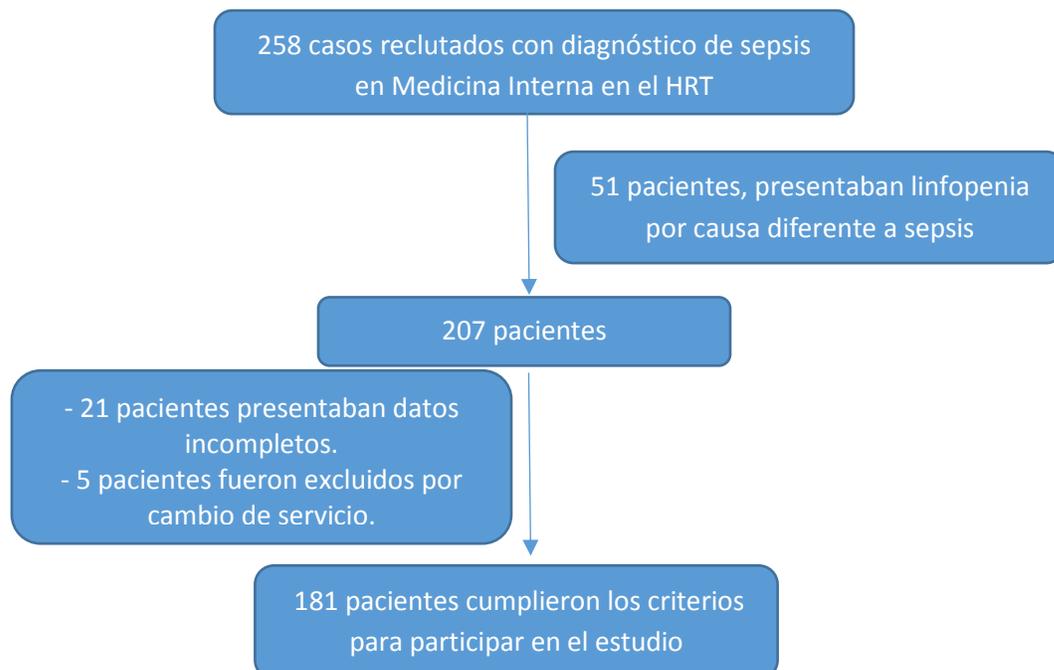


Figura. 1 Flujograma de proceso de selección de la población en estudio (*Fuente: Realización propia con información tomada de la base de datos*)

Se observó que de los 181 pacientes incluidos en el estudio, 96 (53%) correspondían al sexo masculino, y 85 (47%) correspondían al sexo femenino (Figura 2). En cuanto a la edad, para facilitar el análisis se agruparon en grupos etarios de acuerdo a la Organización de la Salud encontrando la mayor concentración en el grupo etario (Figura 3) en edad avanzada >60 años, se observaron 109 pacientes (60%), 36-59 años 65 pacientes (10.9%) y en el grupo etario de 18-35 años 17 pacientes (8%).

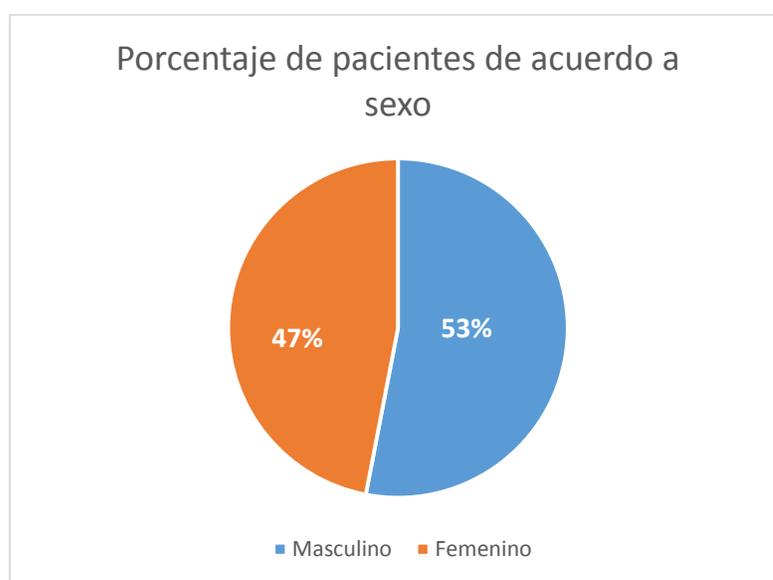


Figura 2. Gráfica que muestra la proporción en porcentaje de los participantes incluidos en el estudio de acuerdo a su sexo, observando un predominio de participantes del sexo masculino. (Fuente: Realización propia con información tomada de la base de datos)

Se establecieron 5 categorías para sepsis por neumonía, infección del tracto urinario, infección abdominal o gastrointestinal, infección tejidos blandos y otras infecciones, en donde la más prevalente fue la neumonía, seguida en frecuencia de acuerdo al orden descrito, lo cual se corrobora con la literatura internacional (Figura 4).

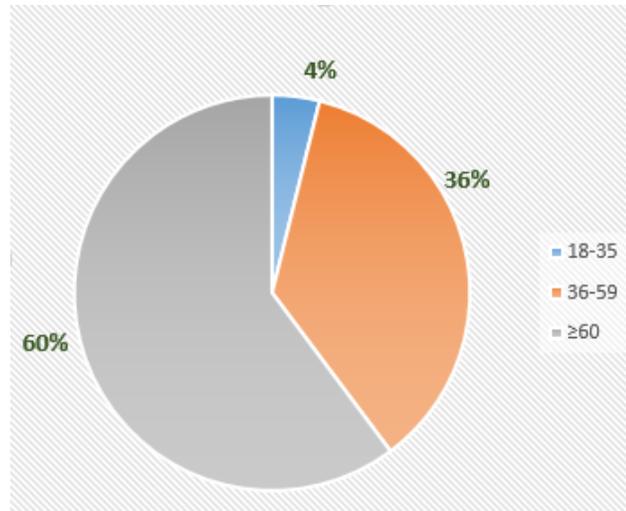


Figura 2. Gráfica en la que se muestra la distribución de porcentaje de acuerdo con el grupo etario, en donde se observa que el grueso de la población en estudio se encuentra en el grupo de >60 años. (Fuente: Realización propia con información tomada de la base de datos)

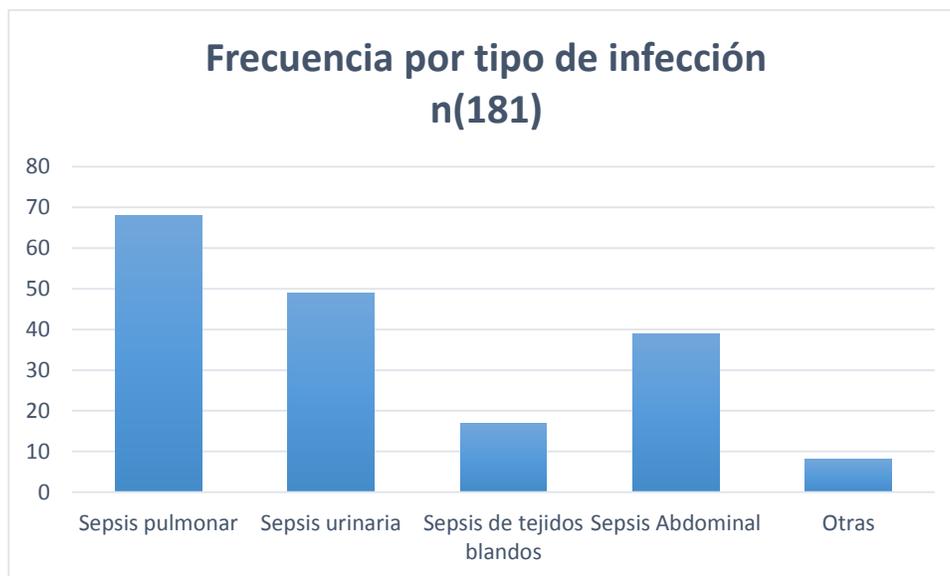


Figura 4. Gráfica de barras en la que se muestra la distribución en frecuencia de las 5 categorías por tipo de proceso infeccioso, sepsis pulmonar, sepsis urinaria, sepsis abdominal o gastrointestinal y sepsis por otras infecciones, en donde la más prevalente fue la neumonía, seguida en frecuencia de acuerdo al orden descrito, lo cual se corrobora con la literatura internacional. (Fuente: Realización propia con información tomada de la base de datos)

Internacionalmente, no hay consenso sobre la definición de linfopenia. El valor de corte varía ligeramente entre los laboratorios, para este estudio el punto de corte fue de 1000 células por microLitro. El recuento absoluto de linfocitos se obtuvo a través del procesamiento de muestra de sangre en tubos EDTA en la fecha del examen, en el laboratorio de nuestra unidad procesado el mismo día de toma de la muestra.

Tabla 1. Pacientes excluidos por cambio de servicio

Cambio de servicio	Diagnóstico de egreso	Pacientes (n)	Porcentaje (n) (%)
Cirugía General	Absceso parieto-cólico	1	2 (0.77%)
	Infección de herida quirúrgica	1	
Traumatología y ortopedia	Osteomielitis	1	1(0.38%)
	Cistitis enfisematosa	1	
Urología	Pielonefritis enfisematosa	1	2 (0.77%)
Total		5	1.9%

(Fuente: Realización propia con información tomada de la base de datos)

Se incluyeron 181 pacientes con sepsis durante el periodo febrero 2019 a enero 2020. El cuadro 1 muestra las características de la población de estudio. En nuestra muestra el 12.7% presentó linfopenia (n=23) y el 87.3% no lo presentó (n=158). En cuanto a la presentación o ausencia de linfopenia de acuerdo a sexo, 13.5% de los hombres presentaron linfopenia, mientras que para el sexo femenino fue del 11.8%. La media de edad de la población con linfopenia fue de 60 años con una desviación estándar de 16.3 años.

Tabla 2. Linfopenia por patología diferente a sepsis

Enfermedad	Pacientes (n)	Porcentaje (%) (n=258)
Insuficiencia hepática crónica	14	5.4%
Desnutrición proteico- calórica	10	3.8%
Infección por VIH/ SIDA	5	1.9%
Quimioterapia o cáncer activo	10	3.8%
Enfermedad autoinmune activa	4	1.5%
Tratamiento inmunosupresor	4	1.5%
Alteraciones hematológicas diferentes a sepsis *	4	1.5%
Total	51	19.7%

* Leucemia, linfoma Hodgkin, Linfoma no Hodgkin, pancitopenia en estudio.
(Fuente: Realización propia con información tomada de la base de datos)

No se observaron diferencias significativas entre las personas que presentaron linfopenia en comparación con aquellas que no, en ninguna de las comorbilidades incluidas a excepción de la enfermedad renal crónica ($p=0.08$). El 21.9% de los que presentaron linfopenia presentó enfermedad renal crónica en comparación con 78.1% de aquellos pacientes con enfermedad crónica que no presentaron linfopenia.

Cuadro 1. Características de los pacientes con sepsis de acuerdo con la presencia de linfopenia

	<i>Con linfopenia, n (%) (linfocitos <1000)</i>	<i>Sin linfopenia, n (%) (linfocitos ≥ 1000)</i>	<i>Valor p</i>
Género, %			
Masculino	13 (13.5%)	83 (86.5%)	
Femenino	10 (11.8%)	75 (88.2%)	0.72
Edad, media ± DE*	60.2 ± 16.3	62 ± 14.5	0.42
Peso, %			
Normal	21 (13.5%)	134 (86.5%)	
Sobrepeso	0 (0%)	3 (100%)	
Obesidad	2 (8.7%)	21 (91.3%)	0.64
Diabetes, %			
No	13 (13.7%)	82 (86.3%)	
Sí	10 (11.6%)	76 (88.4%)	0.67
Hipertensión, %			
No	16 (13.8%)	100 (86.2%)	
Sí	7 (10.8%)	58 (89.2%)	0.55
Hipotiroidismo, %			
No	23 (13.1%)	153 (86.9%)	
Sí	0 (0%)	5 (100%)	0.38
EPOC, %			
No	19 (11.7%)	143 (88.3%)	
Sí	4 (21.1%)	15 (78.9%)	0.24
Enfermedades neurológicas, %**			

	No	22 (12.6%)	153 (87.4%)	
	Sí	1 (16.7%)	5 (83.3%)	0.76
Enfermedad renal crónica, %				
	No	16 (10.7%)	133 (89.3%)	
	Sí	7 (21.9%)	25 (78.1%)	0.08
Enfermedades cardiovasculares, %				
	No	22 (13.3%)	143 (86.7%)	
	Sí	1 (6.2%)	15 (93.8%)	0.41
Otras enfermedades ^a				
	No	21 (14.0%)	129 (86.0%)	
	Sí	2 (6.5%)	29 (93.5%)	0.25

EPOC: Enfermedad obstructiva crónica. *Valor p calculado a partir de una prueba de t

** Incluye: neuropatía, epilepsia, depresión, enfermedad de Parkinson y Alzheimer

^a Incluye: dislipidemia, neumonitis de etiología autoinmune, esclerosis múltiple, gota, fractura de cadera, úlcera gástrica, nefritis tubulointersicial, pancreatitis, poliquistosis, AR, CAD, EVC y apnea del sueño. Análisis estadístico con prueba tipo chi cuadrada.

(Fuente: Realización propia con información tomada de la base de datos)

En el cuadro 2 se presentan las complicaciones de los pacientes de acuerdo con su diagnóstico de linfopenia. En el 86.9% de los pacientes con linfopenia se utilizaron vasopresores durante su estancia hospitalaria comparado con el 16.5% de pacientes sin linfopenia que requirieron uso de vasopresores, esta diferencia fue estadísticamente significativa (Figura 5). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre aquellos pacientes con linfopenia y sin linfopenia y el desarrollo de infecciones secundarias.

Por otro lado, la presencia de otras complicaciones presentó diferencias significativas entre los pacientes con linfopenia y sin linfopenia (valor $p < 0.01$). De los pacientes con linfopenia el 47.8% no presentó otras complicaciones, 13% requirieron de ventilación mecánica invasiva o presentaron falla orgánica múltiple y el 17.4% presentó choque séptico refractario.

Cuadro 2. Complicaciones de los pacientes con sepsis de acuerdo con la presencia de linfopenia.

	<i>Con linfopenia, n (%) (linfocitos <1000)</i>	<i>Sin linfopenia, n (%) (linfocitos \geq 1000)</i>	<i>Valor p</i>
Uso de vasopresor			
No	3 (13.1%)	132 (83.5%)	
Sí	20 (86.9%)	26 (16.5%)	<0.01
Infección secundaria			
No	20 (86.9%)	144 (91.1%)	
Neumonía intrahospitalaria	2 (8.7%)	6 (3.8%)	
Infección de vías urinarias	1 (4.6%)	5 (3.2%)	0.89
Infección de tejidos blandos	0 (0%)	1 (0.6%)	
Gastroenteritis	0 (0%)	1 (0.6%)	
Otras complicaciones			
No	11 (47.8%)	125 (79.1%)	
Delirio	0 (0%)	1 (0.6%)	<0.01
Lesión renal aguda	0 (0%)	12 (7.6%)	

Ventilación mecánica incisiva	3 (13.0%)	13 (8.2%)
Falla orgánica múltiple	3 (13.0%)	2 (1.3%)
CID	1 (4.4%)	1 (0.6%)
Ventilación mecánica no invasiva	1 (4.4%)	1 (0.6%)
Choque séptico refractario	4 (17.4%)	3 (1.9%)

Análisis estadístico realizado con prueba tipo chi cuadrada. (Fuente: Realización propia con información tomada de la base de datos)

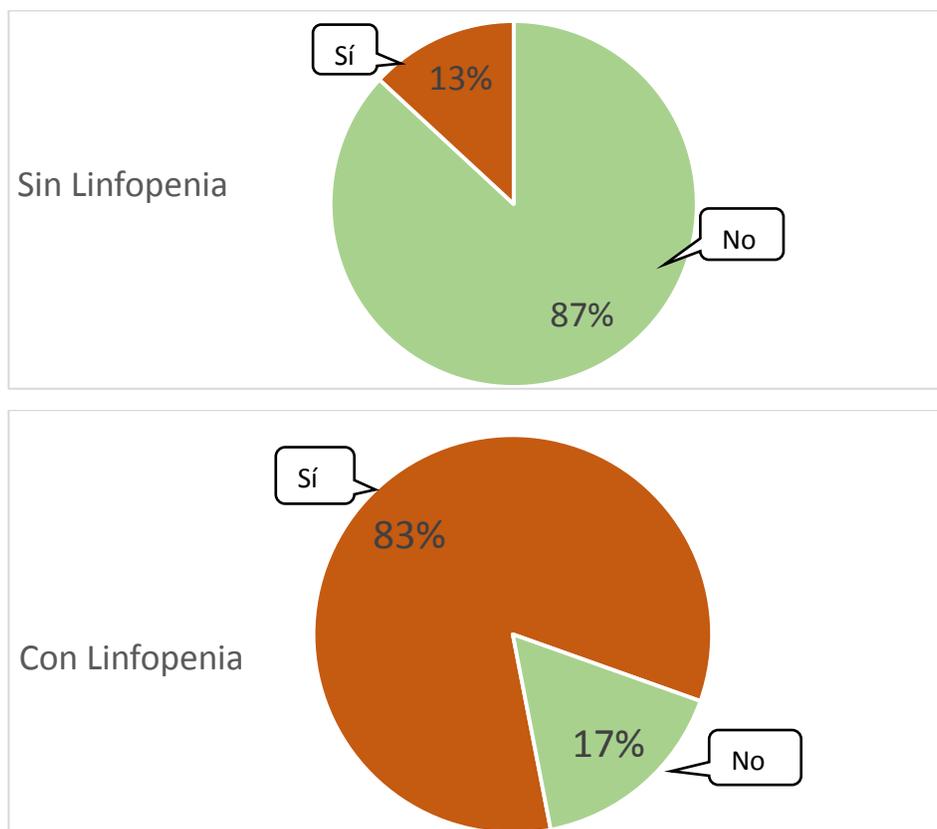


Figura 5. Uso de aminas de acuerdo con el estado de linfopenia en pacientes con sepsis. (Fuente: Realización propia con información tomada de la base de datos)

La media de linfocitos en la población fue de 1878 ± 842.9 . En los pacientes que murieron, la media fue de 1236.18 ± 823.24 y en los pacientes que sobrevivieron fue de 2048.59 ± 565.73 . Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0.001$).

El cuadro 3 muestra los resultados de la regresión de las variables asociadas a la defunción. Aquellos pacientes con linfopenia presentaron significativamente (valor $p < 0.001$) 3 veces más riesgo (IRR: 3.31 [IC 95% 1.59-6.88]) de morir comparados con aquellos que no presentaron linfopenia (Figura 6). Por cada año que se aumenta la edad, el riesgo de morir se incrementó 6% (IRR: 1.06 [IC 95% 1.03-1.09]) este incremento fue estadísticamente significativo (valor $p < 0.001$). Además, la obesidad también se asoció significativamente (valor $p 0.054$) con un riesgo elevado de muerte del 72% (IRR: 1.72 [IC 95% 0.99-3.01]).

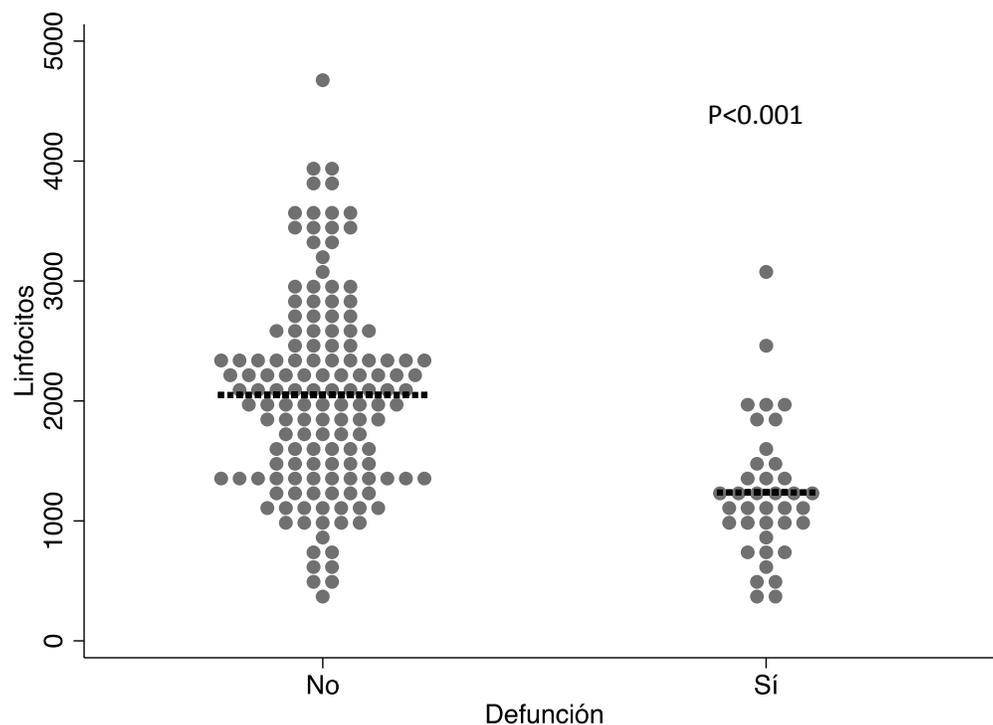


Figura 6. Linfocitos en pacientes con sepsis de acuerdo con la mortalidad a los 28 días. (Fuente: Realización propia con información tomada de la base de datos)

Cabe mencionar que en este estudio ser mujer se asoció a 42% menor riesgo de defunción comparado con ser hombre, sin embargo, el resultado no fue significativo. El EPOC, se asoció de manera marginalmente significativa (valor p 0.075) incrementando dos veces más el riesgo de morir (IRR: 2.18 [IC 95% 0.92-5.10]), comparado con aquellos pacientes que no presentaron EPOC. No se encontró asociación con defunción con ninguna de las siguientes comorbilidades: diabetes tipo 2, hipertensión arterial sistémica, enfermedad renal crónica, enfermedades neurológicas ni enfermedades cardíacas.

Cuadro 3. Análisis multivariado de las variables asociadas a defunción en pacientes con sepsis.

	IRR (IC 95%)	Valor p
Linfopenia		
No		REF
Sí	3.31 (1.59-6.88)	<0.001
Sexo		
Masculino		REF
Femenino	0.58 (0.29-1.18)	0.13
Edad	1.06 (1.03-1.09)	<0.001
Peso		
Normal	REF	
Sobrepeso/Obesidad	1.72 (0.99-3.01)	0.05
Diabetes tipo 2		
No		REF
Sí	1.18 (0.51-2.73)	0.694
Hipertensión arterial sistémica		
No		REF

	Sí	0.71 (0.29-1.69)		0.442
EPOC	No		REF	
	Sí	2.18 (0.92-5.15)		0.075
Enfermedad renal crónica	No		REF	
	Sí	1.01 (0.36-2.82)		0.985
Otras enfermedades	No		REF	
	Sí	2.60 (1.02-6.62)		0.045

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Ajustado por enfermedades neurológicas y enfermedades cardíacas. (Fuente: Realización propia con información tomada de la base de datos)

DISCUSIÓN

En los últimos años, numerosos estudios observacionales han identificado una asociación directa e independiente entre la linfopenia inducida por sepsis y los desenlaces fatales y complicaciones como resultado en pacientes sépticos. Ejemplo de esto fue un estudio realizado en un Hospital Universitario, que mostró que, entre todas las causas de ingreso, la sepsis fue la primera etiología responsable de la linfopenia en pacientes hospitalizados por cualquier causa. (43)

En este estudio se encontró que el 12.7% de los pacientes con sepsis presentaron linfopenia. Otros estudios revelan porcentajes variados. Vahedi y colaboradores reportaron en una cohorte de 143 pacientes con sepsis el 65,3% (81 pacientes) de los casos estudiados tenían linfopenia definida en $<1,500$ cel/mm³. Este contraste, por sí mismo, resulta interesante, así como la relación de pacientes con sepsis sobrevivientes (88.1%) y no sobrevivientes (38.6%) con linfopenia reportados. (26)

La inmunosupresión observada durante la sepsis es resultado de la apoptosis que afecta a múltiples tipos de células inmunológicas, de acuerdo a lo que la literatura refiere, ya desde décadas anteriores. Existen 2 consecuencias principales del proceso apoptótico durante la sepsis. En primer lugar, durante la sepsis el organismo induce una respuesta contrarreguladora con moléculas antiinflamatorias e intolerancia inmunológica. El efecto antiinflamatorio durante el desarrollo y evolución del proceso séptico participa en la apoptosis de células con importante participación inmunológica, lo que altera los resultados clínicos observados en diferentes estudios. Un estudio realizado por el grupo de trabajo de Hotchkiss mostró que, en ratas, la administración de esplenocitos apoptóticos antes de la inducción de peritonitis disminuyó la producción de interferón-gamma (IFN- γ) y empeoró la supervivencia de los animales, en comparación con la transferencia de esplenocitos necróticos. (45)

La segunda consecuencia importante de la apoptosis en la respuesta inmune después de la sepsis, es la pérdida celular masiva resultante que se observa en los pacientes. Si bien se ha descrito para otros tipos de células, como las células dendríticas, este fenómeno representa la principal causa de la linfopenia grave

inducida por sepsis. (42) Además, la proporción de linfopenia por apoptosis en los pacientes con sepsis varía entre 2% -18%. (9) Lo que podría explicar que no todos los pacientes presenten linfopenia durante una sepsis incipiente o en etapa temprana.

Se encontró que los pacientes con sepsis y linfopenia requirieron el uso de apoyo vasopresor en un mayor porcentaje que aquellos sin linfopenia. Esto es resultado de que la linfopenia al ingreso está asociado a mayor riesgo de muerte, probablemente a través de la evolución a choque séptico y por lo tanto, una mayor probabilidad de uso de vasopresores para mantener cifras tensionales meta de acuerdo a guías de manejo de sepsis. (47, 48)

Se encontró que los pacientes con linfopenia tienen 3 veces el riesgo de muerte comparado con los pacientes sin linfopenia. Esto es un mucho menor a lo reportado por Vahedi y colaboradores, que encontraron un riesgo 364.6 veces más de muerte en pacientes con linfopenia, sin embargo, hicieron un análisis multivariado mediante una regresión logística, la cual sobreestima el efecto cuando la prevalencia es mayor al 10% en lo referido en su discusión.

Dentro de las limitaciones de este estudio, se encuentra que la linfopenia solo fue medida al ingreso y no se realizaron otras mediciones durante la evolución clínica, en donde tal vez, de haberse realizado se pudiesen haber presentado valores fluctuantes. Tampoco se recolectó información en cuanto a si el paciente evolucionó a choque séptico de forma inicial o tras la afección de una infección secundaria intrahospitalaria, siendo el choque séptico descrito como un fuerte predictor de la mortalidad a los 28 días. (38) Además, los resultados no son generalizables a todos los pacientes con sepsis, solo a los pacientes con sepsis hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital Regional Tlalnepantla.

En este estudio se observó una asociación estadísticamente significativa de la linfopenia con la mortalidad en pacientes con sepsis, coincidiendo con los diferentes estudios que se han realizado en la última década. Se mencionan algunos estudios en los que también se corroboró este resultado, concluyendo que los recuentos de linfocitos de células B y T se habían reducido significativamente

durante la primera semana de diagnóstico en pacientes que murieron de sepsis. (35, 39, 43)

De igual forma, Drewry y colaboradores en el 2014 estudiaron a un grupo de pacientes sepsis e informó la muerte de un porcentaje importante en pacientes con linfopenia y diagnóstico de sepsis. Mostraron que la mediana del recuento de linfocitos en el cuarto día de ingreso hospitalario fue un buen predictor independiente en la predicción de mortalidad. (16)

Al igual que en la literatura internacional, la neumonía y las infecciones del tracto urinario fueron las fuentes más frecuentes de sepsis en la población que se estudió. Hojat Sheikh en el 2019, demostró una asociación cuantitativa entre la linfopenia y el riesgo de bacteriemia. Con lo anterior, podríamos considerar que la linfopenia pudiese considerarse como un predictor de mortalidad.

El presente estudio tiene algunas limitaciones, una de ellas tiene que ver con el hecho de que el seguimiento de la linfopenia en los pacientes no fue seriado, condición que pudo estar asociada a la evolución del paciente o respecto a la etapa del proceso séptico. Aun cuando buscando atenuar tal riesgo, la medición de los niveles de linfocitos totales, en ningún caso fueron realizados después de 24 horas a partir del ingreso de los pacientes.

De igual manera, la presente investigación no permite conocer la incidencia de linfopenia en pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna al contar con una muestra de pacientes a conveniencia. Para obtener información sobre todos los puntos antes citados, habrán de ser realizados futuros estudios con el diseño y elementos de evaluación adecuados para tales propósitos.

CONCLUSIÓN

La linfopenia <1000 es un predictor de la mortalidad a los 28 días en pacientes con diagnóstico de sepsis, independientemente de la edad y otras comorbilidades. El recuento de linfocitos es un biomarcador prometedor, de bajo costo, rápido y fácilmente disponible como predictor de mortalidad.

Nuestra investigación, en la que se dio seguimiento a los pacientes durante un periodo de 28 días y se observó la mortalidad en los pacientes con linfopenia, deja claro que la linfopenia es un problema que se presenta no sólo en pacientes hospitalizados con diagnóstico de sepsis, sino también en otras patologías sistémicas, sin embargo, en este contexto se evidencia su asociación con el desarrollo de graves complicaciones como uso de vasopresores y muerte, por lo que debe realizarse en forma rutinaria su búsqueda temprana, siendo el recuento de linfocitos un biomarcador prometedor, de bajo costo, rápido y fácilmente disponible como predictor de mortalidad en unidades hospitalarias de segundo nivel como el Hospital Regional Tlalnepantla ISSEMyM.

BIBLIOGRAFÍA

1. Casserly Gyawali, Karan Ramakrishna and Amit S Dhamoon. (February 2019). Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Medicine*, Vol. 7, 1-13.
2. Kaukonen K, Bailey M, Pilcher D, et al. (2015). Systemic inflammatory response syndrome criteria indefining severe sepsis. *N Engl J Med*. 372(17), 1629-1638.
3. Gül F, Arslantaş MK, Cinel I, et al. (2017). Changing definitions of sepsis. *Turk J Anaesthesiol Reanim*, Vol. 45(3), 129–138.
4. Esquerdo KF, Sharma NK, Brunialti MKC, et al. (2017). Inflammasome gene profile is modulated in septic patients, with a greater magnitude in non-survivors. *Clin Exp Immunol*. 189, 232–240.
5. Kaukonen K, Bailey M, Suzuki S, et al. (2014). Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000–2012. *JAMA*, Vol. 311(13), 1308–1316.
6. Funk DJ, Parrillo JE and Kumar A. (2009). Sepsis and septic shock: a history. *Crit Care Clin*, Vol. 125(1), 83-101.
7. Hotchkiss RS, Karl IE. (2003). The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*. 348, 138–150.
8. Jeffrey E Gotts, Michael A Matthay. (2016). Sepsis: pathophysiology and clinical management. *The BMJ*, Vol. 353, i1585.
9. Le Tulzo, Yves. (2002). Early Circulating Lymphocyte Apoptosis in Human Septic Shock Is Associated with Poor Outcome. *Shock*, 18, 487-494.
10. Shankar-Hari M, Phillips G, Levy ML, et al. (2016). Assessment of definition and clinical criteria for septic shock. *JAMA*, Vol. 315(8), 775-787.
11. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. (2003). International Sepsis Definitions Conference. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. *Intensive Care Med*, Vol. 29 (4), 530-538.
12. Raith EP, Udy AA, Bailey M, et al. (2017). Prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the ICU. *JAMA*, 317, 290–300.
13. Serafim R, Gomes JA, Salluh J, Póvoa P. (2018). A comparison of the quick-SOFA and systemic inflammatory response syndrome criteria for

the diagnosis of sepsis and prediction of mortality: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 153, 646–655.

14. Seymour CW, Liu V, Iwashyna TJ, et al. (2016). Assessment of clinical criteria for sepsis. *JAMA*, Vol. 315 (8), 762-74.
15. Rigato O, Salomao R. (2003). Impaired production of interferongamma and tumor necrosis factor-alpha but not of interleukin 10 in whole blood of patients with sepsis. *Shock*. 19, 113–116.
16. Wiersinga WJ, Leopold SJ, Cranendonk DR, van der Poll T. (2014). Host innate immune responses to sepsis. *Virulence*, Vol. 5(1), 36-44.
17. Xiao W, Mindrinos MN, Seok J, Cuschieri J, et al. (2011). A genomic storm in critically injured humans. *J Exp Med*. 208, 2581–2590.
18. Davenport EE, Burnham KL, Radhakrishnan J, et al. (2016). Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 4, 259–271.
19. Salomão R., Ferreira B.L., ET AL. (2019). Sepsis: evolving concepts and challenges. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 52(4), e8595
20. Scicluna BP, van Vught LA, Zwinderman AH, et al. (2017). Classification of patients with sepsis according to blood genomic endotype: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 5, 816–826.
21. Adrie Christophe, Lugosi Maxime, et al. (2017). Persistent lymphopenia is a risk factor for ICU-acquired infections and for death in ICU patients with sustained hypotension at admission. *Ann. Intensive Care*. 7, 30.
22. Angus DC, vander Poll T. (2013). Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*, Vol. 369(9), 840-851.
23. Churpek MM, Zdravetz FJ, et al. (2015). Incidence and prognostic value of the systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunction sinward patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 192(8), 958-964.
24. Munoz C, Carlet J, Fitting C, et al. (1991). Dysregulation of in vitro cytokine production by monocytes during sepsis. *J Clin Invest*. 88, 1747–1754.
25. Chao Cao, Muming Yu and Yanfen Chai. (2019). Pathological alteration and therapeutic implications of sepsis-induced immune cell apoptosis. *Cell Death and Disease*. 10, 782.

26. Hojat Sheikh Motahar Vahedi, et al. (2019). Association of Lymphopenia with Short Term Outcomes of Sepsis Patients; a Brief Report. *Archives of Academic Emergency Medicine*, Vol. 7 (1), e14.
27. Thibaut Girardot, Thomas Rimmelé, et al. (2017). Apoptosis-induced lymphopenia in sepsis and other severe Injuries. *Springer Science Business Media*. 22 (2), 295-305.
28. Otto GP, Sossdorf M, Claus RA, Rodel J, Menge K, Reinhart K, et al. (2011). The late phase of sepsis is characterized by an increased microbiological burden and death rate. *Crit Care*. 15, r183.
29. Pearce EL, Pearce EJ. (2013). Metabolic pathways in immune cell activation and quiescence. *Immunity*. 38, 633–643.
30. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. (2016). The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*, Vol. 315(8), 801-810.
31. O'Neill LA, Kishton RJ, Rathmell J. (2016). A guide to immunometabolism for immunologists. *Nat Rev Immunol*. 16, 553–565.
32. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, et al. (2015). Lactate measurements in sepsis- induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign data base. *Crit Care Med*. 43(3).
33. Warny M, Helby J, Nordestgaard BG, et al. (2018). Lymphopenia and risk of infection and infection-related death in 98 344 individuals from a prospective Danish population-based study. *PLoS Med*, Vol. 15 (11), e1002685.
34. Ceccato Adrian, Meropi Panagiotarakou, et al. (2019). Lymphocytopenia as a Predictor of Mortality in Patients with ICU-Acquired Pneumonia. *J. Clin. Med*. 8, 843
35. Warny M, Helby J, Nordestgaard BG, et al. (2020). Incidental lymphopenia and mortality: a prospective cohort study. *CMAJ*, Vol. 192, e25.
36. Jens-Ulrik Stahr Jensen, Lars Peters, Theis S, et al. (2019). Biomarker-assisted identification of sepsis-related acute liver impairment: a frequent and deadly condition in critically ill patients. *Clin Chem*. 57 (9), 1422-1431
37. Weinberg SE, Sena LA, Chandel NS. (2015). Mitochondria in the regulation of innate and adaptive immunity. *Immunity*. 42, 406–417.
38. Rhee C, Gohil S, Klompas M. (2014). Regulatory mandates for sepsis care—reasons for caution. *N Engl J Med*, 370(18), 1673-1676.

39. Heagy W, Nieman K, Hansen C, et al. (2003). Lower levels of whole blood LPS-stimulated cytokine release are associated with poorer clinical outcomes in surgical ICU patients. *Surg Infect*, Vol. 4(2), 171–180
40. Alves-Filho JC, Spiller F, Cunha FQ. (2010). Neutrophil paralysis in sepsis. *Shock. Suppl* 1, 15–21.
41. Craig M. Coopersmith, Daniel De Backer, et al. (2018). Surviving sepsis campaign: research priorities for sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 44, 1400–1426.
42. Strimbu Kyle and Tavel Jorge A., M.D. (2010). What are Biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS.* 5(6): 463–466.
43. Castelino DJ, McNair P, Kay TW. (1997). Lymphocytopenia in a hospital population--what does it signify? *Aust N Z J Med*, Vol. 27, 170.
44. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. (2016). Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med.* 193, 259–272.
45. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. (2013). Sepsis- induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immuno*, Vol. 13(12), 862-874
46. Machado FR, Assuncao MS, Cavalcanti AB, et al. (2016). Getting a consensus: advantages and disadvantages of Sepsis 3 in the context of middleincome settings. *Rev Bras Ter Intensiva.* 28, 361–365.
47. Méndez Raúl, Menéndez Rosario, et al. (2019). Lymphopenic community-acquired pneumonia is associated with a dysregulated immune response and increased severity and mortality. *Journal of Infection.* 78, 423–431.
48. Monneret G, Lepape A, Voirin N, Bohe J, Venet F, Debard AL, et al. (2006). Persisting low monocyte human leukocyte antigen DR expression predicts mortality in septic shock. *Intensive Care Med.* 32, 1175–1183.
49. Rello J, Leblebicioglu H, members of ESGCIP. (2016). Sepsis and septic shock in low-income and middle-income countries: need for a different paradigm. *Int J Infect Dis.* 48, 120–122

ANEXOS

ANEXO 1

14. 1 LEY GENERAL DE SALUD

REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACION PARA LA SALUD

De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos

CAPITULO I

ARTÍCULO 13.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

ARTÍCULO 14.- La Investigación que se realice en seres humanos deberá desarrollarse conforme a las siguientes bases:

- I. Se ajustará a los principios científicos y éticos que la justifiquen;
- II.- Se fundamentará en la experimentación previa realizada en animales, en laboratorios o en otros hechos científicos.
- III.- Se deberá realizar sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo;
- IV.- Deberán prevalecer siempre las probabilidades de los beneficiados esperados sobre los riesgos predecibles;
- V.- Contará con el consentimiento informado y por escrito del sujeto de investigación o su representante legal, con las excepciones que este Reglamento señala;
- VI.- Deberá ser realizada por profesionales de la salud a que se refiere el artículo 114 de este Reglamento, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud que actúe bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes y que cuente con los recursos humanos y materiales necesarios, que garanticen el bienestar del sujeto de investigación;
- VII. Contará con el dictamen favorable de las Comisiones de Investigación, Ética y la de Bioseguridad, en su caso, y
- VIII. Se llevará a cabo cuando se tenga la autorización del titular de la institución de atención a la salud y, en su caso, de la Secretaría, de conformidad con los artículos 31, 62, 69, 71, 73, y 88 de este Reglamento.

ARTÍCULO 15.- Cuando el diseño experimental de una investigación que se realice en seres humanos incluya varios grupos, se usarán métodos aleatorios de selección para obtener una asignación imparcial de los participantes en cada grupo y deberán tomarse las medidas pertinentes para evitar cualquier riesgo o daño a los sujetos de investigación.

ARTÍCULO 16.- En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.

ARTÍCULO 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías;

I.- Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta;

II. Investigación con riesgo mínimo: Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 Ml. en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, entre otros, y

III.- Investigación con riesgo mayor que el mínimo: Son aquéllas en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran: estudios radiológicos y con microondas, ensayos con los medicamentos y modalidades que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, ensayos con nuevos dispositivos, estudios que incluyan procedimientos quirúrgicos, extracción de sangre 2% del volumen circulante en neonatos, amniocentesis y otras técnicas invasoras o procedimientos mayores, los que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros.

ARTÍCULO 18.- El investigador principal suspenderá la investigación de inmediato, al advertir algún riesgo o daño a la salud del sujeto en quien se realice la investigación. Asimismo, será suspendida de inmediato cuando el sujeto de investigación así lo manifieste.

ARTÍCULO 19.- Es responsabilidad de la institución de atención a la salud proporcionar atención médica al sujeto que sufra algún daño, si estuviere relacionado directamente con la investigación, sin perjuicio de la indemnización que legalmente corresponda.

ARTÍCULO 20.- Se entiende por consentimiento informado el acuerdo por escrito, mediante el cual el sujeto de investigación o, en su caso, su representante legal autoriza su participación en la investigación, con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos y riesgos a los que se someterá, con la capacidad de libre elección y sin coacción alguna.

ARTÍCULO 21.- para que el consentimiento informado se considere existente, el sujeto de investigación o, en su caso, su representante legal deberá recibir una explicación clara y

completa, de tal forma que pueda comprenderla, por lo menos, sobre los siguientes aspectos:

- I. La justificación y los objetivos de la investigación;
- II. Los procedimientos que vayan a usarse y su propósito, incluyendo la identificación de los procedimientos que son experimentales;
- III. Las molestias o los riesgos esperados;
- IV. Los beneficios que puedan observarse;
- V. Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para el sujeto;
- VI. La garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento del sujeto;
- VII. La libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se creen prejuicios para continuar su cuidado y tratamiento;
- VIII. La seguridad de que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad;
- IX. El compromiso de proporcionarle información actualizada obtenida durante el estudio aunque ésta pudiera afectar la voluntad del sujeto para continuar participando;
- X. La disponibilidad de tratamiento médico y la indemnización a que legalmente tendría derecho, por parte de la institución de atención a la salud, en el caso de daños que la ameriten, directamente causados por la investigación, y
- XI. Que si existen gastos adicionales, éstos serán absorbidos por el presupuesto de la investigación.

ARTÍCULO 22.- El consentimiento informado deberá formularse por escrito y deberá formularse por escrito y deberá reunir los siguientes requisitos:

- I. Será elaborado por el investigador principal, indicando la información señalada en el artículo anterior y de acuerdo a la norma técnica que emita la Secretaría;
- II.- Será revisado y, en su caso, aprobado por la Comisión de Ética de la institución de atención a la salud;
- III.- Indicará los nombres y direcciones de dos testigos y la relación que éstos tengan con el sujeto de investigación;
- IV. Deberá ser firmado por dos testigos y por el sujeto de investigación o su representante legal, en su caso. Si el sujeto de investigación no supiere firmar, imprimirá su huella digital y a su nombre firmará otra persona que él designe, y
- V. Se extenderá por duplicado, quedando un ejemplar en poder del sujeto de investigación o de su representante legal.

ARTÍCULO 23.- En caso de investigaciones con riesgo mínimo, la Comisión de Ética, por razones justificadas, podrá autorizar que el consentimiento informado se obtenga sin formularse escrito, y tratándose de investigaciones sin riesgo, podrá dispensar al investigador la obtención del consentimiento informado.

ARTÍCULO 24.- Si existiera algún tipo de dependencia, ascendencia o subordinación del sujeto de investigación hacia el investigador, que le impida otorgar libremente su consentimiento, éste debe ser obtenido por otro miembro del equipo de investigación, completamente independiente de la relación investigador-sujeto.

ARTÍCULO 25.- Cuando sea necesario determinar la capacidad mental de un individuo para otorgar su consentimiento, el investigador principal deberá evaluar su capacidad de

entendimiento, razonamiento y lógica, de acuerdo a los parámetros aprobados por la Comisión de Ética.

ARTÍCULO 26.- Cuando se presuma que la capacidad mental de un sujeto hubiere variado en el tiempo, el consentimiento informado de éste o, en su caso, de su representante legal, deberá ser avalado por un grupo de profesionistas de reconocida capacidad científica y moral en los campos específicos de la investigación así como de un observador que no tenga relación con la investigación, para asegurar la idoneidad del mecanismo de obtención del consentimiento, así como su validez durante el curso de la investigación.

ARTÍCULO 27.- Cuando un enfermo psiquiátrico esté internado en una institución por ser sujeto de interdicción, además de cumplir con lo señalado en los artículos anteriores será necesario obtener la aprobación previa de la autoridad que conozca del caso.

ANEXO 2

14.2 DECLARACIÓN DE HELSINKI

La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables.

La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo debe ser aplicado con consideración de todos los otros párrafos pertinentes.

2. Conforme al mandato de la AMM, la Declaración está destinada principalmente a los médicos. La AMM insta a otros involucrados en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.

3. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula «velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente», y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: «El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica».

4. El deber del médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos.

6. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones probadas deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.

7. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales.

8. Aunque el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación.

9. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.

11. La investigación médica debe realizarse de manera que reduzca al mínimo el posible daño al medio ambiente.

12. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la educación, formación y calificaciones científicas y éticas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificada apropiadamente.

13. Los grupos que están sub-representados en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.

14. El médico que combina la investigación médica con la atención médica debe involucrar a sus pacientes en la investigación sólo en la medida en que esto acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.

15. Se debe asegurar compensación y tratamiento apropiados para las personas que son dañadas durante su participación en la investigación.

ANEXO 3

14.3 ESCALA SOFA

Sequential Organ Failure Assessment

Escala SOFA, Sequential Organ Failure Assessment.

Variable/Puntaje	0	1	2	3	4
Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Respiratorio (PaFi)	> 400	301-400	201-300	101-200	≤ 100
Cardiovascular (Hipotensión)	No	PAM < 70mmHg	Dopamina <5ug/kg/min o dobutamina a cualquier dosis	Dopamina >5ug/kg/min, adrenalina <0.1ug/kg/min o noradrenalina ≤0.1ug/kg/min	Dopamina >15ug/kg/min, adrenalina >0.1ug/kg/min o noradrenalina >0.1ug/kg/min
Renal (creatinina sérica mg/dL y flujo urinario en 24h)	<1.2, NA	1.2-1.9, NA	2.0-3.4, NA	3.5-4.9, <500	≥5, <200
Hepático (Bilirrubina sérica mg/dL)	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6-11.9	≥12.0
Hematológico (Plaquetas x 103/mL)	>150	101-150	51-100	21-50	≤20
<p>Dónde: PaFi: Índice PaO₂/FIO₂, NA: No aplica, PAM: Presión arterial media. Modificado de: Jain S, Guleria K, Suneja A, Vald NB, Ahuja S. Use of the Sequential Organ Failure Assessment score for evaluating outcome among obstetric patients admitted to the intensive care unit. International Journal of Gynecology and Obstetrics 2016; 132:332-336.</p>					