

UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA



**Asociación entre valores de Inmunoglobulinas y gravedad de sepsis en
pacientes con sepsis en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del
Hospital Universitario Clínica San Rafael durante el período de primero julio
2010 al 30 de junio de 2011**

Aura Lizeth Rojas Chaparro

Trabajo de grado de especialización

Asesores:

Diana Alejandra Ruiz

Pediatra. Coordinadora Unidad de Cuidados Intensivos pediátricos Hospital Universitario
Clínica San Rafael

Felipe A Valbuena.

Pediatra. Hospital Universitario Clínica San Rafael.

HOSPITAL UNIVERSITARIO CLINICA SAN RAFAEL

DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA

BOGOTA

2012

Asociación entre valores de Inmunoglobulinas y gravedad de sepsis en pacientes con sepsis en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Universitario Clínica San Rafael durante el período de primero julio 2010 al 30 de junio de 2011

INVESTIGADORES

Aura Lizeth Rojas Chaparro. Residente pediatría Universidad Militar Nueva Granada – programa Hospital Universitario Clínica San Rafael.

ASESORES

Diana A. Ruiz Rodríguez. Pediatra. Coordinadora Unidad Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Universitario Clínica San Rafael.

Felipe A Valbuena. Pediatra. Hospital Universitario Clínica San Rafael.

CONTENIDO

1. Resumen	página 4
2. Título	página 6
3. Marco teórico	página 7
4. Justificación	página 13
5. Objetivos	página 14
5.1. Objetivo general	
5.2. Objetivos específicos	
6. Hipótesis	página 15
7. Metodología	página 16
7.1. Diseño del estudio	
7.2. Procesamiento de datos	
7.3. Criterios de inclusión y exclusión	
7.4. Variables	
7.5. Población	
7.6. Formato recolección de datos	
8. Aspectos bioéticos	página 20
9. Resultados	página 21
9.1. Datos descriptivos	
9.2. Estadística inferencial	
10. Discusión	página 28
11. Conclusiones	página 31
12. Referencias	página 32
13. Anexos	página 33

1. RESUMEN

La sepsis es la tercera causa de muerte en pediatría, la inmunodeficiencia humoral ha sido relacionada con los estadios más graves de sepsis. **OBJETIVO:** Describir la asociación entre gravedad de la sepsis y los niveles séricos de inmunoglobulinas en los pacientes con sepsis en nuestra UCI Pediátrica. **MÉTODOS:** se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo con las historias clínicas electrónicas de los pacientes hospitalizados en la UCI pediátrica durante un año con diagnóstico de sepsis y a quienes se les midieron niveles séricos de inmunoglobulinas G, M, A y E en las primeras 72 horas del diagnóstico, se excluyeron a pacientes con antecedente de cualquier inmunodeficiencia ya conocida. Se valoraron estos resultados de acuerdo a la edad como normal, alto y bajo y se analizó su asociación con estadios de sepsis y mortalidad. **RESULTADOS:** 120 individuos fueron incluidos, la categoría de sepsis más frecuente fue choque séptico con 58% (n=69), la mortalidad entre el grupo estudiado fue del 8.33% (n=10). Ig G, M y A tuvieron niveles normales para la edad en el 85%, 78% y 88% respectivamente, para la IgE el valor alto predominó con 55%, para las demás inmunoglobulinas los niveles altos fueron los segundos más frecuentes con valores para Ig G, M y A del 8%, 13% y 11% respectivamente. No se observó asociación estadísticamente significativa entre gravedad de sepsis y niveles bajos de ninguna inmunoglobulina, tampoco se encontró asociación entre mortalidad y niveles bajos de inmunoglobulinas M, A ni E; se encontró asociación entre mortalidad y nivel bajo de IgG con $p < 0.05$ pero su baja frecuencia disminuye su significancia estadística. **CONCLUSIONES:** estudiamos uno de los números de individuos con sepsis respecto a sus valores de inmunoglobulinas más alto reportado entre lo revisado, encontrando valores normales de inmunoglobulinas principalmente para IgG M y A y para IgE niveles altos que antes no han sido reportados, no encontramos asociación estadísticamente significativa entre mortalidad y gravedad de sepsis con los niveles de inmunoglobulinas.

PALABRAS CLAVE: sepsis, inmunoglobulinas, inmunodeficiencia, niños

ABSTRACT

Sepsis is the third leading cause of death in children; humoral immunodeficiency has been associated with more severe stages of sepsis. **OBJECTIVE:** To describe the association between severity of sepsis and serum immunoglobulin levels in patients with sepsis in our Pediatric ICU. **METHODS:** A descriptive, retrospective study of the electronic medical records of patients hospitalized in the pediatric ICU for a year with a diagnosis of sepsis and who were measured serum immunoglobulin G, M, A and E in the first 72 hours diagnosis, we excluded patients with any history of any known immunodeficiency. These results were evaluated according to age as normal, high and low, and analyzed their association with stages of sepsis and mortality. **RESULTS:** 120 individuals were included, the most common category of sepsis with septic shock was 58% (n = 69), mortality among the study group was 8.33% (n = 10). Ig G, M and A levels were normal for age in 85%, 78% and 88% respectively; for the IgE high value prevailed with 55%, for other immunoglobulin high levels were the second most frequent with Ig G, M and A values of 8%, 13% and 11% respectively. There was no statistically significant association between severity of sepsis and low levels of any immunoglobulin, also found no association between mortality and low levels of immunoglobulin M, A and E; we found association between mortality and low IgG with $p < 0.05$ but low frequency decreases its statistical significance. **CONCLUSIONS:** this study has one of the highest numbers of individuals with sepsis reported between revised, finding mainly normal immunoglobulin M IgG and IgA and IgE showed levels that have not been reported previously, we found no statistically significant association between mortality and sepsis severity with levels of immunoglobulin.

KEYWORDS: sepsis, immunoglobulin, immune deficiency, children

2. TITULO

Asociación entre valores de Inmunoglobulinas y gravedad de sepsis en pacientes con sepsis en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Universitario Clínica San Rafael durante el período del primero de julio 2010 al 30 de junio de 2011

3. MARCO TEORICO

Con el desarrollo de la microbiología ha ido profundizándose el estudio de cómo el cuerpo humano responde a agresiones – infecciones- por diversos microorganismos y se han identificado varios patrones de respuesta.

Esta heterogeneidad en las respuestas es la que ha dificultado en gran medida la generación de conceptos claros y universales, lo que a su vez ha motivado que paneles de expertos unifiquen los conceptos que se obtienen de la práctica clínica en pacientes con sepsis y de donde han resultado las definiciones que actualmente utilizamos ampliamente de SIRS, sepsis, sepsis severa y disfunción orgánica múltiple – en 2001- así como la adecuación de estos conceptos para la población pediátrica en 2005 (1,2,4,5)

Por otra parte, lo que si se ha evidenciado clara y consistentemente son los datos estadísticos que permiten relacionar a la sepsis como una de las principales causas de mortalidad en la población general y con múltiples estudios dentro de la población pediátrica que la identifican como la tercera causa de muerte alcanzando una proporción del 9%, con datos en Estados Unidos de 0.6 casos por cada 1000 personas que desarrollan esta condición clínica, de las cuales más del 50% se clasifican como sepsis severa y además corresponden a lactantes menores. Así mismo se ha identificado que las mayores tasas de mortalidad y uso de recursos se presentan en pacientes que cursan con sepsis y tienen comorbilidades. (1,8)

Tales resultados han promovido múltiples estrategias de evaluación clínica que buscan dar una orientación pronóstica a los pacientes con esta condición, pero que - aunque arrojan datos para análisis de poblaciones- son de limitado valor al aplicarse en cada individuo (3). De esta falencia surgió en 2001 en Canadá la idea de homogenizar las características de pacientes con sepsis y clasificarlas de manera que pudieran ser fácilmente analizadas de acuerdo con su injerencia en la patología para a través de esto no solo calcular el riesgo de muerte sino también generar estrategias terapéuticas, similar a la utilidad del TNM (tumor / nódulos / metástasis) en enfermedades oncológicas, acuñadas para sepsis con en el acrónimo de P.I.R.O. (2, 3, 4)

P.I.R.O (*P: predisposición; I: infección; R: respuesta; O: daño orgánico múltiple*) es una idea que en años recientes ha empezado a aplicarse en estudios clínicos que han arrojado datos interesantes respecto a cómo cada letra componente del acrónimo puede desglosarse en diversas variables y obtener de cada una de ellas riesgos de mortalidad. (2-7)

Valorando el conocimiento actual en sepsis y analizándolo a través de cada uno de los componentes de P.I.R.O, se han hecho grandes avances en el entendimiento de muchos de ellos, de especial interés para nuestro grupo son aquellos que hacen referencia a la Predisposición -P- dentro los que se cuentan tanto factores adquiridos (exposiciones ambientales y comorbilidades entre otros) así como innatos, en los que no sólo se incluye un componente genético, sino también las inmunodeficiencias (2,3,4). Estas últimas, dentro de la población pediátrica se convierten en factor importante a identificar, dado que su presencia se ha relacionado con elevación en la tendencia a evolucionar a sepsis severa, así como a aumentar las tasas de mortalidad. (1, 8, 9, 10, 12, 14)

Una de las formas de sepsis más relacionada con mortalidad es la sepsis severa (1), en la que se han descrito diferentes niveles de gravedad en diversos órganos de la economía y siendo esto influenciado no solo por factores inherentes al patógeno sino también a factores del huésped como la edad, género, raza, comorbilidades y el estado inmunológico de base, haciendo por ende que pacientes inmunocomprometidos o con respuesta inmunológica inmadura (por ejemplo prematuros y lactantes) estén en mayor riesgo de morbilidad y mortalidad. (8) Dentro de los estados de inmunodeficiencia se ha estudiado principalmente la hipogamaglobulinemia, postulándose como mecanismos fisiopatológicos probables para el desarrollo de ésta última la disminución en la producción y aumento en las pérdidas de proteínas y gammaglobulinas (más asociadas con inmunocompromiso basal) así como aumento en el catabolismo, proceso que caracteriza a la sepsis. (11,12)

El estudio de los mecanismos bioquímicos y fisiopatológicos que se presentan durante la infección ha permitido evidenciar que la respuesta inflamatoria es fundamental en el espectro clínico, dado que en aquellos en quienes predomina un estímulo pro inflamatorio hay más altas tasas de desarrollo de SIRS y sepsis, y por el contrario en quienes prima una respuesta antiinflamatoria se han encontrado mayor número de datos de infecciones diseminadas y daño orgánico, dando a la respuesta inmune un papel protagónico en el curso y en los resultados finales de las infecciones, independiente del manejo farmacológico administrado. (14)

Debido lo anterior, las últimas investigaciones que han sido dirigidas a analizar lo que sucede con el estado inmunológico durante la sepsis y posterior a su resolución, han arrojado resultados iniciales que indican que la hipogamaglobulinemia (especialmente bajas concentraciones de IgG) durante la sepsis se relacionan de forma contundente con el desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria, mayor tiempo de requerimientos de vasopresores y aumento de la mortalidad (12) así como que la inmunoparálisis (esta afecta

fundamentalmente la respuesta inmune innata y es secundaria a procesos de agresión al organismo –dentro de los que se cuentan no solo las infecciones sino también traumas y cirugías) constituye uno de los determinantes principales en la mortalidad tardía y han hecho de ésta un elemento de investigación para intervención terapéutica.

De esta manera la alteración del estado inmunológico constituye no solo un factor de riesgo sino una consecuencia de la sepsis, y siendo este un marcador determinante de la morbimortalidad durante y después de esta condición clínica, se convierte en un aspecto relevante de investigación para nuestro grupo conocer el estado inmunológico de nuestros pacientes con diagnóstico de sepsis.

Evaluación de inmunodeficiencias como factor predisponente de sepsis

Si bien las inmunodeficiencias congénitas o adquiridas tienen múltiples causas y pueden hacer parte de diversos síndromes clínicos, al considerarlas como factores predisponentes para el desarrollo de sepsis es fundamental tener presente la condición clínica del paciente (9) y -al mismo tiempo- tener en cuenta que la adquisición de la función inmunológica madura se logra de forma gradual, de manera que por ejemplo, al nacimiento se cuenta con una función madura solo de las barreras y hacia aproximadamente los 5 años se obtiene una función inmunológica completa de las inmunoglobulinas G y A. Con esto se hace evidente que a menor edad hay un predominio natural de la respuesta inmune innata, la cual funciona inicialmente de forma parcial. (8)

Así, la literatura revisada nos indica sospechar estados de inmunodeficiencia en un individuo con infecciones recurrentes y/o severas (10), pero es necesario ser más específicos y dirigir la sospecha clínica no sólo al compromiso general de la respuesta inmune sino enfocar qué componente de ésta es el afectado, a través de elementos clínicos y paraclínicos con lo que se pueda construir una intervención terapéutica más acertada.

De esta manera, se considera valorar la *respuesta inmune innata* desde 2 puntos de vista: identificando un defecto en la fagocitosis vs defectos del complemento, mientras que para valorar un probable compromiso de la *respuesta inmune adaptativa* hay que buscar de forma específica si el espectro clínico se deriva de un *déficit de anticuerpos* (y por ende de linfocitos B) ó en cambio derivado de *linfocitos T*.

De forma más detallada, el *déficit de anticuerpos - Linfocitos B* corresponde a la Agama e Hipogamaglobulinemia, caracterizadas por la susceptibilidad a infecciones por virus (*Enterovirus, Rotavirus*), bacterias (*Streptococcus*

pneumoniae, *Haemophilus influenza* tipo B y no tipificable, *Mycoplasma*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Neisseria meningitidis*) y parásitos (*Giardia lamblia*). (9; 10)

Dichas infecciones cursan con cuadros clínicos severos, con afección principal en piel y articulaciones, tracto respiratorio, sistema nervioso central y tracto genitourinario y que en algunas oportunidades se presentan de forma concomitante con enfermedades autoinmunes (enfermedad inflamatoria intestinal, hiperplasia linfoide). (9)

Dentro de esta categoría la más frecuente de las entidades la constituye la *Inmunodeficiencia Común Variable*, en la que los niveles de inmunoglobulinas (IgG, pero cualquiera de las demás también puede estar alterada – A, M, E-) se encuentran permanentemente disminuidas o bien no se producen de forma adecuada tras un reto antigénico (infección o vacuna). (9; 10)

De igual manera podemos encontrar aquí individuos que se presentan con fenotipo de Hiper-IgM en el que no hay cambio de producción de inmunoglobulinas por parte de la célula plasmática, y que en algunas ocasiones se acompaña de inmunidad celular alterada. (9)

En cambio, el *déficit de Linfocitos T* se enmarca clínicamente de forma muy importante por la *Deficiencia Inmune Combinada*, constituyendo la entidad representativa de este tipo de inmunodeficiencia en la que la función y/o el conteo de linfocitos T CD4 y CD8 están comprometidos, así pues se ve afectada la respuesta celular por la función citotóxica CD4 TH1 y CD8 así como la inmunidad humoral por la influencia de la respuesta CD4 TH2 sobre los linfocitos B para realizar el cambio de síntesis monoclonal de inmunoglobulinas a policlonal, con el posterior compromiso de una adecuada memoria inmunológica. (9)

El espectro clínico de la *Deficiencia Inmune Combinada* abarca desde individuos con mínima afectación de la función linfocitaria hasta *Deficiencia Inmune Combinada Severa* en la que de forma temprana en la vida se presentan retardo del desarrollo pondoestatural, infecciones oportunistas (patógenos similares a aquellos encontrados en VIH), diarrea crónica, y sepsis. (9; 10)

La evaluación paraclínica con la que se realiza el estudio de este tipo de inmunodeficiencia debe realizarse de forma simultánea para los 2 espectros clínicos, dentro de los que se cuentan:

* *Cuadro hemático + citometría de flujo*: que busca identificar el conteo total de linfocitos y subtipificación de linfocitos B (CD 19, CD 20) y linfocitos T (CD4 y CD8)

- * *Niveles de inmunoglobulinas:* IgG, IgA, IgM, IgE y subclases de IgG. Para la población pediátrica deben valorarse de acuerdo a los valores establecidos según el tipo de inmunoglobulina y la edad.
- * *Producción de niveles de Anticuerpos contra antígenos específicos:* de origen proteico y polisacáridos
- * *Carga viral para el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH):* PCR es la indicada (no ELISA) debida a la inmunosupresión y mala respuesta inmune.
- * *TREC:* señal de linfocitos T en membrana tras egreso del timo, que permite diferenciar el origen materno Vs fetal de linfocitos.

Hay una consideración final en la valoración de las inmunodeficiencias en el contexto del paciente con sepsis: la *Inmunoparálisis*, término ya mencionado previamente como determinante de mortalidad tardía. Es un estado que a diferencia de las inmunodeficiencias – que hacen parte de la P de P.I.R.O-, corresponden mejor a un tipo de respuesta a esta agresión (R). (6; 8; 12)

Los múltiples estudios bioquímicos e inmunológicos realizados en pacientes con sepsis han permitido establecer que tras la exposición del organismo a un agente agresor, especialmente las infecciones (pero no exclusivamente) se identifican en las primeras 24 horas un conjunto de signos clínicos y alteraciones paraclínicas que han sido catalogadas como componentes del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS). (1; 14)

Posterior a esta primera respuesta algunos pacientes evolucionan en el estímulo pro inflamatorio y progresan a sepsis severa ó shock séptico (1); en cambio otro porcentaje aún no determinado de individuos al final de esas primeras 24 horas reaccionan con lo que ahora se ha denominado como Síndrome de Respuesta Antiinflamatoria Compensatoria (CARS) (8;14) y que tiene como consecuencia el control del estímulo pro inflamatorio que minimiza el daño sobre los tejidos y el endotelio, pero que tiende a revertirse a partir del 3° día de la agresión para nuevamente permitir que prime el SIRS y así la respuesta inmune ya desinhibida logre la recuperación. (14)

La inmunoparálisis se define entonces como el estado de CARS que se prolonga en el tiempo y en el que se encuentra como principales responsables a los monocitos que ahora son inefectivos en la presentación de Antígenos a los demás efectores de la respuesta inmune tanto innata como adquirida. (14)

Los mecanismos por los que un estado natural de CARS se convierte en inmunoparálisis aún no están esclarecidos, pero se postulan teorías como una

tolerancia a endotoxinas bacterianas, la presencia de niveles de glucocorticoides elevados que permiten la disminución en la expresión de HLA -DR en la superficie del monocito y que a través de esto disminuye la capacidad de esta célula de presentar Ag, así como factores genéticos que predisponen a una mayor producción de citoquinas antiinflamatorias (IL-10).

Tener esta consideración presente es importante en la evaluación de las inmunodeficiencias en pacientes con sepsis, especialmente relevante dentro de la población pediátrica dado que se ha evidenciado una mayor tendencia a evolucionar a inmunoparálisis y una mayor asociación con mortalidad (8), probablemente relacionada con la inmadurez inmunológica inherente que se presenta.

Así, junto con los estudios específicos para la respuesta inmune innata y adquirida que han sido nombrados, deberían realizarse aquellos que permitan también descartar la inmunoparálisis, para lo que se ha postulado mediciones por citometría de flujo de Anticuerpos dirigidos contra el HLA -DR presente en los monocitos, de manera que una población identificada de monocitos HLA -DR (+) menor del 30% sugieren este diagnóstico. (14)

Al finalizar esta revisión de la literatura encontramos que la sepsis es aún una condición clínica con muchos vacíos en el conocimiento y que ofrece grandes retos en la práctica diaria frente a objetivos como ofrecer una estrategia terapéutica más eficaz y una aproximación al riesgo de mortalidad que cada individuo tiene en un momento dado.

Una de las falencias clínicas radica en las condiciones predisponentes que cada paciente tiene para desarrollar sepsis, por lo que conocer la frecuencia de estos factores dentro de la población que a diario tratamos hace parte del camino para lograr un entendimiento más completo de esta entidad, y considerando la importancia de la respuesta inmune dentro de esta compleja patología, lograr identificar estados de inmunodeficiencia en este tipo de pacientes es para nosotros un buen punto de partida.

4. JUSTIFICACION

Dado que una de las causas más frecuentes de hospitalización en la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico es la sepsis, se hace relevante conocer las características previas de los pacientes con esta patología y que son factores con importancia en la evolución de la enfermedad. Dentro de todos estos, la literatura muestra el papel protagónico de la respuesta inmune, dándole importancia a estados de inmunodeficiencia previos como factor pronóstico de la enfermedad.

Por esta razón, consideramos que conocer la asociación entre niveles de inmunoglobulinas y gravedad de sepsis en los pacientes pediátricos que requieren de manejo en cuidado intensivo en nuestro hospital, nos permitirá conocer mejor la población que es objeto de nuestro quehacer médico y de esta forma instaurar medidas diagnósticas y terapéuticas más oportunas en próximos pacientes con miras de obtener mejores resultados para ellos.

La identificación de esta población con niveles bajos de inmunoglobulinas también nos permitirá hacer un seguimiento a largo plazo de ellos en estudios posteriores, con el fin de conocer la persistencia del estado inmunodeficiente o su resolución así como la evolución clínica asociada.

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GENERAL

Describir la asociación entre gravedad de la sepsis y los niveles séricos bajos de inmunoglobulinas en los pacientes que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Universitario Clínica San Rafael durante el período de Julio de 2010 a Julio de 2011.

5.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Describir la asociación entre escalas de gravedad de sepsis y niveles séricos de inmunoglobulinas
- Describir el desenlace de mortalidad en los pacientes con sepsis evaluados
- Describir la asociación entre mortalidad y niveles séricos de inmunoglobulinas
- Describir la distribución de las categorías de severidad de sepsis en la población estudiada
- Describir la frecuencia de los niveles de inmunoglobulinas de los individuos evaluados

6. HIPOTESIS

6.1. Hipótesis nula (H₀)

Los niveles bajos de inmunoglobulinas se asocian con mayor gravedad en la escala de sepsis.

6.2. Hipótesis alternativa (H₁)

Los niveles bajos de inmunoglobulinas NO se asocian con mayor gravedad en la escala de sepsis.

7. METODOLOGÍA

7.1- Diseño del estudio

Se realizó un estudio descriptivo observacional, retrospectivo en el que se revisaron las historias clínicas electrónicas de los pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Clínica San Rafael durante el período comprendido entre el primero de Julio de 2010 y el 30 de Junio de 2011 que se encontraron registradas en el programa HEON ®, de donde se seleccionaron aquellas historias en las que se hubiera consignado el diagnóstico de sepsis – independiente del origen de la infección- especificando la gravedad de sepsis, la cual se clasificó de acuerdo con el consenso de sepsis en pediatría (ver **anexo 1**) y que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión especificados más adelante en este texto.

Se incluyeron en el estudio a los pacientes con valores de inmunoglobulinas en sangre de tipo G, M, A y E tomadas en las primeras 72 horas una vez establecido el diagnóstico de sepsis. Las muestras fueron procesadas en el laboratorio clínico del Hospital Universitario Clínica San Rafael en el equipo *Familia Architect Equipo c8000 Chemistry 800 Prueba Hora, Casa Comercial Abbott Diagnostics* y usando la técnica de inmunoturbidometría (mide la turbidez de la muestra causada por la formación del complejo inmune insoluble cuando el anticuerpo específico para la inmunoglobulina correspondiente es adicionado a la muestra del paciente generando una reacción inmunológica de alta afinidad). Este laboratorio utiliza como valores de referencia los consignados en el **anexo 2**.

De los paraclínicos solicitados se revisaron los resultados comparados con los rangos de inmunoglobulinas para la edad del paciente en ese momento para determinar la presencia de inmunodeficiencia humoral basados en las tablas de la referencia contenida en *The Harriet Lane Handbook, A Manual for Pediatric House Officers Sixteenth Edition, Mosby, e incluida en Kjellman NM, Johansson SG, Roth A, Clinical Allergy 1976; 6: 51-59; Joliff CR et al, Clin Chem 1982; 28: 126-128 y Zetterström O, Johansson SG. Allergy 1981; 36 (8): 537-547 (anexo 3)*

7.2- Procesamiento de datos

La recolección de datos se hizo a partir del formato de historia clínica electrónica almacenada en el programa HEON ®. Esta recogida se realizó utilizando el Cuaderno de Recogida de Dato (**anexo 4**) para la posterior creación de la base de datos en Microsoft Office Excel ® versión 2007. Posteriormente, exportamos la base de datos al programa estadístico *Statistical Package for the Social Sciences* SPSS versión 15.0. La descripción de las

variables se realizó teniendo en cuenta su clasificación en cuantitativas y cualitativas, recategorizando las variables para su posterior análisis descriptivo y contraste de hipótesis. En las primeras se calcularon las medidas de tendencia central y dispersión según la normalidad estadística de los datos. Para las variables cualitativas se obtuvieron las frecuencias absolutas y relativas en cada una de las categorías de las variables. Se evaluó la asociación entre variables cualitativas con el test de Ji-cuadrado ó prueba exacta de Fisher en el caso que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5. El análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico SPSS 15.0

7.3-Criterios de Inclusión y Exclusión

7.3-1. Criterios de Inclusión

Pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos pediátricos del Hospital Universitario Clínica San Rafael en el período de Julio de 2010 a Julio de 2011 con diagnóstico registrado en la historia clínica electrónica de sepsis, sepsis grave, choque séptico o disfunción orgánica múltiple a quienes se les midieron niveles de inmunoglobulinas en las primeras 72 horas de establecido diagnóstico.

7.3-2. Criterios de exclusión

Paciente con otros tipos ó causa de inmunodeficiencia como:

- Inmunodeficiencia primaria ya diagnosticada en tratamiento
- Síndrome de Down
- Pacientes positivos para el Virus de Inmunodeficiencia Humana Adquirida (VIH ó SIDA) diagnosticados previamente
- Uso de Corticoides orales prolongados (mayor de 30 días, dosis mayor a 0.5mg/k/día de prednisona o su equivalente) (31)
- Síndrome nefrótico (etapa aguda o en tratamiento)
- Aplasia medular
- Antecedente reciente de quimioterapia o radioterapia

7.4- Variables

7.4-1. Definición de Variables

Variable	Definición	Tipo	Medición de Variable
Edad	Tiempo de vida extrauterina medida en meses	Cuantitativa continua	Meses
Genero	Genero	Cualitativa Dicotómica	1. Femenino 2. masculino
Mortalidad	Muerte	Cualitativa Dicotómica	1. Si 2. No
Inmunoglobulinas	Niveles de inmunoglobulinas A, G, M y E de acuerdo al rango establecido para la edad del paciente	Cualitativa ordinal	1. Normal 2. Alta 3. Baja
Inmunoglobulinas recategorizadas	Niveles de inmunoglobulinas A, G, M y E agrupadas de acuerdo al rango para la edad Y reagrupada por disminución o no de niveles	Cualitativa Dicotómica	1. Normal – alta 2. Baja
Gravedad Sepsis	Grados de severidad de sepsis según criterios de la conferencia consenso de 2005 para sepsis en pediatría.	Cualitativa ordinal	1. Sepsis 2. Sepsis severa 3. Choque séptico 4. Disfunción orgánica múltiple
Gravedad sepsis recategorizada	Grados de severidad de sepsis recategorizados entre menos y más graves	Cualitativa Dicotómica	1. Sepsis – sepsis severa 2. Choque séptico – disfunción orgánica múltiple
Leucocitos	Número de leucocitos totales en hemograma	Cuantitativa discreta	Número de leucocitos por mm ³

7.5- Población

Pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos en el período comprendido entre el primero de Julio de 2010 y el 30 de Junio de 2011 con diagnóstico de sepsis a quienes se les tomaron niveles de inmunoglobulinas en las primeras 72 horas de este diagnóstico.

7.6- Formato Recolección de Datos

FORMATO RECOLECCION DATOS

**ASOCIACION INMUNOGLOBULINAS Y GRAVEDAD DE SEPSIS EN PACIENTES CON SEPSIS
HOSPITAL UNIVERSITARIO CLINICA SAN RAFAEL - UCI PEDIATRICA
PRIMERO JULIO 2010 A 30 JUNIO DE 2011**

1	Identificación	No		
2	Edad (meses)			
3	Genero		Femenino (1)	Masculino (2)
4	Severidad sepsis	Sepsis	1	
		Sepsis severa	2	
		Choque séptico	3	
		DOM	4	
	Niveles 5 inmunoglobulinas			Normal / alta / baja
	<u>Valor (ver anexo 3 tabla referencia)</u>	IgA		
		IgG		
		IgE		
		IgM		
6	Mortalidad	Si	No	
7	Leucocitos			

8. ASPECTOS BIOETICOS

De acuerdo a la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Protección Social el cual establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud; este estudio se clasifica como una investigación sin riesgo, debido a que la recolección y análisis de datos se realizó de las historias clínicas de los pacientes que reposan en el archivo electrónico y en ningún momento se realizó ninguna intervención sobre dichos pacientes.

Los investigadores nos comprometemos a mantener los resultados y las bases de datos bajo estricta confidencialidad y cualquier publicación tendrá el nombre de los participantes y de las instituciones a las cuales pertenecen (Universidad Militar Nueva Granada, Hospital Universitario Clínica San Rafael).

La custodia de la información de los pacientes y de las bases de datos queda a cargo de la Dra. Diana Ruiz Rodríguez, la Dra. Aura Lizeth Rojas Chaparro y el Dr. Felipe Valbuena.

9. RESULTADOS

9.1- DATOS DESCRIPTIVOS

De los 395 pacientes que ingresaron a la UCI pediátrica de nuestro hospital en el período descrito, fueron elegidos 120 pacientes tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión. De los 120 individuos observados sólo se tuvo un valor perdido para la Ig A en el individuo 31.

Del total de los 120 pacientes, el 40% (n= 48) corresponden al género femenino y 60% masculino (n=72). **Tabla 1.**

Género	# pacientes	Porcentaje
Femenino	48	40
Masculino	72	60
Total	120	100

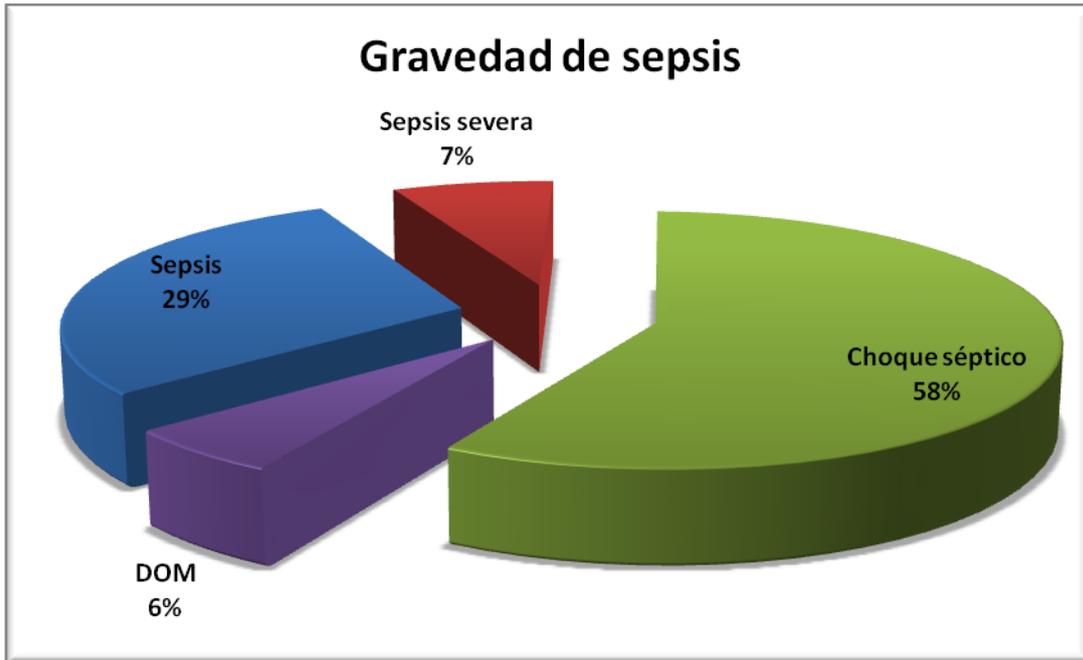
Tabla 1 Distribución género

La variable edad cuya distribución no fue normal se calculó en meses con una mediana de 7 meses, Desviación estándar (DE) 28,93. **Tabla 2.**

Edad	meses
Media	15,98
Mediana	7
Desviación Típica	28,934

Tabla 2. Edad en meses

La distribución por frecuencias de las categorías de gravedad de sepsis es la siguiente:



Gráfica 1. Distribución de pacientes según escala de Gravedad de sepsis

La mortalidad en el total de los 120 individuos estudiados fue del 8.33% (n= 10)

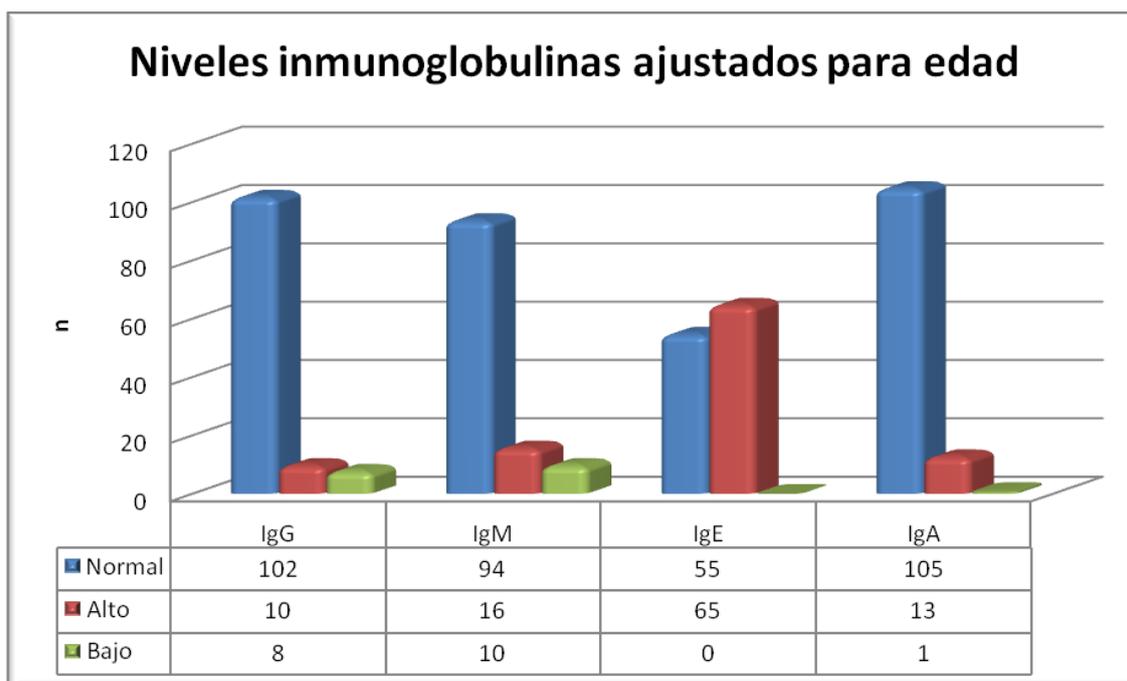
Mortalidad	# pacientes	Porcentaje
Si	10	8,33
No	110	91,66
Total	120	100

Tabla 3 Desenlace mortalidad

El resultado de la medición de cada una de éstas muestra un predominio marcado de normalidad en los niveles ajustados para la edad según la tabla aplicada (**anexo 3**), con datos para nivel bajo de IgG e IgM del 6.7% y 8.33% respectivamente y 0% para IgE e IgA. Sólo en el caso de la IgE se observa predominio de niveles altos para la edad con un porcentaje del 65%, mientras que para la IgG, IgM e IgA esta variable tuvo porcentajes del 8.3%, 13.33% y 10.8% respectivamente, tal como lo muestra la **tabla 4** y **gráfica 2**.

Niveles IG	IgG		IgM		IgE		IgA	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Normal	102	85	94	78,3	55	45,83	105	88,24
Alto	10	8,333	16	13,3	65	54,17	13	10,92
Bajo	8	6,667	10	8,33	0	0	1	0,84
Total	120	100	120	100	120	100	119	100

Tabla 4. Niveles de Inmunoglobulinas ajustados para la edad



Gráfica 2. Niveles de inmunoglobulinas ajustados para la edad

Se decidió recategorizar las variables para optimizar las frecuencias de cada una sin perder el objetivo de valorar asociación entre mayor severidad de sepsis y niveles más bajos de Ig así como con mortalidad. Para esto, se crearon variables dicotómicas para severidad de sepsis (agrupada como sepsis + sepsis severa y choque séptico + disfunción orgánica múltiple) y para niveles de Ig (normal más alto y bajo) de cada inmunoglobulina analizada, finalmente se incluyeron todas las variables con valor $p < 0.05$ y se excluyeron aquellas con valor $p > 0.10$. (Tablas 5-9)

IgG recategorizada	n	%
Normal ó Alta	112	93,3
Baja	8	6,67
Total	120	100

Tabla 5. Niveles IgG recategorizada ajustado para edad

IgM recategorizada	n	%
Normal ó Alta	110	91,7
Baja	10	8,33
Total	120	100

Tabla 6 Niveles IgM recategorizada ajustado para edad

IgE recategorizada	n	%
Normal ó Alta	120	100
Baja	0	0
Total	120	100

Tabla 7 Niveles IgE recategorizada ajustado para edad

IgA recategorizada	n	%
Normal ó Alta	118	98,3
Baja	1	0,83
Sin dato	1	0,83
Total	120	100

Tabla 8 Niveles IgA recategorizada ajustado para edad

Gravedad Sepsis recategorizada	n	%
Sepsis - Sepsis severa	44	36,7
Choque - DOM	76	63,3
Total	120	100

Tabla 9 Gravedad de sepsis recategorizada

9.2- ESTADISTICA INFERENCIAL

En cuanto al análisis de contraste de hipótesis, dada las frecuencias inferiores a 5 que se obtuvieron en los datos de IgA e IgE y su relación con las recategorizaciones de sepsis (sepsis –sepsis severa y choque séptico – disfunción orgánica múltiple) no fue posible realizar el test de Ji-cuadrado.

9.2-1. CONTRASTE DE HIPÓTESIS POR MEDIO DEL TEST DE JI-CUADRADO

En cuanto al análisis de contraste de hipótesis para la IgG y su relación con las categorías más graves en la clasificación de sepsis (choque –disfunción orgánica múltiple), no se encontró una asociación estadísticamente significativa ($p > 0.05$) (Tabla 10 y 10.1)

Gravedad sepsis recateg	IgG recategorizada		Total
	Normal-Alta	Baja	
Sepsis - sepsis severa	42	2	44
Choque - DOM	70	6	76
Total	112	8	120

Tabla 10 Tabla 2x2 Gravedad sepsis y Nivel IgG recategorizadas

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,502(b)	1	,478		
Corrección por continuidad(a)	,108	1	,742		
Razón de verosimilitudes	,530	1	,466		
Estadístico exacto de Fisher				,709	,383
Asociación lineal por lineal	,498	1	,480		
N de casos válidos	120				

Tabla 10. 1 Prueba Chi Cuadrado IgG recategorizada - sepsis recategorizada

Para el análisis de contraste de hipótesis para la IgM y su relación con las categorías más graves en la clasificación de sepsis (choque –disfunción orgánica múltiple), tampoco encontramos una asociación estadísticamente significativa ($p > 0.05$) (Tabla 11 y 11.1)

Gravedad sepsis recateg	IgM recategorizada		Total
	Normal-Alta	Baja	
Sepsis - sepsis severa	41	3	44
Choque - DOM	69	7	76
Total	110	10	120

Tabla 11 Tabla 2x2 Gravedad sepsis y Nivel IgM

Valores de Inmunoglobulinas y sepsis en UCIP

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,209(b)	1	,648		
Corrección por continuidad(a)	,013	1	,909		
Razón de verosimilitudes	,215	1	,643		
Estadístico exacto de Fisher				,744	,465
Asociación lineal por lineal	,207	1	,649		
N de casos válidos	120				

Tabla 11. 1Prueba Chi Cuadrado IgM recategorizada - sepsis recategorizada

También quisimos realizar análisis de contraste de hipótesis entre niveles de inmunoglobulinas y el desenlace de mortalidad, pero dadas las frecuencias menores a 5 de IgA e IgE y la relación con mortalidad tampoco fue posible realizar el test de Ji-cuadrado.

En cuanto al análisis de contraste de hipótesis para la IgM y su relación con mortalidad no se encontró una asociación estadísticamente significativa ($p > 0.05$). (Tabla 12 y 12.1)

		IgM_recode		Total
		Normal o Alta	Baja	
mortalidad	Si	8	2	10
	No	102	8	110
Total		110	10	120

Tabla 12 Tabla 2x2 Mortalidad y Nivel IgM

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,944(b)	1	,163		
Corrección por continuidad(a)	,635	1	,426		
Razón de verosimilitudes	1,492	1	,222		
Estadístico exacto de Fisher				,196	,196
Asociación lineal por lineal	1,928	1	,165		
N de casos válidos	120				

Tabla 12 1Prueba Chi Cuadrado IgM recategorizada - mortalidad

En cambio el mismo análisis realizado esta vez para la IgG recategorizada mostró resultados de $p < 0.05$, sin embargo las bajas frecuencias de estas variable permiten interpretarlo como estadísticamente significativo. (Tabla 13 y 13.1)

		IgG_recode		Total
		Normal o Alta	Baja	
mortalidad	Si	7	3	10
	No	105	5	110
Total		112	8	120

Tabla 13 1 Tabla 2x2 Mortalidad y Nivel IgG

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9,545(b)	1	,002		
Corrección por continuidad(a)	5,893	1	,015		
Razón de verosimilitudes	5,886	1	,015		
Estadístico exacto de Fisher				,019	,019
Asociación lineal por lineal	9,466	1	,002		
N de casos válidos	120				

Tabla 13 1 Prueba Chi Cuadrado IgG recategorizada - mortalidad

Junto con los niveles de inmunoglobulinas, se analizó el recuento total de leucocitos tomados el mismo día de recolección de muestras para éstas, encontrando una media de 11020 leucocitos (DE 7155) pudiéndose asumir una distribución normal. **Tabla 12.**

Leucocitos	Recuento total
Media	11020,45
Mediana	9093,5
Desviación Típica	7155,708

Tabla 12. Recuento leucocitos

10.DISCUSION

Es aceptado en la literatura que la sepsis es una de las primeras causas de mortalidad en la población general y la tercera causa de muerte en pediatría (1,8) así como que siendo múltiples los factores que intervienen en la evolución y desenlace de la sepsis, la respuesta inflamatoria frente a la agresión ejerce un papel protagónico tanto como factor predisponente así como en el desenlace (2, 3, 4). A pesar de esto, la revisión de la literatura realizada muestra que son pocas las publicaciones que analizan específicamente la inmunidad humoral durante el curso de la sepsis y son aun menos las que la estudian en la población pediátrica.

En nuestro estudio se incluyeron 120 pacientes con diagnóstico de sepsis sin estados conocidos de inmunodeficiencia (adquirida ó congénita) que requirieron manejo en UCI pediátrica a quienes realizamos medición de niveles séricos de inmunoglobulinas G, M, A y E en las primeras 72 horas desde establecido el diagnóstico y analizamos como estos niveles se asociaron con las diferentes categorías de gravedad en sepsis y mortalidad. Dentro de la literatura revisada encontramos que el número total de pacientes incluidos en nuestro estudio para el análisis de niveles séricos de inmunoglobulinas corresponde a uno de los de mayor población estudiada dentro de los reportados en la literatura de sepsis en adultos y el más grande en población pediátrica de este tema en particular, así como el único que encontramos de Latinoamérica para población pediátrica.

Observamos que la categoría de gravedad (establecida por criterios del consenso de 2005 (1)) más frecuente entre nuestros individuos fue la correspondiente a choque séptico con un 58% y, en conjunto con la de disfunción orgánica múltiple, los estados más graves de sepsis abarcan la mayoría de los pacientes con un total del 64% (n=76). Así mismo, encontramos una mortalidad del 8.33% (n=10), que se encuentra dentro de los rangos de mortalidad atribuible a sepsis reportados en la literatura mundial de entre el 6 y el 10% (1, 8), de los cuales 9 individuos fueron menores de 18 meses y el último con edad de 44 meses, mostrando una distribución similar a la descrita en otras revisiones donde ha predominado en menores de 4 años. (8)

La medición de los niveles séricos de inmunoglobulinas y su categorización de normalidad para la edad (normal, alta y baja) mostró en nuestro estudio un predominio de nivel normal entre el 78% y 88% de los individuos para las inmunoglobulinas G, M y A, siendo el nivel alto para la edad el siguiente más frecuente para estas mismas inmunoglobulinas y para el caso específico de la

IgE el predominante (normal 45% y alto del 55%), este último dato consideramos relevante dado que en los reportes publicados revisados no hay datos de hallazgos similares y sugerimos importante analizarlo en próximos estudios dentro del contexto de búsqueda de inmunodeficiencias específicas como el síndrome de Hiper IgE que no realizamos en el nuestro.

Estos resultados son opuestos a los publicados por Lantz et al (33) que, como nosotros, estudiaron en población pediátrica con infección severa repentina los niveles de inmunoglobulinas G, M y A donde tomaron 18 pacientes con este tipo de infección que requirieron manejo en UCI o fallecieron y 19 pacientes control, encontrando que en los pacientes estudio 9 de los 18 mostraban niveles disminuidos de inmunoglobulinas (deficiencias aisladas de IgG y déficit combinado de IgG-IgA ó IgG-IgM). Otros estudios similares pero en adultos han sido publicados por Venet et al (34), que analizaron 62 pacientes con choque séptico encontrando compromiso de IgG e IgM pero no de IgA en las primeras 48 horas del cuadro, sin embargo en estos estudios no se excluyeron a pacientes con inmunodeficiencias ya conocidas que puedan homogenizar la comparación entre nuestros resultados y el número total de individuos analizados fue mucho menor.

Dada los resultados en los niveles de normalidad de inmunoglobulinas para la edad en nuestro estudio, el análisis de la asociación entre dichos niveles y la gravedad de sepsis fue limitado, y la recategorización de sepsis que buscaba encontrar esa asociación pero con los niveles más graves de esta no arrojó datos estadísticamente significativos para ninguna de las inmunoglobulinas. La razón principal para esto la atribuimos a las bajas frecuencias de pacientes con bajos niveles de inmunoglobulinas. Por este mismo factor, la búsqueda de asociación entre niveles de inmunoglobulinas y mortalidad mostró resultados similares, obteniendo solo para niveles bajos de IgG una $p < 0.05$, sin embargo las bajas frecuencias descritas no permitieron encontrar una asociación estadísticamente significativa, por lo que sugerimos realizar nuevos estudios con un mayor número de individuos que permita un mayor rendimiento de la prueba.

El análisis del estado inmune humoral en pacientes con sepsis y como se correlaciona con la evolución clínica y el desenlace del paciente aún muestra en la literatura datos contradictorios como los reportados por Venet et al (34) que no encontraron asociación entre niveles bajos de inmunoglobulinas con supervivencia ó gravedad dentro de sus pacientes, y por el contrario estudios como el de Andaluz-Ojeda et al (32) en donde encontraron asociación entre niveles bajos de IgG y C4 con mayor mortalidad y el publicado por Taccone et

al (12) en donde reporta datos en adultos de niveles bajos de IgG con mayor requerimiento de vasopresores, riesgo de SDRA y mayor mortalidad.

Consideramos que dado el amplio número de pacientes analizados en nuestro estudio, el hallazgo de predominio de normalidad de niveles de inmunoglobulinas es relevante, así como el dato de mayor frecuencia de niveles altos de IgE que no había sido reportado en otros artículos y que permite abrir interrogantes para estudios de inmunodeficiencias específicas en sepsis en nuestra población.

Los datos actuales no concluyentes de la literatura y limitados de nuestro estudio respecto a valorar asociaciones entre valores de Ig y gravedad de sepsis o mortalidad, consideramos deben ser lo que nos impulse a seguir aclarando estos interrogantes, para que obtengamos no sólo nuevos parámetros para valorar el pronóstico de cada individuo – no solo pediátrico- con sepsis sino también para aumentar las herramientas científicas que sustenten medidas de intervención terapéutica aun controvertidas para esta edad y aun más en pediatría, dentro de las que se cuenta por ejemplo el uso de la inmunoglobulina endovenosa (IGIV) (11, 27,35)

11. CONCLUSIONES

Este estudio analizó uno de los números de pacientes en edad pediátrica y general más grande respecto a niveles de inmunoglobulinas en sepsis reportada en la literatura revisada latinoamericana y mundial lo que permite que nuestros hallazgos sean relevantes para el tema.

También podemos concluir que en nuestra unidad de cuidados intensivos pediátricos es más frecuente el choque séptico dentro de las categorías de sepsis con un 58%, así como que la mortalidad fue del 8.3% que es comparable con los reportes de la literatura mundial, junto con el rango de edad con mayor tasa de mortalidad por sepsis que fue para menores de 4 años.

Los individuos analizados muestran niveles normales de inmunoglobulinas ajustados para la edad de forma predominante entre el 78 y 88% para IgA, IgG e IgM, lo que va en contra de reportes hasta ahora en la literatura de niveles bajos de IgG, IgA-IgM en población pediátrica y adulta, aunque siendo estos en poblaciones más pequeñas. En nuestro estudio la IgE muestra un predominio de nivel alto para la edad, dato que no ha sido referido en otro de los reportes revisados y que requiere análisis y estudios más detallados para valorar inmunodeficiencia específica.

Dadas las bajas frecuencias en el grupo de nivel bajo de inmunoglobulinas no se logró una asociación estadísticamente significativa entre niveles de Inmunoglobulinas y gravedad de sepsis ni entre niveles de Ig y mortalidad, por lo que sugerimos realizar nuevos estudios con mayor número de individuos dirigidos a buscar aclarar este tópico, esto porque aun hay reportes no concluyentes en la literatura a este respecto que creemos permitirían obtener mayores herramientas científicas en pronóstico y manejo de la sepsis.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005 Vol. 6, No. 1
2. Arriagada D, Díaz F, Donoso A, Cruces P. Clasificación PIRO en sepsis grave y shock séptico pediátrico: Nuevo modelo de estratificación y su utilidad en pronóstico. *Rev Chil Infect* 2010; 27 (1): 17-23
3. Rubulotta F, Marshall J, Ramsay G, Nelson D, Levy M, Williams M. Predisposition, insult/infection, response, and organ dysfunction: A new model for staging severe sepsis. *Crit Care Med* 2009 Vol. 37, No. 4; p 1329-1335.
4. Angus D, Burgner D, Wunderink R, Mira J,P, Gerlach H, Wiedermann C, Vincent J,L. Meeting report. The PIRO concept: P is for predisposition. *Critical Care* 2003, 7:248-251
5. Vincent J, Opal S, Torres A, Bonten M, Cohen J, Wunderink R. Meeting report. The PIRO concept: I is for infection. *Critical Care* 2003, 7:252-255
6. Gerlach H, Dhainaut J, Harbarth S, Reinhart K, Marshall J, Levy M. Meeting report. The PIRO Concept: R is for response. *Critical Care* 2003, 7:256-259
7. Vincent J,L, Wendon J, Groeneveld J, Marshall J, Streat S, Carlet J. Meeting report. The PIRO Concept: O is for organ dysfunction. *Critical Care* 2003, 7:260-264
8. Wynn J, Cornell T, Wong H, Shanley T, P, Wheeler D, S. The Host Response to Sepsis and Developmental Impact. *Pediatrics* 2010;125:1031-1041
9. Notarangelo L. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S182-94
10. (10) Oliveira J, Fleisher, T, A. Laboratory evaluation of primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S297-305
11. Garcia-Lloret M, McGhee S, Chatila T. Immunoglobulin Replacement Therapy in Children. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2008 November; 28(4): 833–849.
12. Taccone F,S, Stordeur P, De Backer D, Creteur J, Vincent J.L. Globulin Levels In Patients With Community-Acquired Septic Shock. *Shock*, 2009; Vol. 32, No. 4; pp. 379- 385.
13. Linden P, K. Approach to the Immunocompromised Host with infection in the intensive care unit. *Infect Dis Clin N Am* 23 (2009) 535–556
14. Frazier W, J, Hall M. Immunoparalysis and Adverse outcomes from Critical Illness. *Pediatr Clin N Am* 55 (2008) 647–668
15. Nana-Sinkam P, Crouser E. Altered immune surveillance: A common link between cancer and sepsis? *Crit Care Med* 2010 Vol. 38, No. 3; 1000.
16. Choi Y, Ch, Dallaric L, Eisen A, H. Absent IgA Associated with Normal Chromosomes. *Pediatrics* 1971;48;971-972
17. Hall M, W, Muszynski J, A. Immune modulation in sepsis. *Journal of Pediatric Infectious Diseases* 4 (2009) 127–136
18. Cornell T, Wynn J, Shanley T, P, Wheeler D, Wong H. Mechanisms and Regulation of the Gene-Expression Response to Sepsis. *Pediatrics* 2010;125;1248-1258
19. Bateman S, Seed P, C. Procession to Pediatric Bacteremia and Sepsis: Covert Operations and Failures in Diplomacy. *Pediatrics* 2010;126;137-150
20. Kissoon N. Sepsis and septic shock, global perspectives. *Journal of Pediatric Infectious Diseases* 4 (2009) 69
21. Mangia C, M, Kissoon N, Carcillo J. Sepsis and septic shock: A global overview. *Journal of Pediatric Infectious Diseases* 4 (2009) 71–76
22. Coronell W, Perez C, Guerrero C, Bustamante H. Sepsis neonatal. *Revista De Enfermedades Infecciosas En Pediatría*; vol XXIII; 90
23. Singal M, Mizuno Y, Skippen P, Kissoon N. Sepsis in the pediatric intensive care unit. *Journal of Pediatric Infectious Diseases* 4 (2009) 99–106
24. Argent A, Eley B. Viral sepsis in the pediatric intensive care unit. *Journal of Pediatric Infectious Diseases* 4 (2009) 161–172
25. Sun B, Xu F, Yu W. Sepsis and septic shock study in pediatric critical care: An overview of recent Chinese literature. *Journal of Pediatric Infectious Diseases* 4 (2009) 147–152
26. Singhi S, Argent A, C, Baranwal A, Santhanam I. Septic shock: management in emergency department with available resources. *Journal of Pediatric Infectious Diseases* 4 (2009) 85–98
27. Singhi S, Khilnani P, Lodha R, Santhanam I, Jayashree M, Ranjit S, Ramachandran S et al. Guidelines for treatment of septic shock in resource limited environments. *Journal of Pediatric Infectious Diseases* 4 (2009) 173–192
28. Kissoon N, Carcillo J, A. The global neonatal and pediatric sepsis initiative. *Journal of Pediatric Infectious Diseases* 4 (2009) 77–84
29. Czajka A, S, Zimmerman J, Nathens A. Readmission and Late Mortality after Pediatric Severe Sepsis. *Pediatrics* 2009;123;849-857
30. Rittirsch, D, Flierl M, Ward P. Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nat Rev Immunol*. 2008 October ; 8(10): 776–787
31. Gea-Banacloche J, Opal S, Jorgensen J, Carcillo J, Sepkowitz K, Cordonnier C. Sepsis associated with immunosuppressive medications: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004 Vol. 32, No. 11 (Supl.)
32. Andaluz-Ojeda D, Iglesias v, Bobillo F et al. Early natural killer cell counts in blood predict mortality in severe sepsis. *Critical Care* 2011, 15:R243
33. Lantz, A; Armstrong, J; Truemper, E; Ford, J; Wray, B. Immunoglobulin deficiency in children with a sudden overwhelming infection. *Annals of Allergy, Asthma, and Immunology* 86. 1 (Jan 2001): 55-8.
34. Venet F; Gebeile R; Bancel J; Guignant C; et al. Assessment of plasmatic immunoglobulin G, A and M levels in septic shock patients. *International Immunopharmacology* 11 (2011) 2086–2090
35. Donadello K; Taccone F. Should we measure immunoglobulin levels in septic patients? *International Immunopharmacology* 12 (2012) 540–541

13. ANEXOS

Anexo 1. Clasificación de sepsis en pediatría. Tomado de Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005 Vol. 6, No. 1

<i>SIRS</i>	<p>La presencia de al menos 2 de los siguientes 4 criterios, uno de los cuales debe ser temperatura anormal o conteo de leucocitos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura central de $> 38.5^{\circ} \text{C}$ ó $< 36^{\circ}$ • Taquicardia, definida como frecuencia cardiaca superior a 2 DS por encima de lo normal para la edad, en ausencia de estímulo externo, medicamentos crónicos, estímulos dolorosos ó elevación persistente sin causa clara superior a 0.5 – 4 horas +o para niños < 1 año: bradicardia, definida como frecuencia cardiaca $<$ percentil 10 en ausencia de estímulo vagal externo, medicamentos bloqueadores o enfermedad cardiaca congénita ó depresión de frecuencia cardiaca sin otra causa clara persistente por más de 0.5 horas • Frecuencia respiratoria media mayor a 2 DS normal para la edad ó ventilación mecánica para un proceso agudo no relacionado con enfermedad neuromusculares ó por haber recibido anestesia general • Conteo leucocitario elevado o disminuido para la edad (no secundario a quimioterapia) ó $>$ 10% de neutrófilos inmaduros
Infección	<p>Infección sospechada ó probada (por cultivo positivo, coloración de tejido o prueba de reacción en cadena de la polimerasa) causada por cualquier patógeno Ó un síndrome clínico asociado con alta probabilidad a infección. La evidencia de infección incluye hallazgos positivos al examen clínico, imagen o pruebas de laboratorio)</p>
Sepsis	SIRS en la presencia de infección probada ó sospechada.
Sepsis severa	<p>Sepsis más uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disfunción cardiovascular • Síndrome dificultad respiratoria aguda • 2 ó más de disfunción de otros órganos
Choque séptico	Sepsis Y disfunción cardiovascular
Disfunción orgánica	<p>Disfunción cardiovascular: a pesar de administración de bolo de líquidos endovenosos isotónicos ($>$ 40cc/kg en 1 hora)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tensión arterial $<$ percentil 5 para edad ó tensión arterial sistólica $<$ 2 DS para la edad • Necesidad de medicamentos vasoactivos para mantener tensión arterial en rango normal para la edad • 2 ó más de: <ul style="list-style-type: none"> ○ Acidosis metabólica inexplicable (déficit base $>$ 5.0 mEq/l ○ Lactato aumentado 2 veces el valor superior normal ○ Oliguria (gasto urinario $<$ 0.5 cc/k/h) ○ Llenado capilar prolongado ($<$ 5 seg) ○ Diferencia temperatura central – periférica $>$ 3° <p>Respiratoria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • $\text{PaO}_2/\text{Fio}_2 < 300$ en ausencia de cardiopatía cianosante o enfermedad pulmonar preexistente • $\text{PaCO}_2 > 65$ torr ó 20 mm Hg de línea de base • Necesidad de $\text{Fio}_2 > 50\%$ para mantener saturación $> 92\%$ • Necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva. <p>Neurológico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Escala coma Glasgow $<$ 11 • Cambio agudo en estado mental con disminución de escala de Glasgow $>$ 3 puntos de la línea previa anormal <p>Hematológico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plaquetas $<$ 80000/mm³ ó disminución del 50% en el conteo plaquetario del valor más alto obtenido en los últimos 3 días (para pacientes hemato-oncológicos crónicos) • INR $>$ 2 <p>Renal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Creatina sérica $>$ 2 veces el límite superior normal para la edad • Ó aumento de 2 veces la línea de base <p>Hepático:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bilirrubina total $>$ 4 mg/dl • ALT 2 veces por encima del límite superior para la edad

Anexo 2. Valores de referencia de Inmunoglobulinas del laboratorio clínico del Hospital Universitario Clínica San Rafael

INMUNOGLOBULINA A	<p>Hombre: 0 – 3 meses 1 – 34 Mayor de 3 meses a un año 8 – 91 De 1- 12 años 21 – 291 Mayor de 12 años a 60años 63 – 484 Mayor de 60 años 101 – 645</p> <p>Mujeres: 0 – 3 meses 1 – 34 Mayor de 3 meses a un año 8 – 91 De 1- 12 años 21 – 282 Mayor de 12 años a 60años 63 – 421 Mayor de 60 años 69-517</p>
INMUNOGLOBULINA E	<p>0– 12 meses menor de 15 0– 5 años menor de 60 6 – 9 años menor de 90 10 – 15 años menor 200 Adultos menor de 100</p>
INMUNOGLOBULINA G	<p>Hombre: 0 –1 mes 397 – 1765 De 1 – 12 meses 205 – 948 De 1 – 2 años 475 – 1210 De 2 – 80 años 540 – 1822</p> <p>Mujeres : 0 –1 mes 391-1737 De 1 – 12 meses 203-934 De 1 – 2 años 483-1226 De 2 – 80 años 552-1631</p>
INMUNOGLOBULINA M	<p>Hombre: 0 – 3 meses 6 -21 Mayor de 3 meses a un año 17-143 De 1- 12 años 41-183 Mayor de 12 años 22-240</p> <p>Mujeres: 0 – 3 meses 6-21 Mayor de 3 meses a un año 17-150 De 1- 12 años 47-240 Mayor de 12 años 33-293</p>

Anexo 3. Valores de referencia de Inmunoglobulinas.

Tabla contenida en *The Harriet Lane Handbook, A Manual for Pediatric House Officers Sixteenth Edition, Mosby, e incluida en Kjellman NM, Johansson SG, Roth A, Clinical Allergy 1976; 6: 51-59; Joliff CR et al, Clin Chem 1982; 28: 126-128 y Zetterström O, Johansson SG. Allergy 1981; 36 (8): 537-547*

Edad	IgG (mg/dL)	IgM	IgA (mg/dL)	IgE (IU/mL)
Sangre cordón (término)	1121 (636 -1606)	13 (6.3 – 25)	2.3 (1.4-3.6)	0.22 (0.4-1.28)
1 mes	503 (252 – 906)	45 (20-87)	13 (1.3 -53)	
2 meses	365 (206 -601)	46 (17-105)	15 (2.8-4.7)	
3 meses	334 (176 -581)	49 (24-89)	17 (4.6 -46)	0.82 (0.18-3.76)
4 meses	343 (196-558)	55 (27-101)	23 (4.4 -73)	
5 meses	403 (172 – 814)	62 (33-108)	31 (8.1-84)	
6 meses	407 (215-704)	62 (35 -102)	25 (8.1-68)	2.68 (0.44-16.3)
7-9 meses	475 (217 -904)	80 (34 -126)	36 (11-90)	2.36 (0.76 -7.31)
10-12 meses	594 (294 -1069)	82 (41-149)	40 (16-84)	
1 año	679 (345 -1213)	93 (43-173)	44 (14-106)	3.49 (0.8-15.2)
2 años	685 (424-1051)	95 (48-168)	47 (14-123)	3.03 (0.31 -29.5)
3 años	728 (441 -1135))	104 (47-200)	66 (22-159)	1.80 (0.19 -16.9)
4-5 años	780 (463-1236)	99 (43-196)	68 (25-154)	8.58 (1.07– 68.9)
6-8 años	915 (633 -1280)	107 (48 -207)	90 (33-02)	12.89 (1.03-161.3)
9-10 años	1007 (608 -1572)	121 (52-242)	113 (45-236)	23.6 (0.98-570)
14 años				20.07 (2.06 – 195.2)
Adultos	994 (639 -1349)	156 (56-352)	171 (70-312)	13-2 (1.53-114)

Anexo 4. Cuaderno Recogida Datos

Material impreso adicional

Anexo 5. Formato Recolección de Datos

FORMATO RECOLECCION DATOS			
ASOCIACION INMUNOGLOBULINAS Y GRAVEDAD DE SEPSIS EN PACIENTES CON SEPSIS			
HOSPITAL UNIVERSITARIO CLINICA SAN RAFAEL - UCI PEDIATRICA			
PRIMERO JULIO 2010 A 30 JUNIO DE 2011			
1	Identificación	No	
2	Edad (meses)		
3	Genero	Femenino (1)	Masculino (2)
4	Severidad sepsis	Sepsis	1
		Sepsis severa	2
		Choque séptico	3
		DOM	4
5	Niveles inmunoglobulinas	Normal / alta / baja	
	<u>Valor (ver anexo 3 tabla referencia)</u>	IgA	
		IgG	
		IgE	
		IgM	
6	Mortalidad	Si	No
7	Leucocitos		