

# Evaluación de la disfunción inmunológica en una unidad de cuidado intensivo pediátrico: un estudio observacional

## *Evaluation of immune dysfunction in a pediatric intensive care unit: an observational study*

Yury Chaverra<sup>1,2,3</sup>, Adriana Medina<sup>1,3</sup>, María C. Guzmán<sup>1,3</sup>, Ledys M. Izquierdo<sup>1,4\*</sup> y Mario Mendoza<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Pediatría, Universidad El Bosque, Bogotá; <sup>2</sup>Medicina Crítica, Cuidado Intensivo Pediátrico, Universidad El Bosque, Bogotá; <sup>3</sup>Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico, Hospital Cardiovascular de Cundinamarca, Soacha; <sup>4</sup>Unidad de Cuidado Intensivo, Hospital Militar Central, Bogotá; <sup>5</sup>Departamento Vicerrectoría de Investigaciones, Universidad El Bosque, Bogotá. Colombia

### Resumen

**Introducción:** La disfunción inmunológica en el paciente críticamente enfermo es un compromiso de un sistema muy poco estudiado; adicionalmente, en la población infantil aún faltan guías que orienten la evaluación del sistema inmunológico. **Objetivo:** Determinar la asociación de disfunción inmunológica y los desenlaces en los pacientes que ingresan a la unidad de cuidado intensivo pediátrico. **Materiales y método:** Estudio observacional, con componente analítico, llevado a cabo durante cuatro años, en el que se revisaron los expedientes de todos los pacientes pediátricos consecutivos con estancia en la unidad de cuidados intensivos a quienes, por criterios médicos, se les realizó perfil inmunológico. **Resultados:** Durante el período de estudio se reportaron 188 pacientes quienes cumplieron con los criterios de inclusión. Se presentó disfunción inmunológica en el 83% de los casos y enfermedad cardíaca en el 65%. La disfunción inmunológica se asoció con peores desenlaces medidos en mortalidad (37 vs. 9%;  $p = 0.0021$ ), tiempo de estancia mayor a 14 días (46 vs. 14%;  $p < 0.0001$ ) y disfunción multiorgánica (72 vs. 25%;  $p < 0.0001$ ). **Conclusión:** La disfunción inmunológica es frecuente en los pacientes que ingresan a la unidad de cuidado intensivo pediátrico y se asocia con un aumento de la mortalidad, la duración de la ventilación mecánica invasiva y la duración de la estancia en la unidad de cuidado intensivo pediátrico. Muchos factores se asociaron con el desarrollo de disfunción inmunológica en esta población. Se necesitan estudios prospectivos para dilucidar el manejo óptimo de la disfunción inmunológica en el paciente crítico.

**Palabras clave:** Disfunción inmunológica. Pediatría. Cardiopatía. Unidad de cuidado intensivo pediátrico. Linfopenia. Hipo-gammaglobulinemia.

### Abstract

**Introduction:** Immune dysfunction in critical patients has not been clearly defined and has been insufficiently researched, particularly in pediatrics. Guidelines to standardize the immune system assessment and for routine use in clinical practice are lacking. **Objective:** To determine the association between immune dysfunction (here understood as the reduction of immunoglobulins and/or of the absolute count or populations of lymphocytes) and the outcome of patients admitted to the pediatric intensive care unit. **Materials and method:** This was an observational, analytical, descriptive, retrospective

**\*Correspondencia:**

Ledys M. Izquierdo  
E-mail: ledysmai@gmail.com

Fecha de recepción: 01-08-2021  
Fecha de aceptación: 02-05-2023  
DOI: 10.24875/RCCAR.21000099

Disponible en internet: 06-11-2023  
Rev Colomb Cardiol. 2023;30(5):218-225  
www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2023 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

study, conducted over four years. The records of all patients who were admitted to the pediatric intensive care unit and had an immunity profile done were included in the database. Demographic and clinical variables were compared between patients with and without immune dysfunction. **Results:** A total of 188 patients with an immune profile were identified; 83% of patients had immune dysfunction and 65% had heart disease. The presence of immune dysfunction was associated with worse outcomes measured in mortality (37 vs. 9%  $p = 0.0021$ ), length of stay greater than 14 days (46 vs. 14%;  $p < 0.0001$ ) and multiple organ dysfunction syndrome (72 vs. 25%;  $p < 0.0001$ ). **Conclusion:** Immune dysfunction is frequent in patients with a difficult disease course and in our study sample. It was found to be associated with increased mortality, duration of invasive mechanical ventilation and length of stay in the pediatric intensive care unit. Further prospective studies with other biomarkers are needed to determine the immune compromise and its impact on outcomes in the critically ill children.

**Keywords:** Immune dysfunction. Pediatrics, heart disease. Pediatric intensive care unit. Lymphopenia. Hypogammaglobulinemia.

## Introducción

La disfunción inmunológica en cuidado intensivo se observa en situaciones que generan estrés y ocasionan un desbalance entre la respuesta proinflamatoria y antiinflamatoria<sup>1-3</sup>. Algunos autores han sugerido que la disfunción inmunológica se relaciona con linfopenia prolongada y alteraciones en el recuento de poblaciones linfocitarias, en el índice de neutrófilos/linfocitos (INL), en el índice de plaquetas/linfocitos (IPL) y en los niveles de inmunoglobulinas, entre otros biomarcadores<sup>4-6</sup>. Este estado de disfunción inmunológica aumenta la susceptibilidad a infecciones, disfunción multiorgánica y muerte<sup>5-8</sup>.

Si bien, tradicionalmente, no ha sido un tema de gran desarrollo investigativo, en la actualidad es mayor el interés por el análisis y la comprensión de los procesos inmunológicos que llevan a estados de disfunción inmunológica en pacientes críticamente enfermos. En ese sentido, se han utilizado diferentes herramientas para el diagnóstico, pero hasta el momento ningún biomarcador utilizado para determinar los diferentes estados de disfunción inmunológica ha sido ideal<sup>3</sup> y no siempre están disponibles para su uso clínico.

Por ello, se hace necesario evaluar, con laboratorios al alcance de la mayoría de las instituciones, una estrategia de tamizaje para la identificación de pacientes con disfunción inmunológica. En consecuencia, el objetivo de este estudio fue determinar la asociación entre disfunción inmunológica, definida como disminución de inmunoglobulinas y linfocitos y sus subpoblaciones, y los desenlaces en los pacientes que ingresan a la unidad de cuidado intensivo pediátrico (UCIP) cuya evolución no ha sido la esperada.

## Materiales y método

Se trata de un estudio observacional, con componente analítico, descriptivo, retrospectivo, que incluyó

pacientes que ingresaron a la UCIP del Hospital Cardiovascular de Cundinamarca entre el 1.º de enero de 2017 y el 31 de mayo de 2021, en quienes los médicos tratantes consideraron solicitar estudio inmunológico de tamizaje por el estado de gravedad al ingreso, la evolución clínica tórpida, la refractariedad al manejo o por alteraciones en el hemograma, como linfopenia, y antecedentes relevantes, como infecciones graves o recurrentes. El estudio fue aprobado por parte del comité de ética en investigación del Hospital Cardiovascular de Cundinamarca mediante Acta No. 15-06-2021. Se recolectaron datos de las historias clínicas. No se requirió cálculo del tamaño de la muestra.

## Definición de términos

**Disfunción inmunológica:** se definió disfunción inmunológica el encontrar alteración en las inmunoglobulinas y/o conteo absoluto o de subpoblaciones de linfocitos en la citometría de flujo.

**Disfunción orgánica múltiple (DOM):** compromiso de dos o más sistemas de acuerdo con los criterios de Goldstein del 2005<sup>9</sup>.

**Mortalidad:** definida como el paciente que fallece durante la hospitalización en UCIP.

**Criterios de inclusión:** pacientes menores de 18 años de edad, hospitalizados en la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico a quienes, durante su estancia en la unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico, se les había solicitado perfil inmunológico.

**Criterios de exclusión:** pacientes con inmunodeficiencias diagnosticadas.

## Recolección de la información

Se recogieron datos demográficos como edad, sexo, estancia en la UCIP, puntuación de PRISM (su sigla en inglés Pediatric Risk of Mortality score), diagnósticos

de ingreso y laboratorios tomados durante su estancia, como hemograma, conteo de leucocitos, linfocitos, plaquetas y neutrófilos. De la misma manera, se recolectó información sobre los valores de subpoblaciones de linfocitos CD3, CD4, CD8, CD19 y CD20, relación CD4/CD8 y células NKCD3/CD16/CD56. Finalmente, se recolectó información sobre el estado de las diferentes clases de inmunoglobulinas (Ig): IgG, IgM, IgA. Se realizaron los índices INL e IPL y se incluyeron también los resultados de los cultivos<sup>4</sup>.

## VARIABLES DESENLACE

Se consideraron como variables desenlace la estancia prolongada mayor a 14 días, DOM y mortalidad.

## ANÁLISIS DE LOS DATOS

Se realizó un análisis descriptivo utilizando medidas de tendencia central según la distribución de normalidad de las variables. Se reportaron medias con sus desviaciones estándar o medianas con rangos intercuartílicos según fuera oportuno. Las variables categóricas se informaron en frecuencias y porcentajes. Para el análisis comparativo de los grupos, con y sin disfunción inmunológica, se determinó un valor de  $p$  menor a 0.05 como significativa y se realizó una prueba a dos colas. Para el análisis de estas comparaciones se tuvo en cuenta si las variables eran de naturaleza categórica o cuantitativa y de acuerdo con su distribución, se utilizó pruebas paramétricas (T de Student) y no paramétricas (U de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis, T Wilcoxon,  $\chi^2$ ). Posteriormente, se tomaron las variables que fueron significativas en el análisis bivariado para construir un análisis multivariado seguido de una regresión logística, en la cual se tomaron como variables dependientes aquellas que se consideraron como desenlaces: mortalidad y estancia en UCIP y DOM. El modelo se ajustó según el valor de PRISM. Para los análisis se utilizó el programa estadístico IBM SPSS® versión 23.

## RESULTADOS

### Características clínicas de los pacientes

Durante el período de estudio, 1.709 pacientes fueron hospitalizados y 188 cumplieron con los criterios de inclusión, a quienes, por indicación clínica, se les realizó el tamizaje inmunológico. La edad osciló entre los 7 días y los 18 años, para una media de 26 meses,

y desviación estándar (DE) de 46; el 52% era de género masculino, el 59% tenía cardiopatía congénita y el 42.6% fue intervenido por hemodinamia o cirugía; de estos, el 35% pasó por circulación extracorpórea (CEC). El 26% tenía enfermedad respiratoria, el 7.4% otras infecciones, el 4.8% enfermedad neurológica no quirúrgica y el 2.6% otras enfermedades. El puntaje de PRISM medio fue de 22 con una DE 12.5 puntos, para una mortalidad esperada y observada de 33.27 y 32.4% respectivamente, y una razón estandarizada de mortalidad de 0.97 (Tabla 1 y Fig. 1).

El tamizaje inmunológico consistió en tomar niveles de inmunoglobulinas G (182 pacientes), inmunoglobulinas M (181 pacientes) e inmunoglobulinas A (29 pacientes) y hemograma completo al ingreso (188 pacientes). Luego se les tomaron linfocitos absolutos y subpoblaciones, CD3 (155 pacientes), CD4 (156 pacientes), CD8 (154 pacientes), CD19 y CD20 (150 pacientes) y NK (20 pacientes) (Tabla 1).

En la tabla 1 se aprecia el análisis bivariado de las características de la población y los laboratorios. En ella se muestran las variables con diferencia significativa, cuando se comparan los pacientes con y sin disfunción inmunológica. De los 188 pacientes, 156 (83%) presentaron disfunción inmunológica (definida como disminución de inmunoglobulinas o linfocitos, o ambas), y de estos se observó que el 40% (75 pacientes) presentaba disminución en los dos parámetros a evaluar (inmunoglobulinas y linfocitos).

### ANÁLISIS DE LAS VARIABLES DESENLACE

La tabla 2 muestra un análisis bivariado en el que se comparan las variables de desenlace con y sin disfunción inmunológica. En ella se puede observar que la disfunción inmunológica se asoció, de manera muy significativa, con el aumento en el tiempo de estancia en UCIP (32 vs. 10;  $p = 0.0023$ ), aparición de DOM (72 vs. 25%;  $p = 0.0001$ ), uso de ventilación mecánica (91 vs. 59%;  $p = 0.0001$ ), uso de inotrópicos (88 vs. 66%;  $p = 0.0019$ ), más días de antibióticos (19 vs. 8;  $p = 0.0001$ ), aumento de la mortalidad (37 vs. 9%;  $p = 0.0021$ ) y mayor número de aislamiento de gérmenes durante la estancia (1.26 vs. 0.66;  $p = 0.002$ ).

No se observó que la disfunción inmunológica se asociara con la presencia de valores anormales o peores desenlaces en la UCIP entre el número total de leucocitos, alteración en las plaquetas o niveles de proteína C reactiva, como tampoco en los índices de INL (1.73 vs. 3.88) e IPL (110 vs. 118;  $p = 0.68$ ) que se vieron en la tabla 1. No se encontró diferencia en los

**Tabla 1.** Comparación de características demográficas, diagnóstico y laboratorios de los niños incluidos en el estudio

	Con disfunción inmunológica	Sin disfunción inmunológica	Valor de p
	156/188 (83)	32/188 (17)	
Género (masculino) (%)	78/156 (50)	20/32 (62)	0.2170
Edad meses *m ± (DE)	22 (39)	48 (65)	0.0029
PRISM*	21 (12)	11 (11)	< 0.0001
Cardiopatía (%)	102/156 (65)	9/32 (28)	0.0001
Cardiopatía cirugía (%)	72/156 (46)	8/32 (25)	0.0290
CEC (%)	60/156 (38)	6/32 (19)	0.0403
Aislamiento (%)	84/156 (54)	12/32 (37)	0.0805
Interpretación de inmunoglobulina n (%)			
Bajo	141/156 (91)	0	< 0.0001
Normal	14/156 (9)	32/32 (100)	< 0.0001
Interpretación de linfocitos n (%)			
Bajo	90/156 (59)	0	< 0.0001
Normal	41/156 (41)	32/32 (100)	< 0.0001
Inmunoglobulinas y linfocitos bajos	75/156 (40)	0	< 0.0001
Laboratorios* m ± (DE)			
IgG mg	381 (288)	560 (727)	0.0015
Neutrófilos	4.646 (3.550)	8.850 (7.992)	< 0.0001
Linfocitos	2.218 (2.008)	4.220 (2.630)	< 0.0001
CD3	1.154 (891)	2.432 (1.637)	< 0.0001
CD4	750 (565)	1.452 (995)	< 0.0001
CD8	391 (414)	901 (728)	< 0.0001
CD19 Y 20	577 (520)	1.271 (1207)	< 0.0001
NK	47 (44)	487 (477)	< 0.0001
INL	1.73 (2.58)	3.88 (3.88)	0.0001
IPL	110 (107)	118 (76)	0.6880

\*Los datos son representados como m (media) con desviación estándar (DE).

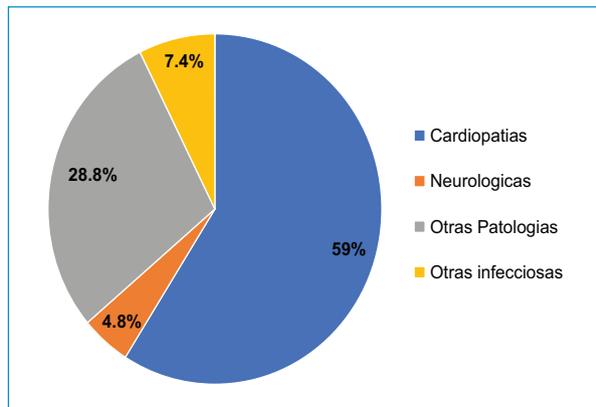
n: número; %: porcentaje; PRISM: puntuación (su sigla en inglés por Pediatric Risk of Mortality score); CEC: circulación extracorpórea; INL: índice neutrófilo/linfocito; IPL: índice plaqueta/linfocito.

**Tabla 2.** Comparación de desenlaces en pacientes con y sin disfunción inmunológica

Variable	Con disfunción inmunológica	Sin disfunción inmunológica	p*
	156/188 (83)	32/188 (17)	
Estancia (días) m ± (DE)	32 (40)	10 (7)	0.0023
Falla respiratoria (%)	142/156 (91)	19/32 (59)	< 0.0001
DOM > dos órganos (%)	112/156 (72)	8/32 (25)	< 0.0001
Mortalidad (%)	58/156 (37)	3/32 (9)	0.0021
Aislamiento (#)	1.26	0.66	0.002
Tiempo de antibiótico (días) m ± (DE)	18 (14)	8 (7)	0.0001
Uso de inotrópicos (%)	137/156 (88)	21/32 (66)	0.0019

\*valor p Chi2.

m: media; DE: desviación estándar; DOM: disfunción orgánica múltiple; UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos.



**Figura 1.** Diagnósticos de ingreso. Causas de ingreso a la unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico, en las se observa que el 59% correspondían a posoperatorio cardiovascular.

niveles de inmunoglobulinas ni otros datos del hemograma en pacientes con cardiopatías ni en aquellos sometidos a CEC, como tampoco se encontró diferencia significativa entre otros diagnósticos diferentes a cardiopatía y tener disfunción inmunológica, ni en el número total de leucocitos, plaquetas o niveles de proteína C reactiva.

### Análisis multivariado

Se realizó una regresión logística (Tabla 3), en la que las variables desenlace, como mortalidad, estancia en UCIP > de 14 días y DOM > de 2 órganos, se tomaron como dependientes, y se ajustó el modelo al valor de PRISM. En este análisis se encontró una asociación significativa entre la presencia de falla respiratoria (OR: 14; IC 95%: 1.7-119; p = 0.01) y el uso de inotrópicos (OR: 76; IC 95%: 7-778; p = 0.000), como predictores de estos desenlaces. Adicionalmente, los aislamientos microbiológicos (OR: 3; IC 95%: 1.5-7; p = 0.002), fueron predictores de estancia hospitalaria mayor a 14 días.

### Discusión

En este estudio se observa cómo la disfunción inmunológica se asoció a peores desenlaces, como mayor mortalidad, síndrome de DOM, estancia hospitalaria y susceptibilidad a presentar más aislamiento microbiológico durante su estancia. El grupo con mayor compromiso fue el de niños con cardiopatías congénitas; sin embargo, se puede observar que la muestra estaba constituida por pacientes graves, lo cual se evidenció

**Tabla 3.** Regresión logística para predecir desenlaces como mortalidad, estancia en UCIP y SDOM ajustado al valor de PRISM

	Sig.	OR	IC 95% para OR	
			Inferior	Superior
Falla respiratoria	0.014	14.349	1.718	119.847
Uso de inotrópicos	0.000	76.409	7.495	778.920
Aislamientos	0.002	3.456	1.557	7.670

Logaritmo de la verosimilitud-2 = 142,554. R cuadrado de Cox y Snell = 0.423. R cuadrado de Nagelkerke = 0.580. SDOM: síndrome de disfunción orgánica múltiple; UCIP: unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico.

por el alto puntaje de PRISM y la alta mortalidad esperada. Igualmente, el grupo de la indicación clínica para solicitar los estudios de tamizaje, consistía en pacientes con evolución tórpida, gravedad de la enfermedad al ingreso y antecedentes considerados de riesgo, como hospitalizaciones recurrentes.

Aunque no hacía parte de los objetivos del estudio, también se observó cómo los exámenes de laboratorio poco costosos y a la cabecera del paciente en cuidado intensivo, pueden proporcionar información sobre la distribución de los linfocitos y las inmunoglobulinas y sus subconjuntos en el paciente críticamente enfermo. Se evidenció, además, que la linfopenia y la hipogammaglobulinemia, en especial de IgG, se identificaban con más frecuencia en los pacientes con disfunción inmunológica.

Por otra parte, el hallazgo de disfunción inmunológica en pacientes con cardiopatía congénita llevada a corrección se ha descrito en la literatura. Hauser et al.<sup>10</sup>, encontraron mayor prevalencia de disfunción celular y humoral, principalmente en las primeras 24 horas del posoperatorio, con tendencia a recuperar al séptimo día de estancia en UCIP. Los autores reportaron cambios en las subpoblaciones linfocitarias CD3<sup>+</sup> y CD4<sup>+</sup>, pero no alteraciones en CD8<sup>+</sup> y descenso en los niveles de IgG, IgM e IgA, especialmente en los pacientes con CEC, no relacionados a hemodilución. En este estudio también se pudo observar disminución en todas las subpoblaciones de linfocitos, así como en el conteo absoluto de los mismos, en pacientes con cardiopatía congénita y en aquellos sometidos a cirugía con CEC.

La hipogammaglobulinemia asociada al uso de CEC se ha descrito como un proceso secundario a la destrucción de inmunoglobulinas por el circuito y extravasación en el espacio intersticial, debido a la marcada respuesta inflamatoria y fuga capilar, condición que, por sí misma,

se ha relacionado con peores desenlaces clínicos, como mayor tiempo de ventilación mecánica, tiempo de estancia en UCIP y riesgo de infecciones secundarias<sup>10,11</sup>. Sin embargo, en este estudio no se encontró diferencia significativa en los valores absolutos de inmunoglobulinas en pacientes con cardiopatía congénita con y sin cirugía o CEC, posiblemente porque no fue posible realizar este tamizaje al 100% de la población.

La disfunción inmunológica no solo se asocia al uso de CEC, sino a factores como hipotermia o cambios súbitos en la temperatura, pinzamiento aórtico, respuesta metabólica al trauma, hipoxia y variaciones en los mecanismos reguladores de respuesta genética, incluidas las alteraciones en los genes de respuesta al estrés que afectan las células hematopoyéticas y aceleran o inducen apoptosis, probablemente secundario a niveles elevados de cortisol y catecolaminas<sup>11-13</sup>. Estas alteraciones inmunológicas, como la linfopenia, se han asociado con mayor riesgo de mortalidad en el posoperatorio cardiovascular, especialmente en menores de dos años, llevándolos a mayor tiempo de estancia clínica y a mayor riesgo a la predisposición de infecciones posoperatorias y sepsis<sup>14</sup>, y se correlacionan con los hallazgos descritos en este estudio. Estos datos sugieren que este grupo poblacional requiere especial atención en cuanto al seguimiento de la función inmunológica, porque tiene repercusión importante en desenlaces críticos, como riesgo de infecciones y sepsis secundaria.

El análisis de linfopenia por separado tiene fuerte asociación con los desenlaces, y es, entonces, un biomarcador importante para considerar inmunodisfunción, un proceso atribuido no solo al reclutamiento en el sitio de inflamación o infección, sino a apoptosis o a supresión de los precursores mieloides<sup>15,16</sup>. Se conoce en la literatura como un factor de riesgo para infecciones nosocomiales, DOM y mayor mortalidad secundaria a un proceso de apoptosis de linfocitos T y B, ya que altera la posibilidad del organismo de erradicar infecciones<sup>15</sup>. El grado de apoptosis de linfocitos también se ha relacionado con fracaso persistente de órganos múltiples, mayor tiempo de ventilación mecánica y muerte<sup>17</sup>.

Por otro lado, los pacientes con hipo-IgG en cuidado crítico se han asociado a mayores requerimientos de vasopresores, más probabilidades de desarrollar síndrome de dificultad respiratoria aguda y mayor mortalidad<sup>18,19</sup>. Estos datos, sin embargo, difieren del estudio realizado en UCIP del Hospital Universitario Clínica San Rafael de Bogotá<sup>20</sup>, en el cual no encontraron asociación entre los valores de inmunoglobulinas y la evolución de los pacientes con sepsis en cuanto a mortalidad y gravedad de la sepsis. Probablemente, en

este estudio, los resultados de hipogammaglobulinemia están influenciados por la prevalencia de la población con cardiopatía congénita y el uso de CEC en la población participante.

No solo el grado de linfopenia puede discriminar el proceso de disfunción inmunológica, sino también el análisis de las subpoblaciones de linfocitos, condición que refleja el compromiso de la respuesta inmune adaptativa y se relaciona con la gravedad y el curso clínico de la enfermedad<sup>21</sup>. Pese a ello, en este estudio no fue posible realizar un tamizaje de subpoblaciones de linfocitos al 100% de la muestra estudiada; por consiguiente, no se puede realizar un análisis al respecto. El valor pronóstico del aumento de IPL e INL en los pacientes de la UCIP, utilizados como marcadores de mortalidad en esta serie de datos, no mostró ser predictor de mortalidad.

Es importante resaltar que los pacientes con disfunción inmunológica tuvieron una asociación significativa con los hallazgos microbiológicos en los hemocultivos, lo cual confirma el riesgo y la predisposición a infecciones secundarias e incide en desenlaces secundarios, como estancia prolongada, sepsis y DOM<sup>15,22</sup>. Lo anterior también se observó en los resultados de esta población y fue predictor de estancia prolongada mayor a 14 días.

## Fortalezas

Este estudio aporta información sobre la disfunción inmunológica en el paciente crítico pediátrico y sus resultados tienen validez interna para la UCIP estudiada; además, motivan a la realización de un estudio más riguroso de linfopenia y el valor de las inmunoglobulinas, para considerar la búsqueda de marcadores pronóstico y estrategias terapéuticas que puedan ayudar a mejorar el cuidado intensivo en esta población.

Así mismo, resalta la importancia de sospechar un estado de disfunción inmunológica con laboratorios poco costosos y a la cabecera del paciente, que pueden proporcionar información para iniciar estudios de extensión de manera temprana y manejo oportuno, sobre todo en países como Colombia en donde, muchas veces, se espera a que el diagnóstico de estos estados de disfunción inmunológica se hagan con pruebas costosas y poco accesibles en todos los hospitales. Es por esto que siempre se realizan de manera tardía, haciéndose necesario, en varias ocasiones, iniciar de manera empírica una suplencia con IgG, sin tener la certeza oportuna de que los pacientes cursan con este tipo de alteraciones y sin tener un diagnóstico aún el día de su muerte.

## Limitaciones

Se trata de un estudio retrospectivo, unicéntrico, cuya población seleccionada se basó en el criterio de los especialistas tratantes de acuerdo con las características y la evolución de los pacientes, lo cual restringe la elaboración de un análisis extenso de los subgrupos, como, por ejemplo, relacionar variables como edad, tipo de enfermedad o causa de ingreso a UCIP con cada uno de los desenlaces. Debido a todo lo anterior, en este estudio sólo se pudo sospechar un estado de disfunción inmunológica en el 11% de la población atendida. Adicionalmente, no fue posible realizar un tamizaje de subpoblaciones linfocitarias a todos los pacientes ingresados en el estudio.

Por otro lado, a la mayoría de los pacientes con cardiopatía congénita se les realizó estudio de inmunodeficiencia posterior a su procedimiento quirúrgico, lo cual podría interpretarse como el momento en el que su condición clínica era la más crítica durante su estancia y pudo haber influenciado los desenlaces clínicos encontrados.

Finalmente, a los pacientes de este estudio no se les hizo un estudio previo de inmunodeficiencia, sólo se excluyeron los que ya tenían diagnóstico confirmado de inmunodeficiencia.

Por todo lo anterior estos resultados no pueden generalizarse a otras poblaciones.

## Conclusiones

La asociación entre disfunción inmunológica, definida en esta serie de datos como linfopenia y/o hipogammaglobulinemia, se asoció con peores desenlaces, como mayor estancia en UCIP, DOM y mortalidad. Se observó que el grado de linfopenia puede discriminar el proceso de disfunción inmunológica y establecer una relación con el pronóstico en la evolución.

Muchos factores se asociaron con el desarrollo de disfunción inmunológica en esta población, por lo que se necesitan estudios prospectivos para dilucidar el manejo óptimo de esta disfunción en el paciente crítico.

## Agradecimientos

A todo el personal de la Unidad de Cuidado intensivo del Hospital Cardiovascular de Soacha, Colombia, por el conocido apoyo en la publicación de este artículo.

## Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

## Bibliografía

1. Cui J, Wei X, Lv H, Li Y, Li P, Chen Z, et al. The clinical efficacy of intravenous IgM-enriched immunoglobulin (pentaglobin) in sepsis or septic shock: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Annals of Intensive Care*. 2019;9(1). <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0501-3>.
2. Greathouse KC, Hall MW. Critical illness-induced immune suppression: current state of the science. *American Journal of Critical Care*. 2015;25(1):85-92. DOI:10.4037/ajcc2016432.
3. Pfortmueller CA, Meisel C, Fux M, Scheffold JC. Assessment of immune organ dysfunction in critical illness: utility of innate immune response markers. *ICMx*. 2017;5(49). <https://doi.org/10.1186/s40635-017-0163-0>.
4. Mathews S, Rajan A, Soans ST. Prognostic value of rise in neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) in predicting the mortality in paediatric intensive care. *Int J Contemp Pediatr*. 2019;6:1052-8.
5. Monserrat J, de Pablo R, Reyes E, Díaz D, Barcenilla H, Zapata MR, et al. Clinical relevance of the severe abnormalities of the T cell compartment in septic shock patients. *Crit Care*. 2009;13(1):R26. DOI: 10.1186/cc7731.
6. Venet F, Gebeile R, Bancel J, Guignat C, Poitevin-Later F, Malcus C, et al. Assessment of plasmatic immunoglobulin G, A and M levels in septic shock patients. *International Immunopharmacology*. 2011;11:2086-90.
7. Andaluz-Ojeda D, Iglesias V, Bobillo F, Almansa R, Rico L, Gandía F, et al. Early natural killer cell counts in blood predict mortality in severe sepsis. *Critical Care*. 2011;15:R243.
8. Taccone FS, Stordeur P, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Globulin levels in patients with community-acquired septic shock. *Shock*. 2009;32(4):379-85.
9. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. Miembros de la Conferencia de consenso internacional sobre sepsis pediátrica: definiciones de sepsis y disfunción orgánica en pediatría\*. *Medicina de cuidados intensivos pediátricos*. 2005;6(1):2-8. DOI: 10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6.
10. Hauser GJ, Chan MM, Casey WF, Midgley FM, Holbrook PR. Immune dysfunction in children after corrective surgery for congenital heart disease. *Critical Care Medicine*. 1991;19(7):874-81. DOI: 10.1097/00003246-199107000-00009.
11. Habermehl P, Knuf M, Kampmann C, Mannhardt W, Schranz D, Kuroczynski W, et al. Changes in lymphocyte subsets after cardiac surgery in children. *Eur J Pediatr*. 2003;162:15-21. <https://doi.org/10.1007/s00431-001-0892-6>.
12. Miller BE, Levy JH. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1997;11(3):355-66. DOI: 10.1016/s1053-0770(97)90106-3.
13. Jiménez-Aguilar R, Sánchez-Zaucó N, Tiburcio-Félix R, López JZ, Solano-Gutiérrez A, Riera C, et al. Effects of cardiopulmonary bypass on the development of lymphopenia and sepsis after cardiac surgery in children with congenital cardiopathy. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2020;19:435-42. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.8241>.

14. Jones SM, McCracken C, Alsoufi B, Mahle WT, Oster ME. Association of preoperative cell counts with outcomes after operation for congenital heart disease. *Ann Thorac Surg.* 2018;106(4):1234-40. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2018.04.022.
15. Hall MW, Knatz NL, Vetterly C, Tomarello S, Wewers MD, Volk HD, et al. Immunoparalysis and nosocomial infection in children with multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Medicine.* 2011;37(3):525-32 <https://doi.org/10.1007/s00134-010-2088-x>.
16. Hohlstein P, Gussen H, Bartneck M, Warzecha KT, Roderburg C, Buendgens L, et al. Prognostic relevance of altered lymphocyte subpopulations in critical illness and sepsis. *J Clin Med.* 2019;8(3):353. DOI: 10.3390/jcm8030353. Erratum in: *J Clin Med.* 2019;8(9).
17. Le Tulzo Y, Pangault C, Gacouin A, Guilloux V, Tribut O, Amiot L, et al. Early circulating lymphocyte apoptosis in human septic shock is associated with poor outcome. *Shock.* 2002;18(6):487-94. DOI: 10.1097/00024382-200212000-00001.
18. Hibbert JE, Currie A, Strunk T. Sepsis-induced immunosuppression in neonates. *Frontiers in Pediatrics.* 2018;357 <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2018.00357>.
19. Taccone FS, Stordeur P, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Gamma-globulin levels in patients with community-acquired septic shock. *Shock.* 2009;32(4):379-85. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181a2c0b2.
20. Rojas AL. 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 periodo de primero julio 2010 al 30 de junio de 2011 [Tesis de Especialización, Universidad Militar Nueva Granada]. Repositorio Institucional-Universidad Militar Nueva Granada; 2012. <https://repository.unimilitar.edu.co/handle/10654/13/>.
21. Daix T, Guerin E, Tavernier E, Mercier E, Gissot V, Héralut O, et al. Septiflux Trial Group. Multicentric standardized flow cytometry routine assessment of patients with sepsis to predict clinical worsening. *Chest.* 2018;154(3):617-27. DOI: 10.1016/j.chest.2018.03.058.
22. Cui N, Wang H, Long Y, Liu D. CD8<sup>+</sup> T-cell counts: an early predictor of risk and mortality in critically ill immunocompromised patients with invasive pulmonary aspergillosis. *Crit Care.* 2013;17(4):R157. DOI: 10.1186/cc12836.