



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

**NIVELES SÉRICOS DE PROCALCITONINA E INTERLEUCINA 6 EN LOS PACIENTES CON SEPSIS GRAVE
Y CHOQUE SÉPTICO Y SU CORRELACIÓN CON LA EVOLUCIÓN CLÍNICA.**

F-2012-3601-4

TESIS QUE PRESENTA

DRA. NORMA LORENA NIETO FLORES

PARA OBTENER EL DIPLOMA

DE LA ESPECIALIDAD EN

MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO

ASESOR

DRA. ROCÍO ALVARADO DIEZ

MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2012





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DOCTORA DIANA G. MENEZ DÍAZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ”

DOCTOR MARCO ANTONIO LEON GUTIERREZ
TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO
CRITICO
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ”

DOCTORA ROCIO ALVARADO DIEZ
ASESOR Y MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA CRÍTICA Y TERAPIA
INTENSIVA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ”

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN INMUNOQUÍMICA
DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS.



REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación	3 Suroeste	Unidad de Adscripción	Hospital de Especialidades	CMN SXXI
Autor Apellido Paterno	NIETO	Materno	FLORES	Nombre NORMA LORENA
Matricula	99282410	Especialidad	MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO	
Fecha Grad.	28/02/2012	No. de Registro	F-2012-3601-4	

Título de la tesis:

NIVELES SÉRICOS DE PROCALCITONINA E INTERLEUCINA 6 EN LOS PACIENTES CON SEPSIS TEMPRANA Y CHOQUE SÉPTICO Y SU CORRELACIÓN CON LA EVOLUCIÓN CLÍNICA. Resumen

Introducción: La inflamación es el proceso de reclutamiento y activación de las células del sistema inmune innato en respuesta a una infección, traumatismo o lesión (1). Cuando dicho proceso es ocasionado por una infección, y ocasiona respuesta inflamatoria sistémica, es conocido como sepsis. Para diferenciar el SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) de sepsis, se ha propuesto determinación de moléculas solubles o de membrana; como son citocinas, quimiocinas, cortisol, proteínas del complemento y del sistema de la coagulación. Algunas se asocian con la evolución clínica como la proteína C reactiva (CRP), IL-6, TNF- α , IL-10, factor tisular, plasminógeno; otras se emplean para diferenciar el SIRS de la sepsis, entre estos se encuentra la procalcitonina (PCT), IL-10, IL-8 e IL-18. A nivel mundial, la sepsis constituye una de las principales causas de morbi-mortalidad hospitalaria la cual se ha asociado de manera proporcional al número de disfunciones orgánicas ocasionadas por la sepsis. Numerosas escalas se han propuesto para determinar esta asociación entre disfunción orgánica y mortalidad, como la escala SOFA, que predice un riesgo de mortalidad al ingreso hospitalario y de manera secuencial en las siguientes 48hrs. De tal manera que buscamos la correlación entre la evolución clínica determinada con la puntuación obtenida por SOFA y los niveles séricos de procalcitonina e IL-6.

Objetivo: Medir la asociación de los niveles de procalcitonina e interleucina 6 con la puntuación de SOFA en los pacientes con sepsis grave y choque séptico tempranos.

Material y métodos: Es un estudio prospectivo, longitudinal, observacional, en el que se incluyeron a los pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos con diagnóstico de choque séptico o sepsis grave, en las primeras 48hrs de inicio del cuadro, y a quienes se les determinó en suero tomado al ingreso, a las 48hrs de la primera muestra y a las 72hrs de la segunda muestra procalcitonina e IL-6, así como determinación de SOFA en los mismos tiempos.

Resultados. Se analizaron un total de 13 pacientes, 8 hombres, 5 mujeres, con edades entre 18 y 80 años, con choque séptico en 69.2% de los casos y sepsis grave en el 30.7%. La x del SOFA al ingreso fue de 10.07, \pm 3.04; el SOFA en la segunda toma fue x 10 \pm 5.29 y del sofá en tercera toma fue x 5.6 \pm 3.3. De la procalcitonina en 1ª. Toma x 7.69 \pm 3.56, de la procalcitonina en su segunda toma x 2.0 \pm 3.57 y procalcitonina en 3ª. Toma x 1.2 \pm 3.0. Las medias de IL-6 fue en la primera toma 475.23 \pm 1064, de la segunda toma 126.81 \pm 255.26 y de la tercera toma fue de 64.32 \pm 88.69. Finalmente de los 13 pacientes, 5 fallecieron a los 28 días, correspondiendo al 38.4% del total de pacientes, de los cuales el promedio de SOFA fue de 13.7, de IL-6 de 285.75 y de procalcitonina 8.81

Conclusiones: Nosotros concluimos que la gravedad del paciente, expresada en disfunción orgánica mediante la escala SOFA, tiene relación positiva con el incremento de los biomarcadores (procalcitonina e IL-6), sin embargo, aún se está realizando dicho estudio, de manera conjunta con la Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica, por lo que no es posible establecer una correlación en este momento

Palabras claves

- 1) Sepsis grave 2) Choque séptico 3) SOFA
4) Interleucina 6 (IL-6) 5) Procalcitonina 6) Mortalidad Págs 26 Ilus.1

(Anotar el número real de páginas en el rubro correspondiente sin las dedicatorias ni portada)

(Para ser llenado por el jefe de Educación e Investigación Médica)

Tipo de Investigación: _____

Tipo de Diseño: _____

Tipo de Estudio: _____

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme la gracia de la vida, por bendecirme al otorgarme amor, salud y protección, por por permitirme escoger este camino, y guiarme hacia el éxito y la felicidad; y por darme todos los recursos para alcanzar este logro

A mis padres, quienes con su ejemplo y amor me han educado con valores, entusiasmo y deseo de superación, fortaleciendo mis debilidades y reforzando mis capacidades, a mi Madre que me ha dado todas las armas para ser una mujer exitosa, a ella y a mi hermana, gracias por su tolerancia y amor incondicional.

Al hombre de mi vida, Daniel, quien me ha ayudado en los momentos más difíciles a ser fuerte, y darle la mejor cara a la vida, quien me ha enseñado a amar de manera incondicional, quien es mi motivo de superación, Gracias. Y por supuesto gracias por construir juntos este sueño, ahora acompañados del regalo mas preciado que Dios nos ha dado...Emiliano.

A ti mi bebé que me acompañaste en el año más difícil de mi vida, que diste esperanza y paz, fuerza y coraje, y el deseo incansable de seguir, te amo.

A mis maestros, principalmente al Dr. León, por enseñarme a estudiar, a tener un conocimiento real y certero, a aplicar dicho conocimiento en pro del bienestar del paciente. Gracias por no dejarme al olvido en este viaje, por enseñarme a ser sincera conmigo misma, a tener ambiciones bien fundamentadas, a luchar por lo que creo, y a ser mejor persona, Gracias.

A mi asesora, Dra. Alvarado, por sus palabras de aliento, por hacerme notar mis errores y aciertos que me abrieron los ojos al conocimiento y la responsabilidad, por el apoyo que durante toda la residencia me dio, Gracias.

A mis compañeros y amigos, por caminar juntos el mismo camino, por mantenernos unidos en las buenas y en las mala, y por el inmenso apoyo para conmigo en los momentos difíciles, por compartir las alegrías, las tristezas y los errores Gracias

INDICE GENERAL

RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	9
JUSTIFICACIÓN	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
HIPÓTESIS	12
OBJETIVO	13
MATERIAL Y MÉTODOS	13
ASPECTOS ÉTICOS	17
RECURSOS PARA EL ESTUDIO	17
RESULTADOS	19
ANÁLISIS Y DISCUSIÓN	21
CONCLUSIONES	22
BIBLIOGRAFÍA	23
ANEXOS	25

RESUMEN

Titulo:

NIVELES SÉRICOS DE PROCALCITONINA E INTERLEUCINA 6 EN LOS PACIENTES CON SEPSIS TEMPRANA Y CHOQUE SÉPTICO Y SU CORRELACIÓN CON LA EVOLUCIÓN CLÍNICA.

Antecedentes: La inflamación es el proceso de reclutamiento y activación de las células del sistema inmune innato en respuesta a una infección, traumatismo o lesión (1). Cuando dicho proceso es ocasionado por una infección, y ocasiona respuesta inflamatoria sistémica, es conocido como sepsis. Para diferenciar el SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) de sepsis, se ha propuesto determinación de moléculas solubles o de membrana; como son citocinas, quimiocinas, cortisol, proteínas del complemento y del sistema de la coagulación. Algunas se asocian con la evolución clínica como la proteína C reactiva (CRP), IL-6, TNF- α , IL-10, factor tisular, plasminógeno ; otras se emplean para diferenciar el SIRS de la sepsis, entre estos se encuentra la procalcitonina (PCT), IL-10, IL-8 e IL-18. A nivel mundial, la sepsis constituye una de las principales causas de morbi-mortalidad hospitalaria la cual se ha asociado de manera proporcional al número de disfunciones orgánicas ocasionadas por la sepsis. Numerosas escalas se han propuesto para determinar esta asociación entre disfunción orgánica y mortalidad, como la escala SOFA, que predice un riesgo de mortalidad al ingreso hospitalario y de manera secuencial en las siguientes 48hrs. De tal manera que buscamos la correlación entre la evolución clínica determinada con la puntuación obtenida por SOFA y los niveles séricos de proclcitonina e IL-6.

Objetivo: Medir la asociación de los niveles de procalcitonina e interleucina 6 con la puntuación de SOFA en los pacientes con sepsis grave y choque séptico tempranos.

Material y métodos: Es un estudio prospectivo, longitudinal, observacional, en el que se incluyeron a los pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos con diagnóstico de choque séptico o sepsis grave, en las primeras 48hrs de inicio del cuadro, y a quienes se les determinó en suero tomado al ingreso, a las 48hrs de la primera muestra y a las 72hrs de la segunda muestra procalcitonina e IL-6, así como determinación de SOFA en los mismos tiempos.

Plan de análisis. Se empleó estadística descriptiva. Las variables cuantitativas se expresaron en números enteros , a través de medias, desviación estándar y medianas en su caso.

Resultados. Se analizaron un total de 13 pacientes, 8 hombres, 5 mujeres, con edades entre 18 y 80 años, con choque séptico en 69.2% de los casos y sepsis grave en el 30.7%. La x del SOFA al ingreso fue de 10.07, \pm 3.04; el SOFA en la segunda toma fue x 10 \pm 5.29 y del sofá en tercera toma fue x 5.6 \pm 3.3. De la procalcitonina en 1ª. Toma x 7.69 \pm 3.56, de la procalcitonina en su segunda toma x 2.0 \pm 3.57 y procalcitonina en 3ª. Toma x 1.2 \pm 3.0. Las medias de IL-6 fue en la primera toma 475.23 \pm 1064, de la segunda toma 126.81 \pm 255.26 y de la tercera toma fue de 64.32 \pm 88.69. Finalmente de los 13 pacientes, 5 fallecieron a los 28 días, correspondiendo al 38.4% del total de pacientes, de los cuales el promedio de SOFA fue de 13.7, de IL-6 de 285.75 y de procalcitonina 8.81

Conclusiones: Nosotros concluimos que la gravedad del paciente, expresada en disfunción orgánica mediante la escala SOFA, tiene relación positiva con el incremento de los biomarcadores (procalcitonina e IL-6), sin embargo, aún se está realizando dicho estudio, de manera conjunta con la Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica, por lo que no es posible establecer una correlación en este momento

HOJA DE DATOS

1. Datos del alumno	
Apellido Paterno: Apellido materno: Nombre Teléfono Universidad Facultad o escuela Carrera: No. de cuenta	Nieto Flores Norma Lorena 2224523684 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Medicina del Enfermo en Estado Crítico 510215231
2. Datos del asesor	
Apellido paterno: Apellido materno: Nombre (s)	Alvarado Diez Rocío
3. Datos de la tesis	
Título: Subtítulo No. de páginas Año:	NIVELES SÉRICOS DE PROCALCITONINA E INTERLEUCINA 6 EN LOS PACIENTES CON SEPSIS GRAVE Y CHOQUE SÉPTICO Y SU CORRELACIÓN CON LA EVOLUCIÓN CLÍNICA 30 2012

ANTECEDENTES

Respuesta inflamatoria

La inflamación es el proceso de reclutamiento y activación de las células del sistema inmune innato en respuesta a una infección, traumatismo o lesión ⁽¹⁾. El curso normal de una respuesta inflamatoria lleva a la eliminación del agente causal, a la reparación del daño tisular y a la eliminación de las células involucradas en dicha respuesta por macrófagos derivados de monocitos de sangre periférica o residentes de tejido. La respuesta inflamatoria empieza con el reclutamiento de las células del sistema inmune innato, inicialmente con los neutrófilos, al sitio de la lesión a través de los mediadores inflamatorios como son citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión y eicosanoides (prostaglandinas); una vez que los neutrófilos eliminan al microorganismo o contienen el daño tisular, nuevos mediadores lipídicos como lipoxinas, resolvinas y protectinas promueven la resolución de la inflamación al disminuir el infiltrado de neutrófilos y reclutar monocitos de sangre periférica que se transforman en macrófagos que fagocitan a los neutrófilos muertos ^(1,2). La migración de los monocitos depende del tipo de moléculas de adhesión y de los receptores de las quimiocinas que expresen. La migración al tejido no inflamado requiere de adhesinas del tipo β -2, como CD18 y receptores de quimiocinas como CCR5; mientras que cuando migran a los sitios de inflamación deben expresar L-selectinas, como CD62L y receptores como CCR2 ^(3, 4, 5, 6, 7).

La activación celular implica la liberación de mediadores inflamatorios a nivel local y, en ocasiones, cuando el proceso no se resuelve, la inflamación se vuelve sistémica a través de los efectos de citocinas como TNF- α , IL-1 α , IL-6, HMGB1 (del inglés, *High mobility group box1 protein*), TREM-1 y factor inhibidor de migración de macrófagos (MIF) (8, 9). La acción de estos mediadores y la activación del sistema nervioso central a través de la liberación de neurotransmisores generan un conjunto de manifestaciones clínicas que conforman el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (del inglés Systemic Inflammatory Response Syndrome) y que se

caracteriza por la presencia de al menos dos de los siguientes criterios: fiebre o hipotermia, taquicardia, taquipnea o hipocarbica y leucocitosis o leucopenia. Estas manifestaciones se encuentran en pacientes con infecciones, sin embargo, puede presentarse también en ausencia de infección, como es en pacientes quemados, con pancreatitis y otros estados patológicos (10); antes del año 2001, se acuñó el término de SIRS, para diferenciar a los pacientes que no tienen infección de aquellos que si la tienen⁽¹¹⁾. A partir del 2001 con la Conferencia Internacional para la definición de Sepsis de la Sociedad de Medicina Crítica de Norteamérica y Europa (SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference), se llegó a la conclusión de que no era específico de un proceso inflamatorio, y que podían o no estar presentes signos y síntomas clínicos, por lo que se sugirió que de manera bioquímica a través de la elevación sérica de la IL-6, procalcitonina o la proteína C reactiva, la inflamación podría estar presente⁽¹⁰⁾. Desde entonces surgió la necesidad de definir claramente los diferentes procesos que pueden desencadenar una respuesta sistémica inflamatoria (SIRS), definiendo infección como el proceso patológico causado por la invasión de un tejido, fluido o cavidad normalmente estéril por microorganismos patógenos o potencialmente patógenos⁽¹⁰⁾. De acuerdo a lo anterior, a la condición que se presenta en pacientes que presentan SIRS secundario a una infección se le denomina sepsis, extendiendo la definición a la presencia de una serie de alteraciones desde fiebre, hipotermia, taquicardia, taquipnea, alteración del estado mental, hiperglucemia, leucocitosis o leucopenia, bandas >10%, procalcitonina >dos veces el valor normal, proteína C reactiva dos veces más el nivel normal; así como variables hemodinámicas, variables de disfunción orgánica y variables de perfusión tisular, todo ello para poder integrar el diagnóstico de sepsis⁽¹⁰⁾. Si durante la sepsis se presenta falla orgánica, definida clínicamente como la disfunción fisiológica progresiva y potencialmente reversible en más de dos órganos, se conoce como sepsis grave; y cuando hay compromiso hemodinámico sostenido y refractario al tratamiento médico se le conoce como choque séptico^(10,12,13,14,15). A los mecanismos moleculares encargados de revertir los efectos del SIRS se les conoce como síndrome de respuesta anti-inflamatoria compensatoria (CARS del inglés Compensatory Antiinflammatory Response Syndrome), que se caracteriza por incremento en la concentración sérica de IL-10; disminución en la expresión de moléculas de clase II del

complejo principal de histocompatibilidad (HLA-DR) en monocitos; disminución sérica de IFN- γ ; incremento del receptor antagonista de la interleucina 1 (IL-1Ra) y aumento en la apoptosis de linfocitos, lo que condiciona una “reprogramación celular” en la que las células se vuelven tolerantes e hiporreactivas, reflejándose en la sobreinfección en pacientes sépticos ^(16,17,18).

A nivel mundial, la sepsis constituye una de las principales causas de morbi-mortalidad hospitalaria y se ha calculado una incidencia de 18 millones de casos al año, con una tasa de mortalidad del 30% . Estudios epidemiológicos reportan que de los casos de sepsis en unidades de cuidados intensivos, aproximadamente 28% corresponden sepsis, 24% a sepsis grave y 30% a choque séptico (19). Se estima que más de la mitad de todos los pacientes sépticos desarrollan sepsis grave y un cuarto de ellos choque séptico, con tasas de mortalidad de 30 a 35% para sepsis grave y de 50% para choque séptico ^(10, 20).

En México, la incidencia de sepsis hasta el año 2000 era de 58.2%, con una tasa de mortalidad de 25.5% . En los pacientes con intervención quirúrgica mayor se reporta que la incidencia de sepsis puede ser de 35% .

En los últimos años el estudio del paciente con sepsis involucra la caracterización de diferentes moléculas para establecer pronóstico de la enfermedad. Se han propuesto la determinación de moléculas solubles o de membrana; dentro de las primeras destacan las citocinas, quimiocinas, el cortisol, y las proteínas del complemento y del sistema de la coagulación. Algunas se asocian con la evolución clínica como la proteína C reactiva (CRP), IL-6, TNF- α , IL-10, factor tisular, plasminógeno ; otras se emplean para diferenciar el SIRS de la sepsis, entre estos se encuentra la procalcitonina (PCT), IL-10, IL-8 e IL-18, que se incrementan en procesos inflamatorios, pero excepto la PCT, el resto no permiten diferenciar sujetos con sepsis y SIRS ^(21, 22, 23). Dentro de las moléculas que han demostrado su utilidad en el pronóstico de los pacientes, se encuentran IL-6, Hsp70, HMGB1 .

Las proporciones en sangre periférica de monocitos pueden variar dependiendo del estado del individuo y se ha demostrado que la expresión de CD16⁺ en monocitos se incrementa notablemente en presencia de inflamación, local o sistémica, por lo que algunos autores les llaman “proinflamatorios”, ya que tienen una mayor capacidad para producir TNF- α y menor para producir IL-10. Estas células también expresan gran cantidad de moléculas HLA-DR; mayor cantidad de óxido nítrico sintetasa; baja capacidad fagocítica y menor producción de peróxido de hidrógeno y de citocinas como IL-1 β , IL-6 e IL-23⁽²⁴⁾. Esto puede sugerir que esta subpoblación predomina en condiciones como SIRS. A su vez, la subpoblación CD14⁺CD16⁻ tiene la capacidad de producir un perfil anti-inflamatorio a través de mayor producción de IL-10 y expresar menos HLA-DR, por lo que podrían ser protagonistas importantes en la respuesta anti- inflamatoria (CARS).

Así como existen parámetros bioquímicos para diagnóstico y pronóstico de sepsis y choque séptico, existen también escalas de valoración de disfunción orgánica, como la escala SOFA (/Sequential Organ Failure Assesment), que de manera indirecta pueden establecer la evolución clínica de la patología al evaluar la morbilidad. Así, se ha establecido una relación entre la puntuación del SOFA y la mortalidad sobre el tiempo. Ya se demostró en estudios comparativos, que el incremento en el SOFA en las primeras 48hrs de ingreso a la UCI, incrementa la tasa de mortalidad al menos 50% del inicial.^(25,26).

JUSTIFICACIÓN

La incidencia mundial de sepsis se estima en 18 millones de casos al año con un mortalidad global del 30%, y aumenta si evoluciona a las formas graves de la enfermedad. De los pacientes con sepsis que desarrollan sepsis grave la mortalidad es de 30 a 35%, y de los que desarrollan choque séptico la mortalidad es aproximadamente del 50%^(18, 20). La elevada mortalidad ha dado lugar al estudio del comportamiento de distintas moléculas, como posibles blancos terapéuticos o para tratar de asociarlas con el pronóstico de la evolución de los pacientes; entre éstas se encuentran la

interleucina 6 (IL-6), la procalcitonina, TREM soluble, HLA-DR, entre otros.

Debido a la alta mortalidad reportada en la literatura, en pacientes con sepsis y choque séptico, y considerando que no se han reportado estudios similares en el Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI sobre la medición de los marcadores inflamatorios, consideramos importante la medición de interleucina 6 y procalcitonina con el fin de establecer marcador pronóstico en relación con la evolución clínica de los pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1. ¿Cual será el comportamiento de procalcitonina e interleucina 6 en los pacientes con sepsis grave y choque séptico tempranos?
2. ¿Existe relación entre los niveles de procalcitonina e interleucina 6 y la evolución clínica de los pacientes con sepsis grave y choque séptico de acuerdo a la escala de SOFA?

Hipótesis

1. Los niveles séricos de procalcitonina e interleucina 6 están elevados en los pacientes con sepsis grave y choque séptico
2. Los pacientes con choque séptico y sepsis grave que tienen niveles séricos elevados de procalcitonina e interleucina 6 tienen una puntuación de SOFA mayor de 10.

Nula:

1. Los niveles séricos de procalcitonina e interleucina 6 no están elevados en los pacientes con sepsis grave y choque séptico
2. Los pacientes con choque séptico y sepsis grave que tienen niveles séricos elevados de procalcitonina e interleucina 6 no tienen puntuación de SOFA mayor de 10.

OBJETIVOS

General:

- Medir los niveles de procalcitonina e interleucina 6 en los pacientes con sepsis grave y choque séptico tempranos

Específico:

- Medir la asociación de los niveles de procalcitonina e interleucina 6 con la puntuación de SOFA en los pacientes con sepsis grave y choque séptico tempranos

MATERIAL Y METODO

Diseño del estudio:

Estudio longitudinal, observacional y descriptivo.

Universo de trabajo:

Pacientes que ingresan a la Unidad de Medicina Crítica y Terapia Intensiva del Hospital de Especialidades (HE) del Centro Médico Nacional (CMN) Siglo XXI (SXXI) "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) con diagnóstico de sepsis grave o choque séptico en las primeras 48hrs de que inició el cuadro en un periodo comprendido de agosto del 2011 a enero del 2012.

Descripción de las variables:

Independiente:

Sepsis grave

Variable ordinaria

Choque séptico

Variable ordinaria

Procalcitonina

Variable continua numérica.

Interleucina 6

Variable continua numérica

Dependiente:

SOFA

Variable continua discreta

Definición operacional de las variables:

Sepsis. Síndrome clínico definido por la confirmación o sospecha de infección más datos de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS).⁽¹⁰⁾

Sepsis grave. Sepsis complicada con disfunción orgánica.⁽¹⁰⁾

Disfunción orgánica: definida clínicamente como la disfunción fisiológica progresiva y potencialmente reversible en 2 o más órganos .⁽¹⁰⁾

Choque séptico: estado de falla circulatoria aguda caracterizada por hipotensión arterial persistente inexplicable por otras causas. La hipotensión se define como presión arterial sistólica menor de 90mmHg o una reducción de más de 40mmHg de la basal, y/o una presión arterial media menor de 60mmHg.⁽¹⁰⁾

SOFA (Sequential Organ Failure Assesment): escala de valoración de grado de severidad de enfermedad basado en la disfunción orgánica en relación a tiempo. (25) Anexo 3

Tamaño de la muestra:

Al ser un estudio descriptivo, no necesita tamaño de muestra.

Criterios de selección***Criterios de inclusión***

1. Pacientes que ingresan en la UCI con sepsis o cualquiera de sus complicaciones (sepsis grave o choque séptico), con menos de 48 horas evolución de acuerdo a los criterios de la ACCP.
2. Pacientes que otorguen su consentimiento de participar en este estudio a través de su firma (o en los casos en los que el paciente no pueda hacerlo, la de su representante legal), en el formato de consentimiento informado (ANEXO 2. Consentimiento informado).
3. Hombres y mujeres
4. Edad a partir de 18 años.

Criterios de no inclusión

1. Pacientes con inmunodeficiencias o inmunocompromiso como los portadores de VIH/SIDA, pacientes con hepatitis crónica por virus de la hepatitis B o C, ó enfermedades autoinmunes.
2. Pacientes que estén recibiendo terapia de sostén con inmunosupresores o inmunomoduladores
3. Mujeres embarazadas.

Criterio de exclusión:

1. Pacientes con expediente clínico incompleto.
2. Pacientes que se retiren del estudio por voluntad propia.
3. Pacientes que tengan más de 48hrs de inicio del cuadro séptico
4. Pacientes que hayan recibido tratamiento antimicrobiano de amplio espectro previo al inicio del cuadro séptico.

5. Pacientes cuyas muestras sanguíneas no sean factibles de procesar por situaciones inherentes a la toma o procesamiento de la misma.

Procedimiento

Los pacientes con diagnóstico de sepsis y choque séptico que tuvieron menos de 48 horas de evolución fueron incluidos en el estudio. Médicos residentes de la UCI se encargaron de evaluar los criterios de inclusión de los pacientes, de solicitar la autorización para participar en el estudio y notificaron a la UIMIQ del ingreso de un paciente con criterios de inclusión completos. A todos se les cuantificó Procalcitonina e Interleucina 6 en suero, en diferentes momentos desde su arribo a la unidad: a su ingreso, a las 72hrs de la primera muestra, y a las 72hrs de la segunda muestra. La toma de sangre se realizó con técnica estéril a través de catéter central y se colectaron dos tubos con 4mL sangre en tubos con EDTA y un tubo seco.

Cuantificación de citocinas en suero.

A partir de suero de pacientes sépticos se cuantificaran citocinas mediante arreglos citométricos de perlas (CBAs, Cytometric Bead Array) que permitan la cuantificación simultánea de IL-6, TNFalfa e IL-10 con un volumen de 0.05 ml de plasma.

Después de preparar las diluciones para cada proteína se colocarán 50 μ l de suero e incubarán a temperatura ambiente por una hora en la oscuridad. Se agregarán 25 μ l de anticuerpos de detección, específico para cada proteína. Las muestras se analizarán mediante citometría de flujo en un citómetro FACSAria (BD™ Biosciences, San José, CA, USA). Dichas mediciones se realizaron por personal del Comité de Investigación en inmunoquímica del CMN Siglo XXI.

Cuantificación de procalcitonina en suero de pacientes sépticos

Una vez obtenido el suero por centrifugación de una muestra de sangre periférica sin anticoagulante, se colocaron 200µl en la cavidad de la tira reactiva de PCT-Q (Brahms), incubar a temperatura ambiente por 30 minutos. Posterior a la incubación se lee la tira, Si las concentraciones son menores de 5ng/ml la prueba será negativa, por lo tanto se verá una banda, cuando son mayores de 5ng/ml será positiva y la lectura en el cromatograma será de dos bandas.

Estadística

Para las variables dependientes se utilizó estadística descriptiva bivariada. Se obtuvieron medias de las variables numéricas, y desviación estándar.

La información obtenida fue capturada en una base de datos en Microsoft Office Excel 2007. Se utilizó el programa SPSS 13.0 para análisis estadístico.

ASPECTOS ÉTICOS

Para la realización del presente protocolo se solicitó la aprobación por el Comité Nacional de Investigación Científica del IMSS. Se solicitó a los familiares titulares, la autorización de ingreso al protocolo de estudio, firmando carta de consentimiento informado antes de iniciar el estudio (Anexo 3, Carta de Consentimiento informado).

Los procedimientos propuestos están de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, así como los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica. Además de lo anterior, se respetarán cabalmente los

principios contenidos en el Código de Nuremberg, la Declaración de Helsinki y sus enmiendas, el Informe Belmont, el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos.

Los autores de este trabajo no tienen ningún conflicto de interés personal, político o académico. Así mismo esta investigación no se encuentra financiada por ninguna institución.

La toma de gasometrías en el paciente crítico es un procedimiento de rutina en la Unidad de Cuidados Intensivos como parte del monitoreo; por lo que se considera un procedimiento inocuo y no requiere una consideración ética en especial.

RECURSOS Y FACTIBILIDAD

Recursos humanos:

Médicos residentes de medicina crítica

Médicos pasantes de servicio social

Personal de enfermería del servicio de Medicina Crítica

Químicos de laboratorio clínico.

Recursos físicos y materiales:

La UIMIQ y el servicio de UCI cuentan con los equipos que se requieren para la realización de este proyecto.

Jeringas estériles de 10cm y 20cm

Agujas hipodérmicas, amarillas.

Guantes estériles, Cubrebocas.

Heparina no fraccionada de 1000 UI

Gasómetro Cobas b 221, marca Roche.

Tira reactiva de PCT-Q (Brahms)

Citómetro de flujo FACS Aria (BD)TM Biosciences

Computadora con software para crear la base de datos (Microsoft Office Excel 2007) y hacer el análisis de los datos clínicos.

Impresora con tinta, hojas para impresión, copias fotostáticas.

Recursos financieros:

Ninguno

RESULTADOS

Se analizaron un total de 13 pacientes, 8 hombres, 5 mujeres, con edades entre 18 y 80 años, con choque séptico en 69.2% de los casos y sepsis grave en el 30.7%. La infección más frecuente fue la neumonía nosocomial en 38.4% y la infección intraabdominal, en 38.4% seguido de manera equivalente de infección de vías urinarias, infección relacionada a catéter y absceso profundo de cuello con 7.69% cada una (Tabla 1).

Tabla 1. **DATOS DEMOGRÁFICOS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Pacientes	No. Total/% 13/100%	Masculino (total/%) 8/61.5%	Femenino (total/%) 5/38.5%
Diagnóstico			
Choque séptico	9/69.2%	62.5%	80%
Sepsis grave	5/30.7%	37.5%	20%
Infección			
Neumonía nosocomial 38.5%	5/38.4%	40%	60%
Infección intraabdominal	5/38.4	60%	40%
Infección de vías urinarias	1/7.69%	100%	0
Infección relacionada a catéter	1/7.69%	100%	0
Absceso profundo de cuello	1/7.69%	100%	0

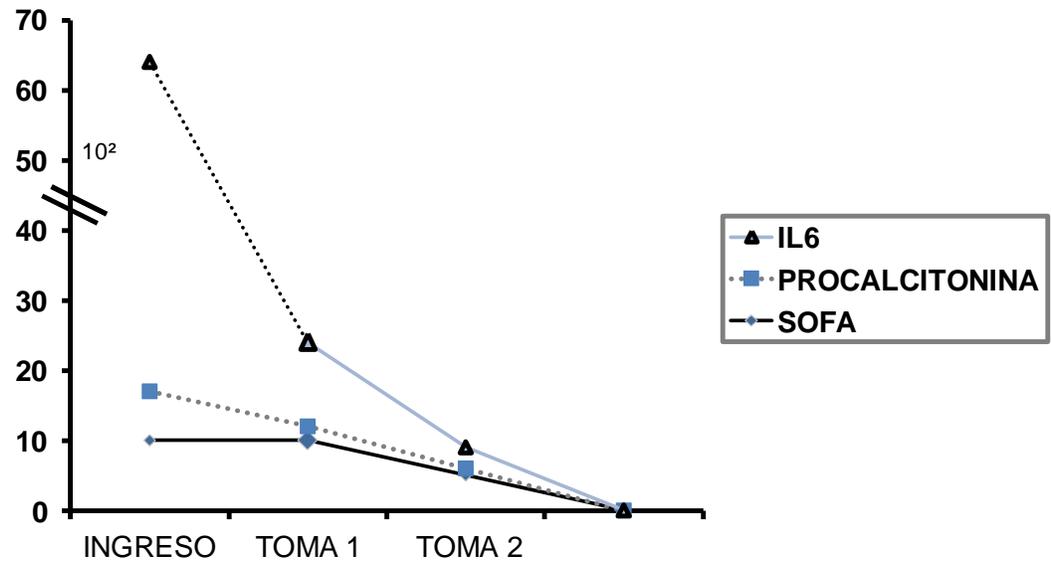
La X del SOFA al ingreso fue de 10.07, ± 3.04 ; el SOFA en la segunda toma fue X 10 ± 5.29 y del sofá en tercera toma fue X 5.6 ± 3.3 . De la procalcitonina en 1ª. Toma X 7.69 ± 3.56 , de la procalcitonina en su segunda toma X 2.0 ± 3.57 y procalcitonina en 3ª. Toma X 1.2 ± 3.0 . Las medias de IL-6 fue en la primera toma 475.23 ± 1064 , de la segunda toma 126.81 ± 255.26 y de la tercera toma fue de 64.32 ± 88.69 . (Tabla 2)

Tabla 2. **MEDIAS DE LAS VARIABLES EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO, Y EN LOS PACIENTES FALLECIDOS.**

Variable	1ª. toma	2ª. toma	3ª. toma	Fallecidos 38.4%
SOFA	10.07 ± 3.04	10 ± 5.29	5.6 ± 3.3	13.7
Procalcitonina	7.69 ± 3.56	2.0 ± 3.57	1.2 ± 3.0	285.75
IL-6	475.23 ± 1064	126.81 ± 255.26	64.32 ± 88.69	8.8

Finalmente de los 13 pacientes, 5 fallecieron a los 28 días, correspondiendo al 38.4% del total de pacientes, de los cuales el promedio de SOFA fue de 13.7, de IL-6 de 285.75 y de procalcitonina 8.81

FIGURA1.
RELACION ENTRE PROCALCITONINA E INTERLEUCINA 6 Y ESCALA DE SOFA.



ANALISIS Y DISCUSION

De nuestra población de un total de 13 pacientes estudiados, el 69.2% correspondió a choque séptico, y el 30.7% a sepsis grave, de las cuales la neumonía nosocomial y la infección intraabdominal resultaron las más frecuentes en 38.4% respectivamente.

Las determinaciones séricas se realizaron al ingreso, a las 48hrs y a las 72hrs de la segunda toma, sin embargo en el total de pacientes que fallecieron (e pacientes), dos de ellos no se obtuvo tercera muestra debido a fallecimiento antes de este periodo.

La media de SOFA al ingreso fue de 10.07, en toda la población de estudio, y de 13.76 para los pacientes que fallecieron, y llama la atención el incremento progresivo en las determinaciones séricas subsiguientes que se relacionan de manera positiva con la mortalidad en dichos pacientes. Esto se ha establecido ya en otros trabajos publicados previamente, donde se demostró que un SOFA inicial de 11 ó más correspondía a más del 90% de mortalidad, sin embargo, un incremento en las primeras 48hrs independiente del valor inicial, predice una tasa de mortalidad de al menos 50% (26).

De la misma manera, la IL-6 y procalcitonina, tuvieron un comportamiento creciente en los pacientes fallecidos, a diferencia de aquellos pacientes que sobrevivieron, en los que los niveles séricos fueron descendiendo. Esto es similar a la literatura escrita anteriormente, donde se demuestra el valor pronóstico de la IL-6 como marcador del comportamiento en el choque séptico.

La procalcitonina se comportó de manera diferente, ya que se mantuvo elevada desde su ingreso (X 8.0), y hasta la última toma (X 8.8), lo que puede sugerir la persistencia del proceso infeccioso. Es interesante este resultado, ya que partiendo de ello, se pueden realizar futuros estudios, en busca de un valor pronóstico de mortalidad con cifras de procalcitonina que en

nuestro estudio se determinaron mayor de 10ng/ml, sin embargo, no podemos asegurar que todos los pacientes que a su ingreso obtengan niveles de procalcitonina mayores a 10, terminen en fallecimiento.

El tamaño de la población estudiada no es suficiente para establecer correlación con SOFA y los biomarcadores (procalcitonina e IL-6 y a la fecha, no hay estudios que lo hayan realizado, por lo que no es posible establecer una correlación entre mortalidad predicha por SOFA con el nivel sérico de procalcitonina e IL-6.

CONCLUSIONES

1. Nosotros concluimos que la gravedad del paciente, expresada en disfunción orgánica mediante la escala SOFA, tiene relación positiva con el incremento de los biomarcadores (procalcitonina e IL-6)
2. Que aquellos pacientes con incremento en la escala SOFA en las primeras 48hrs, resultó en fallecimiento en el 100% de los pacientes
3. Que la procalcitonina de pacientes fallecidos fue siempre mayor de 10 desde su ingreso, sin embargo, hubo pacientes que sobrevivieron que también tuvieron mismo nivel sérico, por lo que no se puede aseverar que el resultado siempre será muerte del paciente.
4. Aún se está llevando a cabo este estudio, de manera conjunta con la Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica, por lo que no es posible establecer una correlación en este momento.

REFERENCIAS

1. Serhan, C.N., Brain, S.D., Buckley, C.D., Gilroy, D.W., Haslett, C., O'Neill, L.A., Perretti, M., Rossi, A.G., and Wallace, J.L. Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms. *FASEB J* 2007;21: 325-332.
2. Medzhitov, R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature* 2007; 449, 819-826.
3. Adib-Conquy, M., and Cavaillon, J.M. Compensatory anti-inflammatory response syndrome. *Thromb Haemost* 2009;101, 36-47.
4. Cavaillon, J.M., and Adib-Conquy, M. Monocytes/macrophages and sepsis. *Crit Care Med* 2005;33, S506-509.
5. Geissmann, F., Jung, S., and Littman, D.R. Blood monocytes consist of two principal subsets with distinct migratory properties. *Immunity* 2003;19, 71-82.
6. Imhof, B.A., and Aurrand-Lions, M. Adhesion mechanisms regulating the migration of monocytes. *Nat Rev Immunol* 2004;4:432-444.
7. Strauss-Ayali, D., Conrad, S.M., and Mosser, D.M. Monocyte subpopulations and their differentiation patterns during infection. *J Leukoc Biol* 2007;82, 244-252.
8. Cavaillon, J.M., and Annane, D. Compartmentalization of the inflammatory response in sepsis and SIRS. *J Endotoxin Res* 2006;12, 151-170.
9. Gilroy, D.W., Lawrence, T., Perretti, M., and Rossi, A.G. Inflammatory resolution: new opportunities for drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3, 401-416.
10. Levy, M.M., Fink, M.P., Marshall, J.C., Abraham, E., Angus, D., Cook, D., Cohen, J., Opal, S.M., Vincent, J.L., and Ramsay, G. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31, 1250-1256.
11. Bone, R.C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 1996;24, 1125-1128.
12. O'Brien, J.M., Jr., Ali, N.A., and Abraham, E. Year in review 2007: Critical Care--multiple organ failure and sepsis. *Crit Care* 2008;12, 228.
13. Brunn, G.J., and Platt, J.L. The etiology of sepsis: turned inside out. *Trends Mol Med* 2006;12, 10-16.
14. Dellinger, R.P., Levy, M.M., Carlet, J.M., Bion, J., Parker, M.M., Jaeschke, R., Reinhart, K., 33. Angus, D.C., Brun-Buisson, C., Beale, R., *et al.* Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36, 296-327.
15. Riedemann, N.C., Guo, R.F., and Ward, P.A. The enigma of sepsis. *J Clin Invest* 2003;112, 460-467.
16. Adib-Conquy, M., and Cavaillon, J.M. Compensatory anti-inflammatory response syndrome. *Thromb Haemost* 2009;101, 36-47.20.
17. Rittirsch, D., Flierl, M.A., and Ward, P.A. . Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nat Rev Immunol* 2008;8, 776-787.

18. Angus, D.C., and Wax, R.S. Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med* 2001;29, S109-116
19. Alberti, C., Brun-Buisson, C., Burchardi, H., Martin, C., Goodman, S., Artigas, A., Sicignano, A., Palazzo, M., Moreno, R., Boulme, R., *et al.* Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2002;28, 108-121.
20. Blanco, J., Muriel-Bombin, A., Sagredo, V., Taboada, F., Gandia, F., Tamayo, L., Collado, J., Garcia-Labattut, A., Carriedo, D., Valledor, M., *et al.* Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care* 2008;12, R158.
21. Meisner, M. Biomarkers of sepsis: clinically useful? *Curr Opin Crit Care* 2005;11, 473-480.
22. Miyaoka, K., Iwase, M., Suzuki, R., Kondo, G., Watanabe, H., Ito, D., and Nagumo, M. Clinical evaluation of circulating interleukin-6 and interleukin-10 levels after surgery-induced inflammation. *J Surg Res* 2005;125, 144-150.
23. Tschoeke, S.K., Oberholzer, A., and Moldawer, L.L. Interleukin-18: a novel prognostic cytokine in bacteria-induced sepsis. *Crit Care Med* 2006;34, 1225-1233.
24. Cros, J., Cagnard, N., Woollard, K., Patey, N., Zhang, S.Y., Senechal, B., Puel, A., Biswas, S.K., Moshous, D., Picard, C., *et al.* Human CD14^{dim} monocytes patrol and sense nucleic acids and viruses via TLR7 and TLR8 receptors. *Immunity* 2009;33, 375-386.
25. D. G. T. Arts, MSc; N. F. de Keizer, et al. Reliability and accuracy of Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scoring. *Crit Care Med* 2005; 33:1988 –1993
26. Lopez Ferreira, F., PÉres Bota, D., Bross, A., Vincent, J.L., et. al. Serial evaluation of the SOFA Score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001; 286: 1754-1758.

ANEXOS

Anexo 1. Criterios diagnósticos de Sepsis. (10)

Infección documentada o sospechada más al menos uno de los siguientes:

Variables generales	Fiebre (>38.3°C) Hipotermia (<36°C) Frecuencia cardiaca >90 latidos/min Frecuencia respiratoria >20/min Alteraciones neurológicas Edema significativo Glucosa plasmática >120 mg/dl en ausencia de diabetes
Variables inflamatorias	Leucocitosis (Cuenta de leucocitos >12,000/mm ³) Leucopenia (Cuenta de leucocitos <4000/mm ³) Cuenta de leucocitos normal con >10% de formas inmaduras Proteína C reactiva en plasma >2 desviaciones estándar sobre el valor normal Procalcitonina en plasma >2 desviaciones estándar sobre el valor normal
Variables hemodinámicas	Hipotensión arterial Saturación de oxígeno en sangre venosa mixta >70% Índice cardiaco >3.5 l/min/m ²
Variables asociadas a disfunción orgánica	Hipoxemia arterial Oliguria <0.5 ml/kg/h durante al menos 2h Creatinina sérica >0.5 mg/dl Anormalidades en la coagulación (Tiempo de tromboplastina parcial activada >60 s) Íleo (Ausencia de sonidos intestinales) Bilirrubina total en plasma >4 mg/dl Trombocitopenia (<100,000/mm ³)
Variables asociadas a perfusión tisular	Lactato sérico >1 mmol/l Retardo en el relleno capilar

ANEXO 2 . Hoja de recolección de datos del paciente

**Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital de Especialidades, CMN SXXI.
Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica.**

Hoja de Recolección de datos del Proyecto: Caracterización del comportamiento molecular de mediadores inflamatorios en pacientes con Sepsis.

Datos generales (rellenar o circular)

Nombre			No. de Pac.		Iniciales		
Filiación			Edad		Sexo	M	F
Persona Sana	SI	NO	Fecha de captura del paciente				
Patología	Benigna	Maligna	Peso		Talla		
Diagnóstico							
Fecha de inicio del padecimiento que motivó su internamiento							
Días de Estancia Hospitalaria antes de su ingreso al proyecto							
Fecha de muestras	1 ^a	2 ^a					
4 ^a	5 ^a	6 ^a	7 ^a				

Comorbilidad (Palomear y rellenar en su caso)

Diabetes Mellitus		Cardiopatía Isquémica	
Hipertensión		Cirrosis	
Insuficiencia Renal C		Falla Renal Aguda	
Alergias		Otras	

Sepsis (Rellenar y palomear en su caso)

Fecha Inicio		Evolución (días)				
Sepsis		Sepsis Grave		Choque Séptico		
Cultivos	SI	NO				

Cultivo	Fecha	Organismos aislados	Comentario
Hemocultivo			
Urocultivo			
Punta de catéter			
Lavado bronquial			

Anexo 3. SOFA Gravedad de la enfermedad (Puntos y número de órganos afectados)

Variables	0	1	2	3	4	SOFA TOTAL
Respiratoria PaO ₂ /FiO ₂ mmHg	>400	< 400	< 300	< 200	< 100	
Coagulación Plaquetas	>150	≤150	≤100	≤50	≤20	
Hepático Bilirrubinas	< 1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0	
Cardiovascular Hipotensión	Sin hipotensión	PAM < 70mmHg	Dop ≤5 o dob cualquier dosis	Dop >5, epi ≤0.1, norepi ≤0.1	Dop >15, epi >0.1, norepi >0.1	
SNC Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6	
Renal Creatinina mg/dl o gasto urinario ml/dl	< 1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 O <500	>5.0 O <200	



Lugar y Fecha: Servicio Gastrocirugía, Hospital de Especialidades CMN SXXI, Ciudad de México,
a _____ del mes _____ año _____

Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de investigación titulado:
Niveles séricos de procalcitonina e interleucina 6 en los pacientes con sepsis temprana y choque séptico y su correlación con la evolución clínica.

Registrado ante el Comité Local de Investigación en Salud o La Comisión Nacional de Investigación Científica con el Número: _____

El objetivo del Estudio es:

Analizar los fenotipos de las subpoblaciones de monocitos periféricos en pacientes con sepsis, para determinar si existen diferencias con respecto a la presencia de SIRS o CARS, así como cuantificar en estos pacientes los mediadores solubles séricos sTREM-1, Hsp70, HMGB1, procalcitonina y citocinas.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en:

Si decido participar ocurrirá lo siguiente:

- a) Se le explicará claramente en qué consiste su participación y se le preguntará si acepta de forma voluntaria formar parte del estudio
- b) Toma de muestras biológicas. Tomaremos una muestra de sangre venosa de uno de sus brazos, aproximadamente 5 cucharaditas de su sangre, para realizarle algunos estudios de laboratorio. Nos tardaremos aproximadamente 10 minutos o menos en tomarle la muestra de sangre. Los estudios que le realizaremos incluyen: cuantificación de sTREM-1, Hsp70, HMGB1, procalcitonina y citocinas e caracterización de subpoblaciones de monocitos.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de la participación de mí familiar o representado en el estudio, que son los siguientes:

Las molestias durante la toma de muestra de sangre son mínimas. En algunas ocasiones el procedimiento para tomarle una muestra de sangre puede causar un poco de dolor o una discreta molestia, es posible que se le pueda formar un moretón. En algunas ocasiones se evitará lo anterior tomando la muestra de un catéter subclavio que previamente los médicos especialistas del servicio tratante, le colocarán como parte de su tratamiento médico.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio.

Si bien los beneficios directos para usted pudieran no existir, los resultados del presente estudio contribuirán al avance en el conocimiento de la fisiopatología de la sepsis o los resultados de este estudio brindarán información relevante para el mejor manejo de personas como usted; o brindará información de gran utilidad para futuros programas de tratamiento para pacientes con problemas relacionados.

El investigador responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento (en su caso), así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento (en su caso).

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.

El Investigador Responsable me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones y/o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán tratados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar mi parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y Firma del Participante

Nombre, Firma, Matrícula del Investigador

Datos de contacto del Participante y/o Responsable (dirección y teléfonos)

Nombre y Firma persona que obtuvo el consentimiento informado.

Número (s) telefónico(s) al (los) cual(es) puede comunicarse en caso de presentarse emergencias, dudas o preguntas relacionadas con el estudio: 9:00 a 16:00 hrs, de lunes a viernes a los teléfonos: 56276915, en la Unidad de Cuidados Intensivos ubicada en el primer piso del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS.

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Nombre y Firma del Testigo (Parentesco con participante y Fecha)

Nombre y Firma del Testigo (Parentesco con participante y Fecha)