



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

SECRETARÍA DE SALUD

DIVISIÓN DE ENSEÑANZA

SERVICIO DE NEUROLOGÍA

“IDENTIFICACIÓN DE CÉLULAS MAIT Y SU ASOCIACIÓN CON LA EVOLUCIÓN Y EL RIESGO DE INFECCIONES EN PACIENTES CON INFARTO CEREBRAL”

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO SUBESPECIALISTA EN:

NEUROLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:

LORENA CAROLINA ZUAZUA VIDAL

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. ANGÉLICA ERNESTINA RUIZ FRANCO

ASESOR METODOLÓGICO:

DR. MARIO ADÁN MORENO EUTIMIO

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2017



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.

CONTENIDO

I. INTRODUCCION.	1
II. ANTECEDENTES.	2
III. JUSTIFICACION.	4
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	4
V. HIPOTESIS.	4
VI. OBJETIVOS.	5
a. GENERAL.	5
b. ESPECIFICOS.	5
VII. MATERIAL Y METODOS.	5
a. DISEÑO METODOLOGÍCO.	5
i. GRUPO DE ESTUDIO.	5
b. CRITERIOS DE SELECCIÓN.	5
i. CRITERIOS DE INCLUSION.	5
ii. CRITERIOS DE EXCLUSION.	5
iii. CRITERIOS DE ELIMINACION.	6
c. VARIABLES.	6
d. PROCEDIMIENTOS.	7
e. ANALISIS ESTADISTICO.	9
f. RECURSOS.	9
VIII. ASPECTOS ÉTICOS.	10
IX. ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD.	10
X. RESULTADOS.	11
XI. DISCUSION.	19
XII CONCLUSIONES.	21

XIII. SUGERENCIAS PARA ESTUDIOS POSTERIORES. 23

XIV. BIBLIOGRAFIA. 23

XV. ANEXOS. 26

a. HOJA DE CAPTURA DE DATOS. 26

b. HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO .27

CONTENIDO

I. INTRODUCCIÓN

El cerebro humano, corresponde al 2% del peso corporal total, sin embargo, recibe cerca del 20% del gasto cardiaco, éstos hechos nos orientan acerca de la complejidad y de la importancia de sus funciones, ya que cuenta con un intrincado sistema vascular, que rápidamente se adapta y responde a cambios fisiológicos y patológicos (1); sin embargo, cuando existe un desequilibrio, ocurre la enfermedad vascular cerebral.

La enfermedad vascular cerebral, es un síndrome clínico caracterizado por la pérdida aguda de las funciones neurológicas, causadas por daño en el tejido cerebral(2). Éste a su vez, se puede dividir básicamente en tipo isquémico (87% de los casos) y hemorrágico, incluyendo hemorragia intraparenquimatosa (9%) y hemorragia subaracnoidea (4%) (3).

A nivel mundial, es considerado como un problema de salud pública, ya que en países en desarrollo es considerado como la tercera causa de muerte y la primera causa de discapacidad(4). En el 2010, se documentó una prevalencia mundial de 33 millones de pacientes con infarto, con una tasa de incidencia de 16.9 millones (5). El costo aproximado, en los Estados Unidos de América se calculó en el 2010, por hospitalizaciones relacionadas a infarto, de manera directa e indirecta, en al menos en 73.7 billones de dólares anuales (6), mientras que en México, es considerado actualmente como la tercera causa de mortalidad (a partir del año 2000), alarmantemente en menores de 65 años; con una tasa de mortalidad estimada de 28.3 por cada 100, 000 habitantes (7).

El infarto cerebral es uno de los desórdenes neurológicos más temidos, afectando principalmente la funcionalidad del ser humano y en los casos más devastadores la expectativa de vida del paciente(8).

Los factores de riesgo para infarto cerebral, varían de acuerdo a la edad de los pacientes, siendo considerado un infarto en paciente joven, cuando la edad de presentación es menor de 45 años (aunque esto puede variar de acuerdo con las series) y entre ellos, se ha visto la misma prevalencia en los factores de riesgo, de aquellos conocidos como “modificables” (hipertensión, tabaquismo) (9); es decir, actualmente se dividen los factores de riesgo en dos tipos: no modificables (edad, sexo, grupo étnico, bajo peso al nacer, enfermedades hereditarias) y modificables (hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, enfermedades del corazón, tabaquismo, dislipidemia, abuso de alcohol, obesidad, síndrome metabólico, anticonceptivos orales, tratamientos hormonales, etc.) (10,11).

En América Latina, se ha observado un incremento del más del 100% de los casos, secundario principalmente a causas cardiovasculares, tales como: hipertensión arterial sistémica (87%), enfermedad cardiaca (34%), seguidas de otras causas como tabaquismo (32%) y dislipidemia (31%) (12).

La localización, la extensión y la forma de los infartos cerebrales de tipo isquémico dependen del tamaño del vaso ocluido, el mecanismo de obstrucción y la capacidad compensatoria del lecho vascular.

Una vez establecido el déficit neurológico agudo, es importante el tratamiento oportuno y rápido, ya que se ha observado que los mejores pronósticos, son mejores en los pacientes que acuden oportunamente a las unidades médicas, en especial cuando se encuentran en periodo ventana (es decir, un periodo menor de las 4.5 horas desde el inicio de los síntomas) para poder realizar ya sea terapia trombolítica o terapia endovascular, de acuerdo con las características individuales de cada paciente y una valoración médica oportuna y eficaz (2,13,14).

II. ANTECEDENTES

Se ha observado que existe cierta inmunosupresión asociada al estado post infarto, la cual parece ser la explicación principal para el aumento de la susceptibilidad a las infecciones, con tendencia a la aspiración y la disfagia como factores contribuyentes para la misma (5).

Las infecciones más comunes son la neumonía (en cerca del 57%) seguida de la infección de vías urinarias (en el 11- 27%) (5), presentándose en un total aproximado del 10% de los pacientes con infarto cerebral (15).

Llama la atención, que el uso de antimicrobianos profilácticos reducen las tasas de infección en pacientes post infarto, sin embargo, no se ha podido determinar la mejoría en el pronóstico funcional del mismo (16).

Las principales bacterias encontradas en los aislamientos de los cultivos de esputo y orina incluyen: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Enterobacter cloacae* (5).

Existen diversos estudios como el PASS, STROKE – INF, en los cuales se ha usado antibiótico profiláctico para reducir el riesgo de ésta complicación, sin embargo, se ha observado que el tratamiento profiláctico no reduce el riesgo de neumonía o mortalidad comparado con el grupo placebo y que en realidad, alargaban la estancia hospitalaria de los pacientes, por lo que actualmente, las guías no sugieren el tratamiento profiláctico (5).

A raíz de lo previamente citado, se han realizado varios estudios, en los cuales se han intentado encontrar biomarcadores séricos que incluyen: IL – 1ra, IL1RN, Interleucina 10, Interleucina 6, proteína C reactiva (17,18), las cuales, puedan funcionar como variables independientes y predictoras de infección en los pacientes post infarto (17), no obstante, han fallado en encontrar a aquellos pacientes susceptibles a infección, sin embargo, ésta es considerada una herramienta prometedora para el tratamiento preventivo, que pueda llegar a mejorar los pronósticos a largo plazo de los pacientes (19).

Dentro del grupo de células implicadas en la respuesta inmune y que permiten defenderse de infecciones al huésped, están las células MAIT (células T invariables asociadas a la mucosa), las cuales son una subdivisión de linfocitos T únicos, que se distinguen de otros linfocitos, incluyendo a sus más cercanos “parientes” las células NK (Natural Killers), por presentar características especiales (20). Las células MAIT y NK siguen una vía de desarrollo en el timo, que diverge de la mayoría de células T; éstas, dependen de la expresión de MR1 (molécula presentadora de antígenos, más altamente preservada en los mamíferos) en los timocitos para su desarrollo; existen en el timo como una población relativamente inmadura, su expansión rápida y adquisición de memoria fenotípica aparece en forma temprana posterior al nacimiento (21). Mientras ambos tipos de células expresan invariables receptores de células T que actúan como receptores de patrones microbianos, las células MAIT reconocen antígenos derivados de metabolitos de la vitamina B, y

desarrollan una inusual vía ontogénica que requiere microbiota. La sorprendentemente abundante cantidad de células MAIT en sangre periférica, acoplado con la capacidad de los tejidos mucosos y la detección de un metabolito microbiano en común, sugiere que estas células están singularmente listas para actuar en primer plano, en la detección de microorganismos patógenos (20). Para el reconocimiento de antígenos afines presentados por moléculas no clásicas o no polimórficas de moléculas asociadas al Complejo de Histocompatibilidad tipo 1, por parte de las células MAIT, se requiere de la expresión de MR1 (21).

Las células MAIT son una clase relativamente nueva de subconjuntos de células T que expresan un receptor (TCR) invariante y que derivan de la lámina propia y las placas de Peyer. Constituyen una población muy significativa de células T en seres humanos, lo que representa entre 1 y 10% de las células T en sangre periférica de adultos sanos, así como una población predominante de células T en el hígado humano y en tejidos de las mucosas de lo cual deriva su nombre T invariantes asociados a mucosa (MAIT). (*)

Actualmente se identifican con un anticuerpo monoclonal dirigido contra el TCR V α 7.2 de humano, en combinación con anti-CD161 o anti-IL-18R α , esta combinación de marcadores ha demostrado ser suficiente para identificar a las células MAIT dentro del compartimiento CD3⁺,CD4⁺.

En los seres humanos, las células MAIT son en su mayoría DN o CD8⁺ (que expresan principalmente la forma homodimérica de CD8 $\alpha\alpha$), con un subconjunto menor provenientes de CD4⁺. Expresan un fenotipo de memoria efectora que les permite migrar al sitio de infección y ser citotóxicas. (*)

Expresan también, altos niveles del receptor de células NK, CD161, de ABCD1 (MDR un transportador de membrana que eflujo xenobióticos), y receptores para IL-12, IL-18 e IL-23, también expresan altas cantidades de CCR6 y CXCR6, que están implicados en el tráfico de células a los tejidos periféricos, en particular el intestino y el hígado. Las células MAIT se activan de forma TCR dependiente por pequeños metabolitos de la vitamina B presentados por la molécula ubicua y no polimórfica de MHC de clase 1 "MR1" o por la señalización de citocinas TCR independiente. Al igual que otros linfocitos innatos, las células MAIT responden rápidamente a la activación mediante la producción de citocinas y productos citolíticos. Tras la estimulación TCR por el complejo MR1, las células MAIT humanas producen IFN- γ , TNF- α , e IL-2, así como IL-17. (*)

Estudios *in vitro* han demostrado que las células MAIT son activadas por una amplia variedad de microorganismos, incluyendo muchas bacterias (*Lactobacillus acidophilus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella dysenteriae*, *Salmonella*, *Estafilococo aureus y epidermidis*), así como hongos (*Candida albicans*, *Candida albicans* y *Saccaromyces cervisiae*). Se ha demostrado también que producen interferón gamma en respuesta a células alveolares y dendríticas infectadas con *Mycobacterium tuberculosis*; lo cual también sugiere que las células MAIT pudieran tener la capacidad de responder a infecciones virales (20). Se ha demostrado, en ratones, que la deficiencia de dichas células aumentan la susceptibilidad a infecciones pulmonares e intraperitoneales (20).

Las células MAIT incrementan su número unas 25 veces, después de una infección y producen citocinas como el interferón gamma, TNF e IL-17A. Por lo cual, las células están implicada en la respuesta temprana a un cuadro infeccioso, además de que contribuyen a la respuesta inmune durante etapas tardías de la infección (20).

Debido a que la proporción de células MAIT en la sangre periférica aparece inversamente correlacionada con el estado infeccioso de un individuo, estos linfocitos pueden representar potencialmente un atractivo biomarcador (22).

III. JUSTIFICACIÓN

Es importante recalcar que en aquellos pacientes post infarto cerebral que presentan complicaciones infecciosas, el diagnóstico, así como manejo oportuno de éstas, puede mejorar el pronóstico funcional. Sin embargo, aún no se establece el uso de antimicrobianos profilácticos, por lo cual, el enfoque actual, debe de dirigirse a la búsqueda de biomarcadores inmunológicos que nos permitan identificar a los pacientes post infarto en riesgo de infección, por lo que la identificación de las células MAIT, pueden ser una herramienta útil para tal tarea.

Dicha asociación permitirá identificar biomarcadores pronósticos de riesgo y ser una base para establecer un diagnóstico y manejo temprano en la población susceptible, para evitar complicaciones mayores.

La relevancia del presente estudio, implica la correlación entre parámetros clínicos, radiológicos e inmunológicos en el estudio del paciente post infarto cerebral, pudiendo identificar las variables más adecuadas para la detección de complicaciones infecciosas y su correspondencia con factores modificables y no modificables en éstos pacientes, pudiendo identificar las poblaciones susceptibles a presentar deterioro funcional y mayor estancia hospitalaria.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los pacientes post infarto, las complicaciones de tipo infeccioso se pueden presentar hasta en el 65% de los casos.

Se presentan principalmente en los primeros tres días después de la admisión hospitalaria, aunque se ha observado que hasta en el 25 % de los casos se presenta después de estos días (23).

Lamentablemente se asocian a pronósticos desfavorables, con repercusión en el pronóstico funcional y para la vida (15,23).

Es importante señalar que el riesgo de infección esta proporcionalmente relacionado con la severidad y/o el volumen del infarto (15).

V. HIPÓTESIS

HIPOTESIS NULA (H_0)

No se encuentra relación entre la presencia de células MAIT, con el riesgo de infección en pacientes post infarto.

HIPOTESIS ALTERNA (H₁)

Existe relación entre la presencia de células MAIT, con el riesgo de infección en pacientes post infarto.

VI. OBJETIVOS

a. OBJETIVO GENERAL

Identificar en pacientes post infarto cerebral la presencia de células MAIT, por medio de sus biomarcadores de superficie.

b. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar las características epidemiológicas y factores de riesgo vascular en pacientes con infarto cerebral.
2. Registrar los datos clínicos asociados a mayor riesgo de presentar infección.
3. Estadificar los infartos cerebrales de acuerdo con su severidad clínica, por medio de la escala NIHSS.
4. Estadificar los infartos cerebrales de acuerdo a su extensión por medio de tomografía de cráneo mediante la escala ASPECT.
5. Determinar la frecuencia de complicaciones infecciosas en pacientes post infarto cerebral.
6. Identificar si existe asociación entre la presencia de células MAIT, con el riesgo de complicaciones infecciosas en los pacientes post infarto.

VII. MATERIALES Y MÉTODOS

a. DISEÑO METODOLÓGICO

i. GRUPO DE ESTUDIO

Cohorte, prospectivo, comparativo y de correlación.

b. CRITERIOS DE SELECCIÓN

i. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con infarto cerebral con ingreso hospitalario dentro de las primeras 24 horas de inicio de los síntomas.
- Edad de 18 años o más.
- Mujeres no embarazadas.

ii. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con ingreso hospitalario con más de 24 horas del inicio de los síntomas.
- Historia de tumor maligno.

- Infarto hemorrágico.
- Cursar con cualquier infección al momento del infarto
- Uso de terapia inmunosupresora.
- Pacientes trasplantados o con uso de inmunosupresores.
- Desnutrición.
- Estados de inmunosupresión por infección del Virus de inmunodeficiencia adquirida.

iii. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes cuyos estudios no fueron valorados.
- Pacientes que retiren su consentimiento informado.
- Pacientes cuyas muestras sanguíneas sean insuficientes para su estudio y que no sea posible nueva toma de muestra.

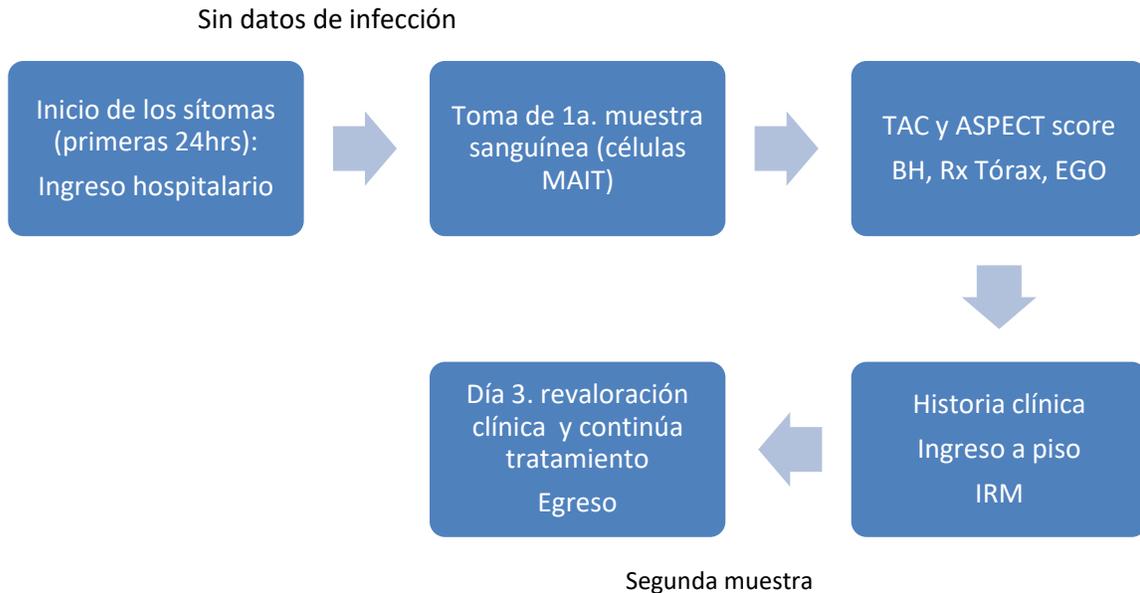
c. VARIABLES

- Infección Post infarto. Cualquier infección que ocurre dentro de la primera semana después del inicio de los síntomas. Considerando dicho diagnóstico con la presencia de dos o más elementos del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (temperatura mayor de 38°C o menor de 36°C, frecuencia cardíaca mayor de 90, frecuencia respiratoria mayor de 22 por minuto o PaCO₂ menor de 32 mmHg, leucocitos mayores de 12 000 o menores de 4000, o más del 10% de bandas) más un foco infeccioso identificado, ya sea por medio de alteraciones en el patrón radiográfico (radiografía de tórax), examen general de orina, urocultivo, cultivo de expectoración o hemocultivo positivo.
- Edad. Variable independiente cuantitativa continua. Se considerara la edad en años cumplidos a partir de la fecha de nacimiento.
- Presión arterial. Variable dependiente cuantitativa. Es la fuerza o presión que lleva la sangre a todas las partes del cuerpo. Al medir la presión arterial se conoce el resultado de la presión que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias. Se determina mediante el método auscultatorio, mediante un baumanómetro previamente calibrado (el cual debe de cubrir al menos 80% del brazo). La medición debe de realizarse en el paciente tranquilamente sentado, por lo menos 5 minutos, con los pies en el suelo y los brazos a nivel del corazón. La primera medición es la presión sistólica (fase 1) y la segunda medición es la presión diastólica, antes de la desaparición de los ruidos cardiacos (fase 5). De acuerdo a la JNC VII, se considera: Normal menor de 120/80 mmHg, prehipertensión 120-139 ó 80-89 mmHg, Hipertensión estadio I 140-159 o 90-99 mmHg, Hipertensión estadio II mayor de 160 o mayor de 100 mmHg.

- Glucosa sanguínea. Variable dependiente cuantitativa. Se toma como rango de referencia en ayuno de 70-100 mg/dl, la definición conceptual es un monosacárido ($C_6H_{12}O_6$) que representa la principal fuente de energía, que se encuentra en el plasma sanguíneo.
- Género. Variable nominal dicotómica.
- Severidad Radiológica del Infarto. Variable cualitativa ordinal. Se realiza por medio de la escala de ASPECTS, clasificando como un infarto leve de 8 a 10 puntos, un infarto moderado de 5-7 puntos y un infarto extenso cuando es menor de 4 puntos.
- Severidad Clínica del Infarto. Variable cualitativa ordinal. Se realiza por medio de la escala de NIHSS, clasificando como infarto leve o menor: menor de 8 puntos, infarto moderado de 9-15 puntos e infarto severo: mayor de 16 puntos.

d. PROCEDIMIENTOS

- Previo al inicio del estudio, se realizarán sesiones de trabajo con los participantes en el proyecto a efecto de estandarizar los criterios y las técnicas de medición de las variables, estandarizar el calendario de actividades, así como el número de pacientes en los cuales se llevara a cabo el estudio.
- El proceso de selección de los participantes se realizará a partir de la población que ingrese al servicio de Neurología Clínica del Hospital Juárez de México, después de la aprobación del protocolo por el Comité de Investigación y Ética (CIE) y hasta completar el número de pacientes requeridos. A las personas que cumplan los criterios de inclusión, se les explicarán los objetivos del estudio, la relevancia del mismo, invitándolos a participar.
- Las mediciones antropométricas, exploración física, toma de muestras sanguíneas y urinarias, o cualquier procedimiento, sólo se llevarán a cabo después de la firma de la carta de consentimiento informado.
- A continuación, se muestran las actividades a realizar en un paciente candidato, posterior a la firma del consentimiento informado:



El procesamiento de la muestra, se llevó a cabo en el laboratorio de Inmunobiología en el Departamento de Investigación del Hospital Juárez de México, donde se procesaron las muestras sanguíneas y se cuantificaron las células MAIT, de la siguiente manera:

Las muestras de sangre periférica se obtuvieron por punción venosa en tubos con EDTA (etilen-diamino-tetraacetatodisódico) por el personal técnico calificado. Se tomó muestra a XX pacientes que presentaron XX, al inicio

Las muestras se centrifugaron a 600 g durante 5 min a 10°C (centrifuga HeraeusTM MegafugeTM, ThermoScientificTM, Langenselbold), se retiró el suero y el paquete celular se re-suspendió con solución salina (v/v), con el cual se realizó un gradiente de densidad (Ficoll-Paque PREMIUM, GE Healthcare) para obtener las células mononucleares, que fueron criopreservadas en medio de criopreservación (SFB, DMSO, medio RPMI sin suplementar) en alícuotas de 2×10^6 células/mL a -70° hasta su análisis.

Se descongeló una alícuota de células mononucleares y se lavó (centrifugación a 600g durante 5 min a 10°C y decantación del sobrenadante) con medio RPMI suplementado (RPMI, SFB 5%, Penicilina streptomycina 100 mg/mL), el paquete celular se resuspendió en 1 mL de medio RPMI sin suplementar, se tomó una alícuota y se hizo una dilución 1:10 con PBS y 1:2 con azul tripano, posteriormente se realizó un conteo en el equipo Automated cell counter (Bio Rad).

Se colocaron 5×10^5 células mononucleares por tubo de tinción, y se lavaron con 1mL de buffer de tinción (PBS 1x + albúmina al 0.2%). Las células fueron teñidas en un volumen de 50µL de buffer de tinción con anticuerpos monoclonales específicos para CD45, CD3, CD4,

CD8, TCR Va7.2 y CD161 (fenotipo para células MAIT), la descripción de los anticuerpos y las diluciones utilizadas se encuentran en la tabla 1. Se realizó una incubación de 30 min protegido de la luz, al término de la misma se realizaron dos lavados (centrifugación a 600g durante 5 min a 10°C y decantación del sobrenadante) con PBS 1x. Se re-suspendió el paquete celular en 300µL de PBS 1x y se analizaron los tubos mediante citometría de flujo multiparamétrica en el equipo FACS Verse (BD Biosciences). Los datos obtenidos se analizaron con el software FlowJo v

Anticuerpos monoclonales específicos para marcadores de superficie de las células MAIT:

Anticuerpo	Fluorocromo	Dilución	Marca	No. Catalogo
CD45	APC-H7	1:200	BD-Pharmingen	560178
CD4	BV421	1:400	BD-Biosciences	562424
CD3	PE-Cy7	1:100	BD-Pharmingen	557851
TCR-Va7.2	FITC	1:200	BIOLEGEND	351704
CD161	BV510	1:100	BD-HORIZON	563212

e. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Las variables numéricas serán analizadas con *t de Student* para datos con distribución paramétrica y con *U de Mann Whitney*, para los no paramétricos.
- Las variables cualitativas se calcularán con la prueba de *Ji cuadrada*. Se determinará significancia estadística con un intervalo de confianza (IC) del 95% y una $p < 0.05$.
- Para medir la fuerza de asociación, se realizará razón de momios y para correlación se determinará la prueba de correlación de Pearson.

f. RECURSOS

Los recursos utilizados en este protocolo, incluyeron recursos humanos, tecnológicos y de investigación, que involucran al servicio de Neurología clínica y Laboratorio de Inmunobiología del Hospital Juárez de México.

Tuvimos el apoyo también de servicios complementarios como: Radiología e Imagen, laboratorio clínico y servicio de Urgencias Adultos, de este mismo Hospital.

Éstos últimos como soporte en las evaluaciones iniciales de los pacientes que ingresan a la unidad médica.

El costo de los estudios (biometría, tomografía, examen general de orina, etc) serán pagados por el paciente, ya que son parte del abordaje inicial de todos los pacientes que ingresan a la unidad hospitalaria con el diagnóstico de Infarto Cerebral y por lo tanto todos los requieren, independientemente del protocolo.

Por otro lado, la identificación las células MAIT, se realizó con reactivos remanentes de estudios del Dr. Mario Adán Moreno Eutimio, en el Laboratorio de Inmunobiología.

VIII. ASPECTOS ÉTICOS

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, así como los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica.

Para efectos de este estudio y apegados de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la salud, se clasifica en la siguiente: Categoría II, investigación cuando el riesgo es mínimo. Se trata de un estudio en el cual se realizaran procedimientos comunes de exámenes físicos, diagnósticos de rutina, en este caso estudios de laboratorio.

IX. BIOSEGURIDAD

El diagnóstico de Bioseguridad se inicia con la identificación de las áreas y procedimientos de riesgo, para lo cual se utiliza la clasificación establecida por la OSHA (Occupational Safety and Health Administration) de Estados Unidos, la cual, se considera como de Clase I, por ser de Áreas donde se realizan procedimientos que implican exposiciones esperadas a sangre, líquidos corporales o tejidos, en este caso, por la Toma de Muestra de Laboratorio Clínico. Por lo cual, las normas que aplican para el presente estudio, incluyen:

- Todos las muestras de los pacientes se deben manejar como potencialmente infecciosas, independientemente del diagnóstico, porque al estar en contacto con el material biológico podríamos contaminarnos.
- Se deben utilizar guantes plásticos o de látex durante la toma de la muestra y mientras se esté manipulando material biológico.
-
- Realizar previa asepsia al área donde se toma la muestra con el fin de no inocular microorganismos que se encuentren como flora normal en la piel al torrente circulatorio o a la muestra extraída. Se debe tener en cuenta que dicha asepsia debe ser de adentro hacia

fuera para el objeto de evitar que los microorganismos arrastrados hacia el área donde ya hemos realizado desinfección.

- La jeringa con que se va a extraer la muestra debe ser completamente estéril, no debe ser reutilizada, se puede con esto contaminar la muestra y el paciente.
- Cuando ya se ha extraído la muestra, no se debe tapar la jeringa con el capuchón, ya que se corre el riesgo de pincharse con esta. Antes de esto hay que tener en la precaución de descartar la precaución de descartar la jeringa para evitar que esta vuelva a ser reutilizada por confusión.
- Las agujas y jeringas utilizadas se deberán ser colocadas en un recipiente de material resistente a punciones y cortaduras. Estos recipientes deben ser preferiblemente amplios de paredes rígidas y semirrígidas, con tapa asegurada para su posterior descarte y contener en su interior una solución descontaminante, y estar ubicados lo más cerca posible del lugar de toma de muestra.
- Durante el procedimiento de toma de muestra es imprescindible el tapabocas para estar exento de cualquier inhalación que pueda contaminarnos o el contacto de material biológico contaminado en las mucosas nasal y bucal que puedan tener micro lesiones.
- Debe utilizarse gorro para evitar así un acercamiento con la muestra y el contacto del cabello con esta, pudiendo haber una diseminación de cualquier microorganismo allí presente.
- Todas las muestras requieren un sitio o zona especial para la recepción para indicar que en estos sitios existe una alta peligrosidad.

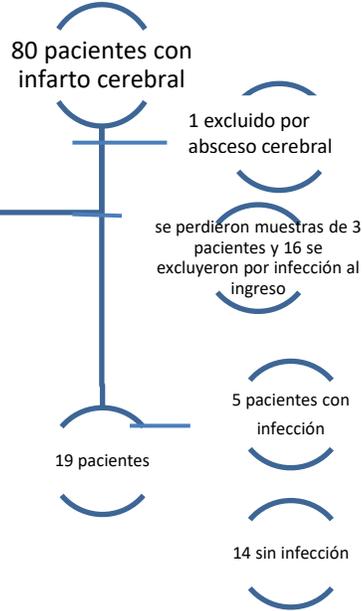
X. RESULTADOS

El estudio se realizó en tres fases:

- Reclutamiento de los de los pacientes, toma de muestras sanguíneas, análisis y recolección de estudios de laboratorio y gabinete.
- Procesamiento de las muestras para cuantificar células MAIT.
- Análisis de los datos.

Todo esto se realizó como se muestra en el siguiente diagrama:

Reclutamiento

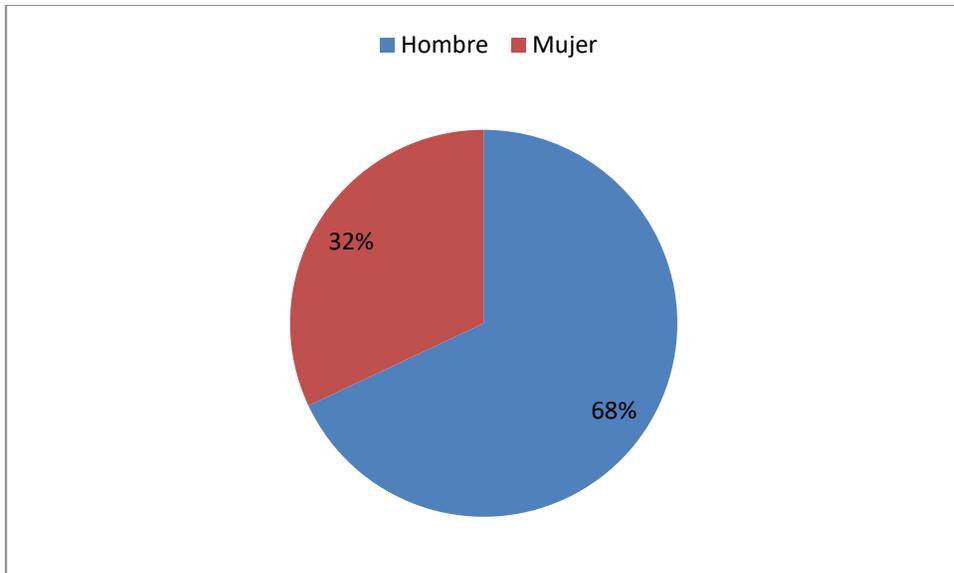


Recolección

Análisis

Se identificaron 80 pacientes con infarto cerebral, sin embargo tras estas 3 fases, se incluyeron 19 participantes. De los cuales 13 fueron hombres (68%) y 6 (32%) mujeres. (Gráfico 1)

Gráfico 1. Distribución por género



Con una media de edad de 56.84 (± 16.84). Con una rango entre 23 y 86 años.

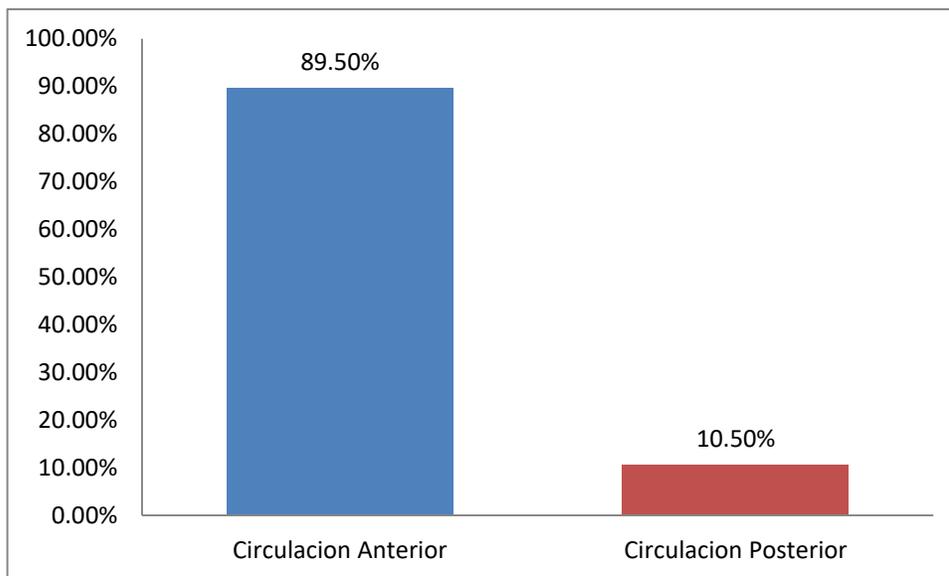
De los 19 pacientes incluidos, 5 presentaron infección y 14 no, sin encontrar diferencia significativa entre las medias de edad ($p= 0.841$). Tabla 1

Tabla 1. Incidencia de infección

	Infectedos n=5 μ	No infectados n= 14 μ	p
Edad	58.20 \pm 17.54	56.35 \pm 17.24	0.841

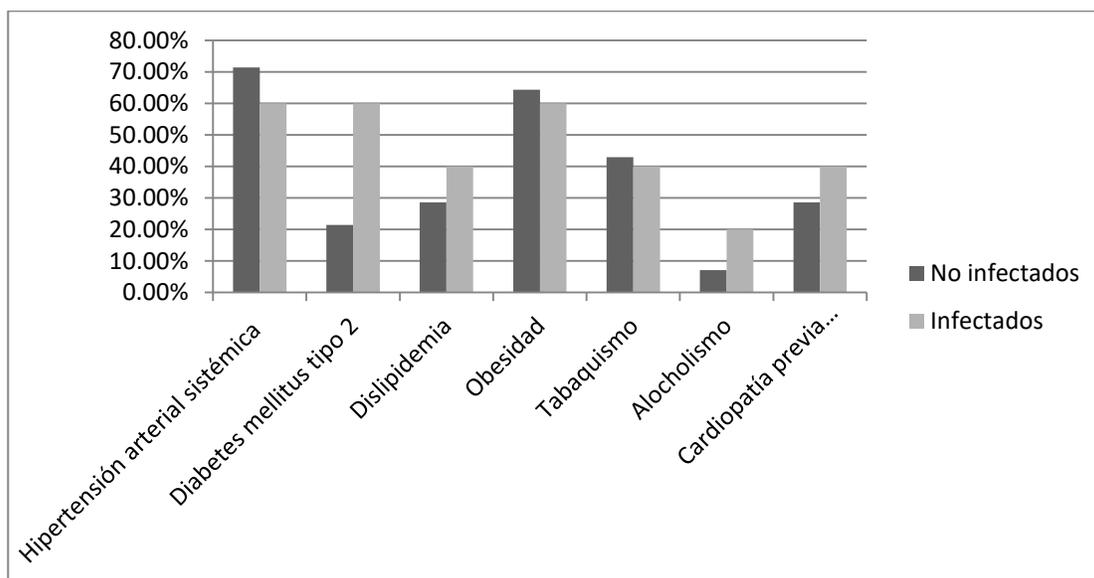
El infarto de circulación anterior se presentó más frecuentemente, observándose en 17 pacientes (89.5%), en comparación con el de circulación posterior que se presentó en 2 pacientes (10.5%). Gráfico 1

Gráfico 1. Distribución de los infartos según el territorio vascular afectado



La distribución de los factores de riesgo vascular se muestran en el Grafico 2:

Gráfico 2. Factores de Riesgo cardiovascular



La Hipertensión arterial y la diabetes mellitus 2 fueron los factores de riesgo más frecuentes. Esta última fue el único factor de riesgo que se presentó más frecuente en los pacientes que desarrollaron infección, con una diferencia estadística significativa ($p=0.49$). No se encontró alguna otra diferencia significativa. Tabla 2.

Tabla 2. Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con infarto cerebral

Factores de riesgo	Pacientes con Infarto cerebral N=19		P
	Infectados n=5	No infectados n= 14	
Hipertensión arterial sistémica	3(60%)	10 (71.4%)	0.659
Diabetes mellitus tipo 2	3(60%)	3(21.4%)	0.049
Dislipidemia	2(40%)	4(28.6%)	0.659
Obesidad	3(60%)	9(64.3%)	0.874
Tabaquismo	2(40%)	6(42.9%)	0.918
Alcoholismo	1(20%)	1(7.1%)	0.450
Cardiopatía previa	2(40%)	4(28.6%)	0.659

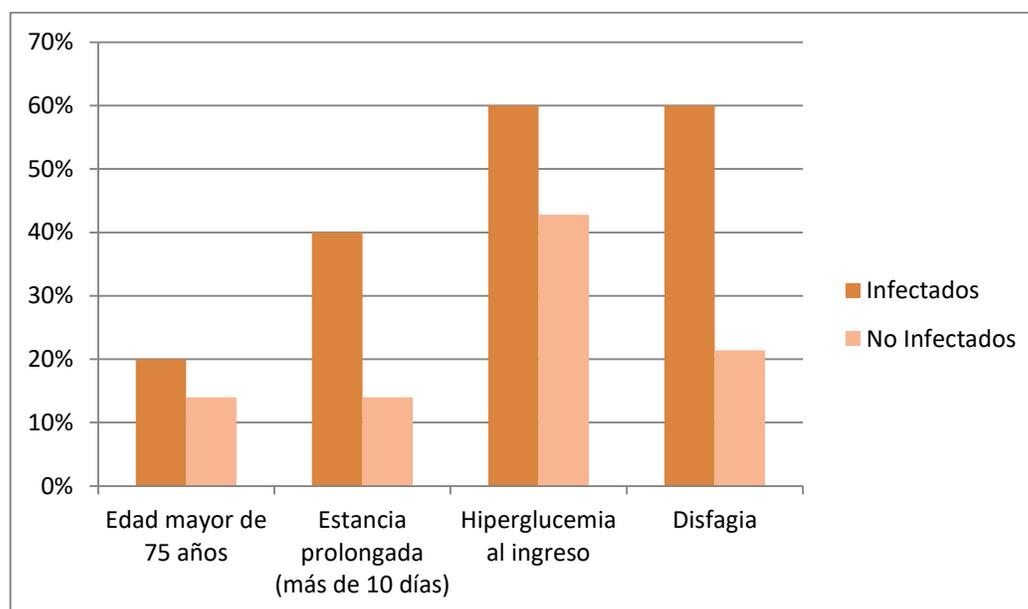
En cuanto a factores asociados a riesgo de infección se incluyó la edad, glucosa al ingreso, la presencia de disfagia, estancia prolongada y estado de consciencia (Glasgow), se encontró lo siguiente: (Tabla 3)

Tabla 3. Datos asociados a riesgo de infección

Datos Asociados a Riesgo de Infección	Riesgo de Infección n = 19		
	Infectados n=5	No infectados n= 14	
Edad mayor de 75 años	20%	14%	p=0.779
Disfagia	60%	21.4%	p=0.049
Estancia prolongada (más de 10 días)	40%	14%	p=0.447
Glasgow al ingreso (media)	12.4 ± 2.19	13.71 ± 1.68	p=0.270
Glucosa al ingreso (media)	187.8 ± 107.48	137.36 ± 66.60	p=0.232
Días de Estancia	9.6 ± 6.18	6.36 ± 3.27	p=0.152
Edad	58.20 ± 17.54	56.35 ± 17.24	p=0.841

Encontrando diferencia estadísticamente significativa únicamente para disfagia. (Gráfica 3)

Gráfico 3. Datos asociados a riesgo de infección

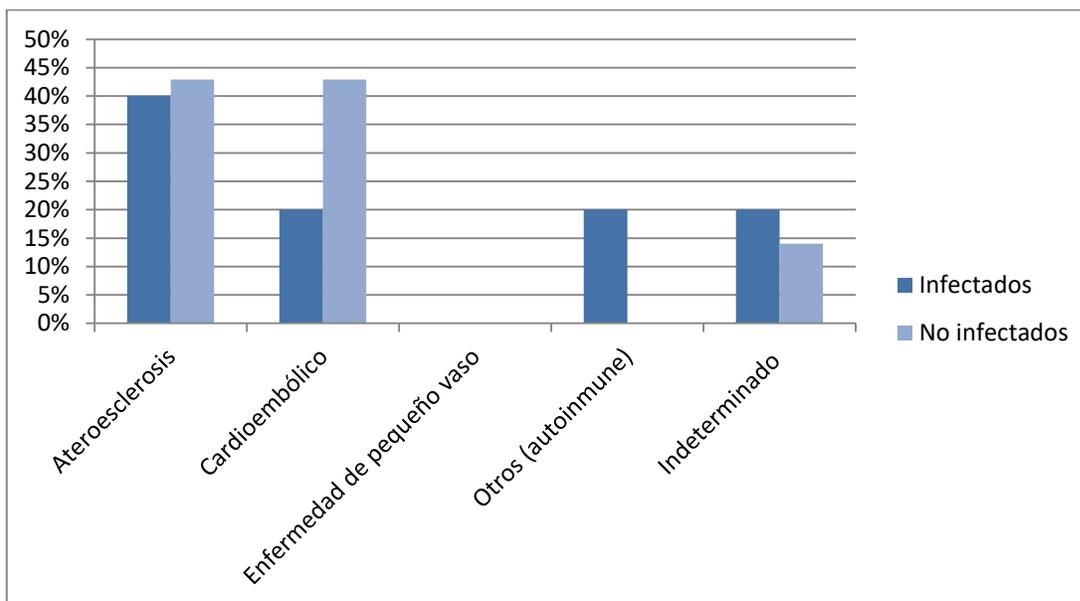


La etiología más frecuente encontrada fue la aterosclerosis, sin encontrarse una relación entre la etiología del infarto y el desarrollo de infección (Tabla 4):

Tabla 4. Etiología del infarto cerebral

Etiología del infarto cerebral	Etiología del Infarto n = 19		
	Infectados n=5	No infectados n= 14	p
Aterosclerosis	2 (40%)	6(42.9%)	0.634
Cardioembólico	1(20%)	6(42.9%)	
Enfermedad de pequeño vaso	0(0%)	0(0%)	
Otros (autoimmune)	1(20%)	0(0%)	
Indeterminado	1(20%)	2(14%)	

Gráfico 4. Etiología del infarto cerebral



En cuanto al NIHSS y ASPECTS, se obtuvo lo siguiente: (Tabla 5)

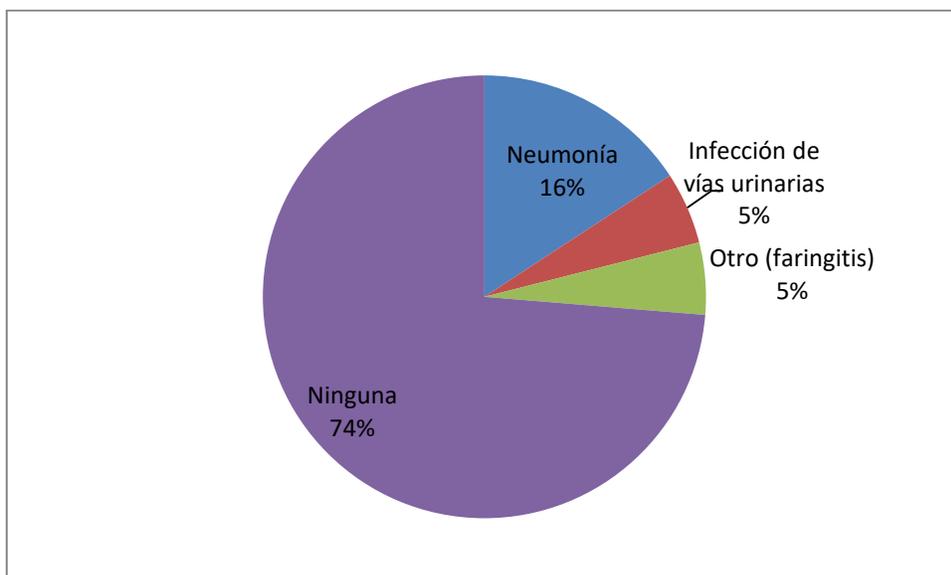
Tabla 5. Escalas de valoración

Escalas de Valoración	Escalas de Valoración n = 19		
	Infectados n=5	No infectados n= 14	p
NIHSS al ingreso	12.4 ± 9.76	9.29 ± 4.79	0.35
NIHSS a las 72 hrs	11.80 ± 9.88	7.71 ± 5.32	0.257
ASPECTS al ingreso	7 ± 2.44	7.93 ± 2.09	0.257

No se obtuvo una p estadísticamente significativa en relación a estas escalas evaluadas y su relación con el desarrollo o no de infección.

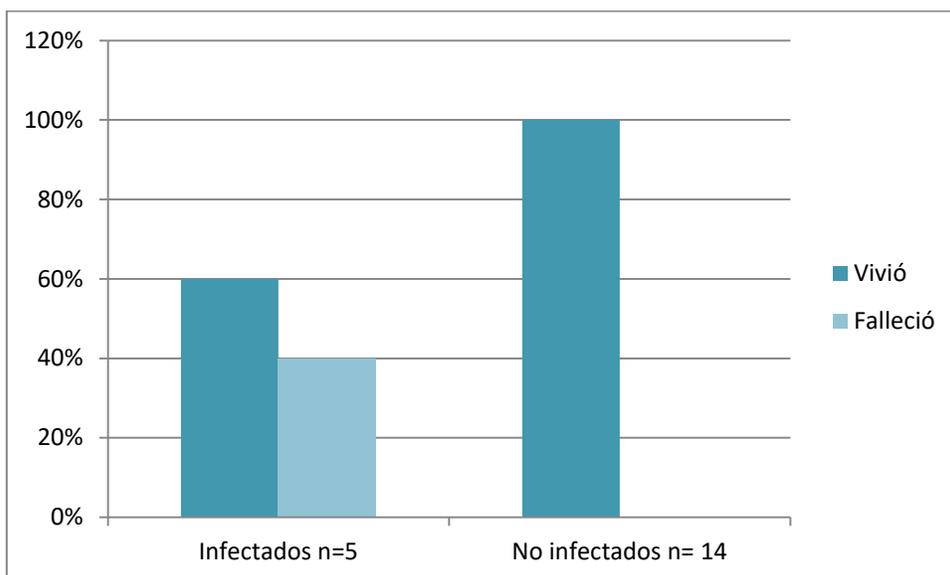
Los tipos de infecciones encontradas fueron: Neumonía, infección de vías urinarias y un caso de faringitis, siendo la infección más común la neumonía, la cual se presentó en el 16% de los pacientes. (Gráfico 8)

Gráfico 8. Tipo de Infección



En cuanto a la mortalidad, el 40% de los pacientes infectados falleció, mientras que no falleció ningún paciente del grupo de pacientes que no desarrollaron infección. Las 2 personas que fallecieron desarrollaron neumonía. (Gráfico 9)

Gráfico 9. Mortalidad



Encontrando diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad entre los pacientes que desarrollaron infección y los que no ($p=0.010$). (Tabla 6)

Tabla 6. Mortalidad

Mortalidad	Mortalidad n = 19		
	Infectados n=5	No infectados n= 14	p
Vivió	3 (60%)	14(100%)	0.010
Falleció	2(40%)	0(0%)	

Se obtuvieron las células MAIT y se registraron en cuanto a número y porcentaje de las mismas, obteniéndose lo siguiente: (Tabla 7)

Tabla 7. Cuantificación de células MAIT en sangre periférica

	Células MAIT = 19		
	Infectados n=5	No infectados n= 14	p
	μ	μ	
MAIT x 10⁴/ml	0.74 ± 0.28	1.31 ± 0.32	p=0.00
MAIT/CD3+ T cell (%)	1.39±0.68	3.46±0.88	p=0.00

En cuanto al porcentaje obtenido de las células MAIT, comparando sus niveles entre infectados y no infectados, encontramos un valor significativamente estadístico. Sugiriendo a las células MAIT como marcadores tempranos de infección en los pacientes con infarto cerebral.

XI. DISCUSIÓN

El papel de las células MAIT sigue siendo enigmático, los hallazgos sobre las células MAIT apuntan hacia un papel potencial en la respuesta inmune contra las bacterias. Además, se ha demostrado la severa disminución en el número de células MAIT en la sangre de pacientes infectados por bacterias y se correlacionó con el aumento de la susceptibilidad de los pacientes hospitalizados con infecciones nosocomiales secundarias. (*)

En el presente trabajo se correlacionaron niveles bajos de células MAIT ($1.39 \pm 0.68\%$), en pacientes infectados. Siendo la infección más común, la neumonía, así como se plantea en múltiples publicaciones acerca de infecciones asociadas al infarto cerebral. Sin embargo es importante conjuntar todos los factores de riesgo además de las células MAIT, como un factor de vulnerabilidad a las infecciones, así como la presencia de disfagia que ya es un conocido factor en el desarrollo de las neumonías. Faltaría analizar la relación entre la presencia de sonda urinaria, tipo y tiempo de permanencia con el desarrollo de infección urinaria, pues ya está descrito que estas pueden presentar colonización bacteriana en casi el 100% a los 30 días de su uso. (5)

Si bien, las células MAIT se han estudiado en relación a enfermedades inflamatorias, desmielinizantes, autoinmunes, ya sean hepáticas, intestinales, de la piel u otros órganos. Han sido muy poco estudiadas en relación al infarto cerebral y cómo es que éstas influyen en el desarrollo o no de infecciones. En cuanto a los procesos infecciosos, parecen estar ligadas a la respuesta innata y adaptativa del sistema inmune. La producción de citocinas y productos citolíticos, por estas células parece ser dependiente de la señalización mediante el ligando presentado por MR1. Se ha observado que en modelos animales, la presencia de células MAIT juega un rol protector para infecciones bacterianas, virales y fúngicas. (*)

Es interesante ver como en algunos estudios se ha correlacionado los niveles bajos de células MAIT, en pacientes ingresados en terapia intensiva y que desarrollaron en forma secundaria algún proceso infeccioso. Sin embargo hay otras condiciones donde pueden verse disminuidas estas células, así como en el asma, la diabetes, obesidad y enfermedades autoinmunes. (24)

Aunque se ha documentado que en pacientes con enfermedad vascular cerebral aguda la hiperglucemia se asocia a mayor mortalidad y mal pronóstico en la recuperación neurológica (27). En este caso no se relacionó la hiperglucemia con el desarrollo de infección. Sin embargo en ninguno de los casos se documentó descompensación metabólica como la cetoacidosis o estado hiperosmolar, que se asocia fuertemente a aumento de la morbi-mortalidad en el paciente neurocrítico (27).

Se ha determinado en otros estudios, que los factores más consistentes en el infarto cerebral agudo, para el desarrollo de infecciones son: la disfagia, la severidad del infarto, el

deterioro del nivel de conciencia y comorbilidades asociadas (como neumopatía crónica), otros que también han sido identificados son: la edad, escala de Rankin modificada mayor o igual 4, el vómito al inicio del ictus, el uso de sondas nasogástricas. (28)

A pesar de ello, únicamente la disfagia se relacionó con un mayor riesgo de infección, así como se ha encontrado en otros estudios, donde se advierte hasta 7 veces mayor riesgo de neumonía ante la presencia de este trastorno de la deglución, en pacientes con infarto cerebral. (26) El Rankin no fue una variable que se haya medido en este estudio así como no se documentó la presencia de sondas o antecedente de neumopatía crónica. Considero sería importante incluir estas variables en próximos estudios.

No cabe duda que tras un proceso inflamatorio agudo como el infarto cerebral, existe una mayor incidencia de infecciones, las cuales pueden complicar el pronóstico del paciente tras dicho evento catastrófico para su funcionalidad. Incluso influyendo significativamente en su mortalidad. Como en este caso, se apreció que hasta el 40% de los pacientes infectados fallecieron, mientras que todos los no infectados sobrevivieron. Sin embargo hay más factores que influyen en la supervivencia, como la severidad del cuadro clínico y presencia de complicaciones asociadas a la estancia prolongada. (28)

En el caso de este estudio no hubo relación entre estancia prolongada y desarrollo de infecciones, pues éstas se presentaron antes de que el paciente rebasara los 10 días de estancia, incluso ocasionando la muerte en 2 pacientes debido a neumonía.

Aunque en este estudio la estancia prolongada no se relacionó en forma significativamente estadística, con el desarrollo de infección, si se hablan de otras complicaciones reportadas en estancia prologada en los pacientes con infarto cerebral, como los eventos tromboticos, desarrollo de delirium, hemorragia gástrica, escaras y otros (29). En este estudio no se reportaron dichos eventos asociados a estancia prolongada, probablemente porque ninguna rebasó los 20 días.

Se ha reportado que hasta un 65% de los pacientes con evento vascular cerebral desarrollan infecciones, siendo las más comunes la neumonía y la de vías urinarias. (25). El diagnóstico de infección puede ser un reto puesto que pueden existir alteraciones celulares y manifestaciones como la fiebre, en los pacientes que cursan con infarto, aún sin infección ya que se encuentran en un estado inflamatorio donde se pierde la homeostasis y no es posible controlar procesos como la regulación de la temperatura corporal. Existe una gran necesidad de mejorar los métodos y marcadores de infección activa o riesgo de infección en el paciente con infarto cerebral. (19)

Se ha visto que la pérdida de linfocitos, así como la extensión del infarto, el grado de discapacidad y la presencia de disfagia son factores que pueden predecir la aparición de una infección. (25). Sin embargo en este estudio, la extensión del infarto no tuvo relación con la presencia de infección. Aunque se sabe que a mayor extensión y dependiendo la localización (por ejemplo en el tallo cerebral), puede tenerse un mayor riesgo de infección y complicaciones asociadas a pérdida de las funciones cerebrales, como por ejemplo la deglución, reflejo tusígeno, etc.

Probablemente la extensión del infarto no tuvo relación con la incidencia de infecciones debido a que aunque un infarto sea extenso, si no afecta vías corticobulbares, es decir aquellas implicadas en la deglución, no habrá ese riesgo incrementado de neumonía. Además la extensión del infarto no se correlacionó en este estudio con la necesidad o no de sonda urinaria, pues su presencia es un gran factor de riesgo para desarrollo de infección urinaria. (23)

Se ha observado que los niveles de linfocitos tras el infarto, en un periodo de 24 horas, en el paciente no infectado, vuelven a niveles normales, mientras que en el paciente infectado permanecen en niveles bajos. Todos estos cambios se han relacionado con un estado denominado “inmunosupresión inducida por infarto cerebral”. (15)

Sin embargo el mecanismo específico por el cual existe esta afección en el sistema inmune continúa aún en estudio. Se ha postulado la influencia del aumento en las catecolaminas y refrenciagluocorticoides como una causa que contribuye a la afección de la respuesta inmune. (17)

El uso de antibióticos profilácticos, en pacientes infartados en donde se sospecha de riesgo elevado de infección, es aún controversial. (25)

Sería interesante estudiar el nivel de catecolaminas y glucocorticoides, que en este caso no se realizó, como biomarcadores de inmunosupresión o como factores de riesgo para la misma.

Una de las debilidades de este estudio puede encontrarse en relación al tamaño de la muestra, sin embargo desgraciadamente muchos pacientes salieron del estudio por presencia de datos de infección a su ingreso y algunos decidieron no participar puesto que en nuestro país no se tiene tanta consciencia del beneficio que se puede aportar a la investigación participando en este tipo de estudios. Y que muchas veces el paciente implicado no presentará ningún beneficio inmediato pero si puede contribuir a la mejoría en la atención de los pacientes que en el futuro se afecten del mismo padecimiento.

Muchos otros no se pudieron incluir porque tampoco existe el conocimiento pleno, en nuestro país, de los datos clínicos de alarma neurológica, que pueden hacer sospechar de infarto y que hacen que el afectado sea llevado oportunamente a un servicio de urgencias.

XII. CONCLUSIONES

Es muy importante continuar con el estudio de este estado de “inmunosupresión asociada al infarto cerebral”, del cual hablamos, en el que un paciente con un evento vascular en sistema nervioso central, puede presentar afección de su respuesta inmune y ello aunado a factores que aumentan el riesgo de infección como la disfagia, pueden predisponerlo a padecer principalmente de neumonía e infecciones urinarias.

En este estudio se encuentra relación entre la disfagia y el aumento en el riesgo de infección (neumonía), sin embargo no se encontró relación, en esta muestra de pacientes, de otros factores como la glucemia, dislipidemia, etilismo, tabaquismo, cardiopatía y el resto de factores de riesgo cardiovascular, para el desarrollo de infección. El factor de riesgo más común en relación a infarto cerebral fue la aterosclerosis como ya se ha estudiado previamente. Sin embargo la etiología no influyó estadísticamente en el desarrollo o no de infección.

No existieron resultados significativamente estadísticos que relacionaran la edad del paciente, la extensión, así como severidad del infarto con el desarrollo de infecciones. Estos dos últimos aspectos clínicos analizados mediante el ASPECTS y NIHSS.

La infección más comúnmente encontrada fue la neumonía, seguida de la infección de vías urinarias y sólo se registró un caso de faringitis. De los 2 pacientes que fallecieron ambos presentaron neumonía.

Las infecciones son ya ampliamente conocidas como un factor que puede complicar el desenlace y pronóstico de un paciente que ya sabemos se encuentra en una situación grave que es la isquemia cerebral, principalmente si ésta es extensa o afecta áreas importantes para la funcionalidad del paciente. La presencia de infecciones aumenta el tiempo de estancia hospitalaria lo cual aumenta el riesgo de complicaciones, los costos y afecta en forma significativa emocional, económica y físicamente al paciente y a su familia.

La mortalidad en relación a la presencia de infección, en el paciente con infarto cerebral fue del 40%, y nula para los no infectados, sin embargo sabemos que la mortalidad también se ve influenciada por otros factores además de las infecciones, como el descontrol hipertensivo, metabólico, comorbilidades del paciente y complicaciones asociadas al infarto que no están en relación con las infecciones intrahospitalarias.

Es interesante analizar los resultados en cuanto a la relación de niveles bajos de células MAIT (porcentaje, pues no hay actualmente valores de referencia validados mundialmente), con el desarrollo de infecciones y el desenlace de los pacientes que incluimos en este estudio. Coincidieron niveles bajos en los 2 pacientes que fallecieron por complicaciones asociadas a la neumonía. Sin embargo también contaban con factores de mal pronóstico como la extensión y gravedad del infarto, relacionadas con el NIHSS, así como el ASPECT score, que fueron medidos en todos los pacientes que se incluyeron en este estudio.

Si bien coinciden que los niveles bajos se asociaron a infartos severos, también existió un paciente con niveles bajos de células MAIT, pero que no tuvo un desenlace fatal, y como ya se mencionó, la extensión del infarto no tuvo relación estadísticamente significativa con la presencia de infección en este estudio.

No se encontraron diferencias importantes en cuanto al género.

De los 4 pacientes infectados, sólo 1 presentó larga estancia hospitalaria, por lo cual asumimos que hay más factores de riesgo para la presencia de infecciones intrahospitalarias en el paciente infartado; entre los cuales se considera el estado inmune del paciente, en este caso específico, la cantidad de linfocitos, entre ellos los asociados a mucosa (MAIT). Cabe mencionar que el paciente con larga estancia hospitalaria sobrevivió.

La localización más frecuente del infarto cerebral, fue en el territorio de la arteria cerebral media. Siendo la circulación anterior la que más frecuentemente se afecta, como ya es ampliamente conocido.

Hacen falta más estudios inmunológicos con correlación clínica para poder tener en un futuro cercano, más herramientas que podamos ofrecer a nuestros pacientes para la detección oportuna, tratamiento y seguimiento de las infecciones o riesgo de ellas, que pueden complicar al paciente con infarto cerebral. También el avance en estos estudios puede permitirnos crear estrategias que puedan mejorar el desenlace de los pacientes con un evento vascular cerebral.

Creo que sería importante visualizar en el futuro, la creación de escalas que incluyan aspectos celulares e inmunológicos, así como clínicos y patológicos para la predicción del pronóstico inmediato y a largo plazo en el paciente afectado por infarto cerebral.

XIII. SUGERENCIAS PARA ESTUDIOS POSTERIORES

Debemos concientizar al personal de salud en general para la detección desde el ingreso del paciente a urgencias, de factores de riesgo que puedan ser modificados (control metabólico, estrategias en disfagia, uso indiscriminado de sondas urinarias) y así disminuir el riesgo de infecciones en el paciente con infarto cerebral.

Se requieren muestras más grandes en estudios en relación a infarto e inmunidad y para ello, se requiere educar a la población para que ésta acuda en forma oportuna, a un hospital, ante cualquier dato de un evento vascular cerebral. Evitar el uso indiscriminado de antibióticos pues aún su uso profiláctico sigue siendo controversial.

Se requiere el estudio de más biomarcadores que permitan tener mayores herramientas para establecer el nivel de inmunosupresión del paciente con infarto cerebral y el riesgo que tiene de presentar un proceso infeccioso, pues este influye significativamente en su evolución. Se necesita continuar con el estudio de células MAIT y otras células del sistema inmune para poder probablemente establecer rangos de referencia de las mismas, que nos puedan ayudar a determinar si el paciente con infarto cerebral que estamos valorando, puede estar bajo este estado de inmunosupresión.

XIV. BIBLIOGRAFÍA

1. Ergul A, Abdelsaid M, Fouda AY, Fagan SC. Cerebral neovascularization in diabetes: implications for stroke recovery and beyond. *J Cereb Blood Flow Metab* [Internet]. Nature Publishing Group; 2014;34(4):553–63.
2. Rasmussen PA. Stroke Management and The Impact of Mobile Stroke Treatment Units. *Cleve Clin J Med*. 2015;82(2):17–21.

3. Marsh JD, Keyrouz SG. Stroke prevention and treatment. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2010;56(9):683–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.12.072>
4. Polívka J, Rohan V, Ševčík P, Polívka J. Personalized approach to primary and secondary prevention of ischemic stroke. *EPMA J* [Internet]. 2014;5:9. Available from: <http://www.epmajournal.com/content/5/1/9>
5. Shim R, Wong C. Ischemia, Immunosuppression and Infection—Tackling the Predicaments of Post-Stroke Complications. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2016;17(1):64. Available from: <http://www.mdpi.com/1422-0067/17/1/64>
6. Chen G-C, Lu D-B, Pang Z, Liu Q-F. Vitamin C intake, circulating vitamin C and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2013;2(April):e000329. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3886767&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
7. Arauz A, Ruíz A. Enfermedad Vasculiar Cerebral. *Rev la Fac Med la UNAM*. 2012;55(3):11–21.
8. Rost NS. Clinical Neurogenetics: Stroke. *Neurol Clin*. 2013;31(4):915–28.
9. Smajlović D. Strokes in young adults: epidemiology and prevention. *Vasc Health Risk Manag* [Internet]. 2015;11:157–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4348138/>
10. Arboix A. Cardiovascular risk factors for acute stroke: Risk profiles in the different subtypes of ischemic stroke. *World J Clin Cases* [Internet]. 2015;3(5):418. Available from: <http://www.wjgnet.com/2307-8960/full/v3/i5/418.htm>
11. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014. 2160-2236 p.
12. Camargo ECS, Bacheschi L a., Massaro AR. Stroke in Latin America. *Glob Heart* [Internet]. World Heart Federation (Geneva); 2015;15:283–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gheart.2014.01.006>
13. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Demaerschalk BM, Khatri P, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(3):870–947.
14. Khatri P. Evaluation and management of acute ischemic stroke. *Continuum (Minneap Minn)*. 2014;20(2 Cerebrovascular Disease):283–95.
15. Becker K. Activation of immune responses to brain antigens after stroke. *J Neurochem*. 2012;141(4):520–9.
16. Westendorp WF, Vermeij J-D, Dippel DWJ, Dijkgraaf MGW, van der Poll T, Prins JM, et al. Update of the Preventive Antibiotics in Stroke Study (PASS): statistical analysis plan. *Trials* [Internet]. 2014;15(1):382. Available from: <http://www.trialsjournal.com/content/15/1/382>
17. Worthmann H, Tryc AB, Dirks M, Schuppner R, Brand K, Klawonn F, et al. Lipopolysaccharide binding protein, interleukin-10, interleukin-6 and C-reactive protein blood levels in acute ischemic stroke patients with post-stroke infection. *J Neuroinflammation* [Internet].

- 2015;12(1):13. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4307994&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
18. Becker J, Fomby P, Cherlin AJ. Stroke, IL- 1ra, IL1RN, Infection and Outcome. *Neurocrit Care*. 2014;21(1):181–204.
 19. Meisel A, Meisel C, Harms H, Hartmann O, Ulm L. Predicting post-stroke infections and outcome with blood-based immune and stress markers. *Cerebrovasc Dis*. 2012;33(6):580–8.
 20. Cowley SC. MAIT cells and pathogen defense. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71(24):4831–40.
 21. Chandra S, Kronenberg M. Activation and Function of iNKT and MAIT Cells [Internet]. 1st ed. *Advances in Immunology*. Elsevier Inc.; 2015. 145-201 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.ai.2015.03.003>
 22. Gapin L. Check MAIT. *J Immunol* [Internet]. 2014;192(10):4475–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24795465>
 23. Westendorp WF, Nederkoorn PJ, Vermeij J-D, Dijkgraaf MG, van de Beek D. Post-stroke infection: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol* [Internet]. BioMed Central Ltd; 2011;11(1):110. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3185266&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 24. Emily B. Wong, Thumbi Ndung’u and Victoria O. Kasprovicz. The role of mucosal-associated invariant T cells in infectious diseases. *Inmunology*. 2016
 25. Raymond Shim and Connie H. Y. Wong. Ischemia, Immunosuppression and Infection—Tackling the Predicaments of Post-Stroke Complications. *Int. J. Mol. Sci*. 2016, 17, 64
 26. Disfagia orofaríngea y broncoaspiración. Julia Barroso. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2009;44 Supl 2:22-8 - DOI: 10.1016/j.regg.2009.06.010
 27. Dr. Rogelio Miranda-Ruiz, Acad. Dr. Jorge Alberto Castañón-González. *Cir Ciruj* 2004; 72: 517-524
 28. Alexis Suárez Quesada , Ezequiel López Espinosa , Noelsis García Verdecia , Miguel Ángel Serra Valdés . Factores de riesgo de neumonía asociada al ictus: cohorte prospectiva de estudio. *Rev. Finlay* vol.5 no.4 Cienfuegos oct.-dic. 2015
 29. M. Arellano^a, R. Miralles. El paciente anciano con un ictus. *Med Integr* 2002;40:446-59

(*) Fuente bibliográfica pendiente

XV. ANEXOS

a. HOJA DE CAPTURA DE DATOS

HOSPITAL JUAREZ DE MÉXICO.

SECRETARIA DE SALUD

Número de Paciente: _____

Fecha: _____ Número de Expediente: _____

Nombre: _____ Edad: _____

Domicilio: _____ Teléfono: _____

Diagnóstico: _____

Tiempo de evolución _____

Factores de Riesgo Asociados: Diabetes mellitus tipo 2. Enfermedad autoinmune.
 Hipertensión Arterial Sistémica. Enfermedad Cardíaca (ICC, HVI). Tabaquismo.
 Hipercolesterolemia. Hipertrigliceridemia Fibrilación Auricular. Infarto previo.
 Sobrepeso u Obesidad.

Exploración física:

Tensión Arterial: _____ Glucosa: _____

NIHSS al ingreso: _____ NIHSS a las 72 hrs: _____

ASPECTS al ingreso: _____

Días de estancia hospitalaria: _____

Tratamiento: Anticoagulante. Heparina. Trombólisis. Craneotomía. Otro: _____

Tipo de Infección: Ninguna. Neumonía. Infección de Vías Urinarias. Otro: _____

Célula MAIT identificada: Si No.

b. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Estudio: “Identificación de Células MAIT y su asociación con la evolución y el riesgo de infecciones en pacientes con infarto cerebral.”

Número de registro: _____

Investigadores responsables: **Dra. Lorena Carolina Zuazua Vidal, Dra. Angélica Ruiz Franco, Dr. En C. Mario Adán Moreno Eutimio.**

Domicilio:

Número de Teléfono:

Por favor pregunte al doctor del estudio o a un miembro del equipo del estudio que le explique cualesquiera palabras o información que no entienda claramente.

El propósito de esta forma de consentimiento es proporcionarle información para que pueda decidir si quiere proporcionar una muestra(s) de sangre.

Procedimiento: Si usted está de acuerdo en participar, el personal del estudio le tomará muestra(s) de sangre venosa de su antebrazo de aproximadamente 5 ml.

Riesgos: Los riesgos asociados con la toma de sangre de su brazo incluyen dolor, moretones, mareos y, en raras ocasiones, infección. Se tomarán precauciones para evitar estas dificultades.

Beneficios: No habrá un beneficio directo para usted o su paciente como resultado de la investigación inmunológica realizada por el material obtenido de su muestra de sangre. Un posible beneficio indirecto es que su participación pudiera contribuir al conocimiento de las causas de la condición médica que usted tiene, o pudiera ayudar a desarrollar métodos de diagnóstico temprano o nuevos tratamientos.

Retiro del Consentimiento: Usted puede retirar su consentimiento y discontinuar su participación en la investigación genética descrita arriba en cualquier momento sin afectar su atención clínica.

Destrucción de las Muestras: El Investigador conservará los registros relacionando su identidad con su muestra de sangre por el periodo de tiempo requerido por la ley aplicable. Hasta que esos registros se destruyan, usted puede pedir que su muestra de sangre y el material obtenido de ésta se destruyan. En tal caso, usted debe notificar al Investigador o persona designada por éste, que usted quiere que se destruya su muestra de sangre y el material obtenido de ésta.

Confidencialidad: Su nombre y número de expediente médico, número de teléfono, domicilio (o cualquier otra información que lo identifique claramente a usted) no estarán escritos en, o asociados con, las muestras que usted done. El Investigador es la única persona que conoce su información personal (nombre, número de teléfono y domicilio).

Preguntas/Información: Si tiene preguntas con relación a la recolección de muestras o investigación genética o si experimenta una lesión causada por el procedimiento de recolección de muestras, usted debe ponerse en contacto con:

Nombre de los investigadores responsables: **Dra. Lorena Carolina Zuazua Vidal, Dra. Angélica Ruiz Franco, Dr. En C. Mario Adán Moreno Eutimio.**

Número(s) de teléfono durante el día:

Lorena Carolina Zuazua Vidal

Consentimiento: He leído la información precedente describiendo la recolección de muestra(s) y me han sido contestadas todas las preguntas con relación a la recolección de la(s) muestra(s) de sangre de mi persona para investigación genética a mi entera satisfacción.

Estoy de acuerdo en proporcionar muestra(s) de sangre para la investigación inmunológica como se describió anteriormente, y que recibiré una copia firmada de esta forma de consentimiento.

Nombre y firma del (la) paciente

Fecha

Nombre y firma del testigo

nombre y firma del testigo

Nombre y firma del responsable de la toma de muestra