



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

“DR. EDUARDO LICEAGA”

TESIS

**RELEVANCIA PRONÓSTICA DE LAS CÉLULAS GRANULOCÍTICAS DE BAJA DENSIDAD
COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN SEPSIS**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN:

MEDICINA DE URGENCIAS.

PRESENTA:

DR. ARTURO EMMANUELLE COLIN TOVAR

DIRECTOR DE TESIS: José Israel León Pedroza

Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

COMITÉ TUTORIAL : Graciela Merinos Sánchez

Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

COMITÉ TUTORIAL: Diego Armando Santillán Santos

Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

CIUDAD DE MÉXICO. AGOSTO 2019 .



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

DR. JORGE ARIEL SOSA BOLIO

**JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA DE URGENCIAS DEL HOSPITAL GENERAL DE
MÉXICO “DR EDUARDO LICEAGA”**

DRA. GRACIELA MERINOS SÁNCHEZ

**TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA DE URGENCIAS DEL HOSPITAL GENERAL DE
MÉXICO “DR EDUARDO LICEAGA”**

DR. JOSÉ ISRAEL LEÓN PEDROZA

**TUTOR PRINCIPAL DE TESIS, ADSCRITO AL SERVICIO DE URGENCIAS DEL
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR EDUARDO LICEAGA”**

DR. DIEGO ARMANDO SANTILLÁN SANTOS

**MIEMBRO DEL COMITÉ TUTORIAL COORINADOR DE INVESTIGACIÓN ADSCRITO AL
SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR EDUARDO
LICEAGA”**

Este trabajo fue realizado en el servicio de urgencias del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, bajo el asesoramiento dirección y análisis estadístico del Dr. José Israel León Pedroza. Contando con el apoyo incondicional de la Dra. Graciela Merinos Sanchez titular del curso de Medicina de Urgencias del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” así como médicos adscritos, residentes, médicos internos y personal de enfermería como administrativo del servicio Urgencias del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

AGRADECIMIENTOS.

En primer lugar, quiero agradecer a **Dios** por haberme permitido un logro más en mi vida. Un logro que al principio se veía muy distante, pero con el transcurrir del tiempo se fue aclarando el panorama hasta ser logrado.

Agradezco a mis padres **Arturo y Emma** por su apoyo incondicional en esta travesía, por siempre tener la palabra ideal que me brindaba fortaleza y temperamento. Les agradezco siempre ser mis cómplices en cada una de mis decisiones y siempre haberme inculcado siempre el bien hacía los demás.

A ti **Omar** mi hermano, por ser mi mayor motivación y el regalo máspreciado que la vida me ha dado, gracias por ser mi motor día a día, mi compañero de aventuras y mi maestro sobre como disfrutar cada día a día al máximo, el recordarme a diario que lo importante no es llegar a la cúspide sino mas bien lo importante es saber como mantenerse en la cúspide. Siempre esa frase que me alguna vez me dijiste *“Pain is temporary. It may last for a minute, or an hour or a day, or even a year. But eventually, it will subside. And something else takes its place. If I quit, however, it will last forever.”*

No puedo dejar de agradecer al **Dr. Jorge Sosa, Dr. José Antonio Mérida, Dra. Graciela Merinos, Dr. Víctor Flores, Dr. Jashua Izquierdo, Dr. Edén Luna, Dr. Sergio Lozada, Dr. Israel Solís y al Dr. Gustavo del Ángel** por cada minuto invertido en mi formación además por cada uno de sus consejos para mi formación, así como para la vida. En verdad estaré eternamente agradecido con ustedes.

Agradezco especialmente al **Dr. José Israel León Pedroza** por ser parte importante de este proyecto, por sus consejos e incondicional ayuda para llevarse acabo. Gracias por su apoyo y paciencia, por sus conocimientos y por su ayuda

Y por último sin ser menos importante agradezco a la vida por haberme puesto excelentes compañeros al **Dr. Rubén Andrade, Dr. Joaquín Lugo, Dr. Rogelio López, Dr. Israel Aceves, Dr. Benito Hernández, Dr. Jesús Palma y al Dr. Jonathan Barajas** que al final terminaron siendo más que compañeros hermanos, gracias por cada momento que pasamos en el triage, en choque y en sala, cada minuto de risas y de estrés, por su apoyo incondicional y que a pesar de tener diferencias siempre nos mantuvimos unidos, les deseo lo mejor en su vida profesional, personal y académica.

Te agradezco **Alejandra** por todo tu apoyo incondicional que me haz brindado desde que te conozco, por tu paciencia y sobretodo por tu comprensión. Sin tu compañía este camino no hubiera sido el mismo. Gracias por ser esa persona que me motiva a diario, que me da su apoyo cuando te necesito y que no me deja caer.

A todos los que estuvieron conmigo en esta travesía.... Infinitas gracias.

RELEVANCIA PRONÓSTICA DE LAS CÉLULAS GRANULOCÍTICAS DE BAJA DENSIDAD COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN SEPSIS

”

ANTECEDENTES. Sepsis es un proceso de disfunción orgánica debida a la respuesta mal adaptativa de un hospedero frente a un reto infeccioso. Esto fue el principal motivador para proponer una definición de sepsis que no requiera pasar por los criterios de SIRS: la tercera definición propone usar escalas de evaluación de daño orgánico en todos los pacientes infectados para detectar a los pacientes con sepsis. Una de las vías implicadas en esta respuesta antiinflamatoria es el receptor de muerte programada 1 (PD-1) y sus ligandos PD-L1 y PD-L2, que controlan la activación de las células T. Entre estos biomarcadores se encuentran procalcitonina (PCT) que es de amplio uso clínico, interleucina-6 (IL-6), paraoxonasa tipo 1 (PON-1), que neutraliza los lipopolisacáridos e inhibe la síntesis de algunas citocinas proinflamatorias.

OBJETIVO. Realizar la caracterización clínica, serológica, celular y molecular de una cohorte de pacientes con sepsis, para identificar los predictores de mortalidad.

DISEÑO DE ESTUDIO. Se trata de un estudio de cohorte observacional, descriptivo, transversal, prospectivo

METODOLOGÍA. Se trata de un estudio de cohorte prospectiva de pacientes mayores de 18 años que ingresan al Hospital (Urgencias Adultos) con al menos un diagnóstico principal de infección documentada o sospechada. Se excluirán a pacientes que pudieran tener alteraciones inmunológicas debido a enfermedades autoinmunes, cáncer o infecciones crónicas. Los pacientes tendrán una caracterización amplia desde el punto de vista clínico, inmunológico y molecular. Las variables de desenlace primario serán mortalidad, progresión a sepsis y choque séptico. Los pacientes incluidos serán seguidos hasta por 180 días, momento en que se volverá a realizar una caracterización clínica, de calidad de vida, inmunológica y molecular. Se calcula un tamaño de muestra global de 400 pacientes para tener un poder estadístico de 0.8, estimando una mortalidad cercana al 25% y una pérdida de seguimiento a largo plazo de 20%. El análisis estadístico será con regresión logística multivariada para el desenlace de mortalidad y regresión polinómica para la progresión a sepsis y choque séptico. Se utilizarán algoritmos de aprendizaje no supervisado (de máquina) con modelos como Naive Bayes y clasificador de máxima entropía para generar modelos de predicción. Los modelos se desarrollarán con 70% de la base (entrenamiento) y se validarán con el 30% restante (prueba). Todos los análisis

estadísticos se harán en R v. 3.5.1 o superior.

RESULTADOS. Se obtuvo que las células LDG tiene mayor relación con la IL-6 y con los IMF PD-1 Monocitos, sin embargo no tiene en nuestro estudio relevancia estadística probablemente por el tamaño de la muestra, sin embargo, una muestra mayor podría tener mayor relevancia estadística con un valor de P significativo y así poder ser utilizado como predictor de mortalidad en pacientes con sepsis o SIRS.

CONCLUSIÓN. Sepsis es una patología que involucra varios aspectos, a nivel global según los últimos consensos han definido a la sepsis como una emergencia, ya que involucra .el gasto de recursos economicos, humanitarios y médicos. En la actualidad no existe un marcador predilecto para el diagnostico de sepsis, se han estudiado múltiples marcadores como lo es el lactato, la procalcitonina, la velocidad de sedimentación globula o la proteína C reactiva. Sin embargo cada uno de estos tienen sus ventajas y también sus desventajas. Existen múltiples escalas para establecer la gravedad del paciente como lo son el qSOFA, SOFA, APACHE, SAPS II por lo que la sepsis sigue siendo un gran reto diagnostico. Los LDG pudieran predecir una asociación con la mortalidad sin embargo requerimos una mayor muestra para ver si existe esta evidencia.

PALABRAS CLAVE: Sepsis, Biomarcador, Mortalidad, SOFA, APACHE-II, Granulocitos de baja densidad.

PROGNOSTIC RELEVANCE OF LOW DENSITY GRANULOCYTIC CELLS AS A MORTALITY PREDICTOR IN SEPSIS

BACKGROUND. Sepsis is a process of organic dysfunction due to the poor adaptive response of a host to an infectious challenge. This was the main motivator to propose a definition of sepsis that does not require passing through the SIRS criteria: the third definition proposes to use scales of evaluation of organic damage in all infected patients to detect patients with sepsis. One of the pathways involved in this anti-inflammatory response is the programmed death receptor 1 (PD-1) and its PD-L1 and PD-L2 ligands, which control the activation of T cells. Among these biomarkers are procalcitonin (PCT), which is of wide clinical use, interleukin-6 (IL-6), paraoxonase type 1 (PON-1), which neutralizes lipopolysaccharides and inhibits the synthesis of some proinflammatory cytokines.

OBJECTIVE. Perform the clinical, serological, cellular and molecular characterization of a cohort of patients with sepsis, to identify the predictors of mortality.

STUDY DESIGN. This is an observational, descriptive, cross-sectional, prospective cohort study.

METHODOLOGY. This is a prospective cohort study of patients over 18 years of age admitted to the Hospital (Adult Emergencies) with at least one main diagnosis of documented or suspected infection. Patients who may have immune disorders due to autoimmune diseases, cancer or chronic infections will be excluded. Patients will have a broad clinical, immunological and molecular characterization. The primary outcome variables will be mortality, progression to sepsis and septic shock. The included patients will be followed for up to 180 days, at which time a clinical, quality of life, immunological and molecular characterization will be performed again. An overall sample size of 400 patients is calculated to have a statistical power of 0.8, estimating a mortality close to 25% and a long-term loss of follow-up of 20%. The statistical analysis will be with multivariate logistic regression for the outcome of mortality and polytomous regression for progression to sepsis and septic shock. Non-supervised (machine) learning algorithms with models such as Naive Bayes and max entropy classifier will be used to generate prediction models. The models will be developed with 70% of the base (training) and will be validated with the remaining 30% (test). All statistical analyzes will be done in R v. 3.5.1 or higher

RESULTS It was obtained that LDG cells have a greater relationship with IL-6 and with MFIs PD-1 Monocytes, however it does not have statistical relevance in our study probably due to the sample size, however, a larger sample could have greater relevance statistic with a significant P value and thus be able to be used as a predictor of mortality in patients with sepsis or SIRS.

CONCLUSION. Sepsis is a pathology that involves several aspects, globally according to the latest consultations they have defined sepsis as an emergency, since it involves the expense of economic, humanitarian and medical resources. Currently there is no favorite marker for the diagnosis of sepsis, multiple markers such as lactate, procalcitonin, sedimentation rate globula or C-reactive protein have been studied. However, each of these has its advantages and also its disadvantages. There are multiple scales to establish the severity of the patient such as qSOFA, SOFA, APACHE, SAPS II, so sepsis remains a great diagnostic challenge. LDGs could predict an association with mortality, however we require a larger sample to see if this evidence exists

KEY WORDS: Sepsis, Biomarker, Mortality, SOFA, APACHE-II, Low density granulocytes.

INDICE

	PAGINA.
GLOSARIO	10
MARCO TEORICO	11
JUSTIFICACION	18
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
HIPOTESIS	19
OBJETIVOS	20
METODOLOGIA	20
CRITERIOS DE INCLUSION	21
CRITERIOS DE EXCLUSION	21
DEFINICION DE LAS VARIABLES	24
PROCEDIMIENTO	29
ANALISIS ESTADISTICO	31
RESULTADOS	35
DISCUSION	40
CONCLUSION	41
BIBLIOGRAFIA	42

GLOSARIO

IMC	ÍNDICE DE MASA CORPORAL
FC	FRECUENCIA CARDIACA
PAS	PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA
PAD	PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA
FR	FRECUENCIA RESPIRATORIA
PAM	PRESIÓN ARTERIAL MEDIA
PD-1	MOLECULA DE MUERTE PROGRAMADA 1
PDL-1	LIGANDO DE MUERTE PROGRAMADA 1
SOFA	SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT
APACHE II	ACUTE PHYSIOLOGY AND CHRONIC HEALTH EVALUATION
SAPS II	SIMPLIFIED ACUTE PHYSIOLOGY SCORE
FiO2	FRACCIÓN INSPIRADA DE OXÍGENO
pCO2	PRESIÓN PARCIAL ARTERIAL DE DIÓXIDO DE CARBONO
pO2	PRESIÓN PARCIAL ARTERIAL DE OXÍGENO
HCO3	BICARBONATO DE SODIO
SatO2	SATURACIÓN ARTERIAL DE OXÍGENO
BT	BILIRRUBINA TOTAL
BD	BILIRRUBINA DIRECTA
BI	BILIRRUBINA INDIRECTA
LES	LUPUS ERITEMATOSO SITEMICO
AR	ARTRITIS REUMATOIDE
LDG	LOW DENSITY GRANULOCYTES
G-CSF	FACTOR ESTIMULADOR DE COLONIAS DE GRANULOCITOS

MARCO TEORICO

SEPSIS.

La sepsis es un proceso de disfunción orgánica que se debe a la respuesta maladaptativa de un hospedero frente a un proceso infeccioso que aumenta la morbimortalidad a corto, mediano y largo plazo en quienes lo padecen. La sepsis es considerada la principal causa de muerte por infección, especialmente cuando no se reconoce y se trata oportunamente, por lo que se trata de una verdadera emergencia médica. La palabra sepsis se deriva del griego que significa “putrefacción” y fue Hipócrates hacia el año 460 a.C. el primero en describir este proceso en el cuerpo humano. (1). Durante años, se ha intentado establecer una definición operacional que permita discriminar entre todos los pacientes infectados a aquellos que presentarán esta disfunción orgánica con suficiente sensibilidad y especificidad; sin embargo, las definiciones que se han propuesto hasta el momento distan de ser perfectas. Hasta hace algunos años, el criterio de clasificación de sepsis exigía iniciar el algoritmo diagnóstico a través de cumplir criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) (2)

Kaukonen y cols., evaluaron a pacientes infectados con falla orgánica (que correspondería a una definición conceptual de sepsis), encontrando que 12.1% de estos pacientes nunca cumplieron 2 o más de los criterios del SIRS (5). Esto fue el principal motivador para proponer una definición de sepsis que no requiera pasar por los criterios de SIRS: la tercera definición propone usar escalas de evaluación de daño orgánico en todos los pacientes infectados para detectar a los pacientes con sepsis (4). Tales escalas son el SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) y una variante breve conocida como qSOFA (quick-SOFA), en el año de 1993 Le Gall y Lemeshow introdujeron una nueva escala denominada SAPS-II (Simplified Acute Physiology Score) obtenida de una gran muestra de pacientes quirúrgicos y con patología no quirúrgica, cuyo objetivo es determinar la mortalidad a nivel intrahospitalario.

Se define disfunción orgánica como un incremento en el puntaje total del SOFA de 2 o más puntos como consecuencia de la infección. Esta nueva definición se pone el énfasis en la disfunción orgánica y no en la respuesta inflamatoria sistémica.

La manifestación más grave de la sepsis es el choque séptico, el cual sucede cuando las anomalías subyacentes del metabolismo circulatorio y celular son lo suficientemente profundas como para condicionar deterioro hemodinámico y aumentar sustancialmente la mortalidad. El choque séptico tradicionalmente ha sido definido como la hipotensión refractaria

a manejo con volumen, el requerimiento de medicamentos vasopresores y/o como la elevación del lactato como epifenómeno de la hipoperfusión tisular (3).

La sepsis puede ser desencadenada por diferentes patógenos: bacterianos, virales, fúngicos o parasitarios, aunque la causa más frecuente es la bacteriana. No es fácil determinar cuáles procesos infecciosos culminarán en sepsis, ya que esto depende de una multiplicidad de factores en la respuesta inmune del huésped. Durante la sepsis, se induce expresión y secreción de una variedad de citocinas pro y antiinflamatorias que son responsables de la falla orgánica y la muerte en sepsis.

La sepsis puede ser desencadenada por diferentes patógenos: bacterianos, virales, fúngicos o parasitarios, aunque la causa más frecuente es la bacteriana. No es fácil determinar cuáles procesos infecciosos culminarán en sepsis, ya que esto depende de una multiplicidad de factores en la respuesta inmune del huésped. Durante la sepsis, se induce expresión y secreción de una variedad de citocinas pro y antiinflamatorias que son responsables de la falla orgánica y la muerte en sepsis.

MORTALIDAD EN SEPSIS

La sepsis no debe ser concebida como una enfermedad o un síndrome, sino como un grupo heterogéneo de respuestas fisiopatológicas que ponen en riesgo de morbimortalidad a quienes las presentan. La mortalidad en sepsis puede clasificarse según cuándo se presente en relación con la instauración de la sepsis: mortalidad temprana (< 24 horas), mediata (después de las primeras 24 h y antes del día 28) y tardía (después del día 28 y al menos hasta varios meses después) (7). Las causas de mortalidad son distintas en estos tres grupos, por lo que se ha propuesto que el mecanismo etiopatogénico es diferente: se postula que aquellos que mueren de forma temprana lo hacen por una respuesta proinflamatoria masiva, mientras que los que mueren de forma mediata presentan una respuesta antiinflamatoria compensatoria que los conduce a la inmunosupresión. Los sobrevivientes a la sepsis de forma mediata parecen tener además un riesgo incrementado de infecciones, alteraciones en la vigilancia inmunológica y mayor incidencia de infarto agudo de miocardio, todo lo cual puede estar relacionado a una inflamación crónica de bajo grado persistente tras la resolución de la sepsis.

DIAGNÓSTICO DE SEPSIS Y CHOQUE SÉPTICO

Hasta la fecha, no existe un consenso que parezca definitivo sobre la forma de diagnosticar sepsis. Partiendo del principio de que la sepsis no es una enfermedad sino un grupo heterogéneo de procesos fisiopatológicos que conducen a la disfunción orgánica y a la muerte, parece claro que no debe tener criterios diagnósticos. Los criterios operativos para clasificar a un paciente como séptico han evolucionado sin lograr mucho éxito en su potencial de predicción de mortalidad. A continuación, se enumeran algunos de los criterios que han sido propuestos, todos ellos de forma más o menos arbitraria, y se enuncian algunas de sus limitaciones:

Sepsis-II. En general, este consenso (9) mantiene los criterios diagnósticos originalmente propuestos en 1992 (8). Se basa en la presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), cuyos criterios son totalmente clínicos.

Se considera SIRS la presencia de 2 o más de los siguientes criterios:

- leucocitosis o leucopenia
- fiebre o hipotermia,
- taquicardia
- taquipnea

Para el segundo consenso de sepsis (Sepsis-II), ésta se definiría como la presencia de SIRS más datos de infección. Sepsis grave se considera cuando hay sepsis más datos de al menos una falla orgánica y choque séptico como hipotensión refractaria al manejo con líquidos o requerimiento de aminas vasoactivas. Estos criterios tienen la desventaja de tener baja sensibilidad y especificidad. Por un lado, su sensibilidad es tan baja que se pierden 1 de cada 8 pacientes que se comportarán como sépticos (10). Por otro lado, su especificidad también depende del escenario clínico: es relativamente fácil encontrar pacientes con dos criterios de SIRS (por ejemplo, fiebre y taquicardia) a pesar de que su infección vaya a cursar de forma leve y autolimitada (cualquier cuadro de resfriado común podría causar fiebre y taquicardia sin ser sepsis). En un análisis de la cohorte MIMIC-III, se encontró que los pacientes que cumplen estos criterios fluctúan en el tiempo, lo cual hace que no sean precisos para predecir que un paciente pueda progresar a choque séptico (11).

Super-SIRS. El Northwell Health ED Sepsis Group propuso operacionalizar la definición de sepsis como la infección sospechada o documentada más dos de los siguientes: fiebre o

hipotermia, hipotensión sistólica o diastólica, taquicardia, taquipnea y estado mental alterado inexplicado. El mantener dos de estos criterios como el umbral para la clasificación permite aumentar la sensibilidad, pero mantiene la baja especificidad.

Sepsis-III. El tercer consenso de sepsis (Sepsis-III) (12) en el 2016 se propuso incrementar la sensibilidad que ofrecían los criterios de Sepsis-II a través de un criterio de tamizaje en pacientes con infección documentada o sospechada. Este criterio fue el qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment), que propone que el sujeto que debe pasar a una evaluación más exhaustiva es aquel que tiene 2 o 3 puntos del qSOFA que se integra de: hipotensión, taquipnea y disminución de la escala de coma de Glasgow. Después de este tamizaje, Sepsis-III propone que se defina sepsis como la presencia nueva de alguna falla orgánica (definida como 2 o más puntos del puntaje SOFA). La propuesta de definición de choque séptico es la conjunción de hipotensión requirente de aminas más la evidencia de elevación del lactato en sangre. Sin embargo, se ha demostrado que el qSOFA tiene una especificidad similar a los criterios de SIRS, con una menor sensibilidad. Para que qSOFA tenga la misma sensibilidad que SIRS se requiere colocar el punto de corte en 1, lo cual disminuye drásticamente su especificidad (13).

Además de estos criterios, existen escalas que al valorar la disfunción orgánica intentan predecir mortalidad, con éxito moderado. Ejemplos de estas escalas son los puntajes de APACHE-II, APACHE-III, SAPS, MODS, Bruselas, LOD. Sin embargo, toda vez que hemos dicho que en el fondo la utilidad de clasificar a un paciente como de sepsis trataría de ser una predicción de morbilidad, no existe un abordaje que a la fecha sea ideal (14).

INMUNOLOGIA DE LA SEPSIS.

La respuesta inmune del huésped y su desregulación en la sepsis depende principalmente de la expresión y secreción de una variedad de citocinas pro y antiinflamatorias, que además muestran un papel fundamental en la activación inflamatoria. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) es la citocina proinflamatoria más representativa con un papel destacado en la respuesta inflamatoria de la sepsis, esta etapa de se denomina “tormenta de citocinas” (15). La activación de mecanismos efectores de la inmunidad innata, tal como la activación del complemento, da lugar a daño tisular, por ejemplo: a nivel renal y pulmonar (16,17). Incluso se ha propuesto que los macrófagos pueden presentar una activación similar a la de la linfocitosis hemofagocítica (tipo síndrome de activación macrofágica) (18), un síndrome

que se caracteriza por la elevación de ferritina. La activación de la cascada de la coagulación de forma intravascular conduce a formación de microtrombos (17) . Las manifestaciones clínicas que pueden conducir a la muerte en esta etapa son la lesión pulmonar aguda, la coagulación intravascular diseminada y en general la falla multiorgánica. A pesar del incremento de las citocinas y de la cantidad de neutrófilos y monocitos circulantes, no incrementa la fagocitosis, sino por el contrario disminuye la maduración del fagosoma (19). La inflamación induce la producción de granulocitos de baja densidad (LDG – Low Density Granulocytes) que más adelante tendrán funciones inmunosupresoras (20).

Una segunda etapa surge de los mecanismos inmunológicos compensadores. Al activarse la respuesta inmunológica proinflamatoria, también se activan mecanismos antiinflamatorios destinados a limitar el daño por los mecanismos efectores de la inmunidad innata activados inicialmente. Estos mecanismos conducen a liberación de IL-10, que tiene funciones antiinflamatorias . Por otro lado, se postula que la cascada de citocinas puede inducir un estado de “inmunoparálisis”. Aunado a esto, en la sepsis existe una granulocitopoyesis de emergencia que conduce a un estado de linfopenia relativa. Todo lo anterior conduce a un estado de inmunosupresión que conduce a los pacientes a una mortalidad mediata, en la que predominan procesos infecciosos oportunistas.

Patera y colaboradores (16) encontraron que en sujetos con sepsis disminuye progresivamente la capacidad de los neutrófilos y monocitos, tanto de fagocitar como de producir citocinas, se incrementa la frecuencia de granulocitos de baja densidad (LDG – low density granulocytes) y demostraron que estos LDG antiinflamatorios tienen menor función.

Históricamente los neutrófilos han sido reconocidos como células efectoras con una vida media corta pertenecientes al sistema inmunitario innato. Son células no mitóticas de vida corta que van a producir gran variedad de moléculas pro inflamatorias que son importantes para el proceso inflamatorio. Se caracterizan por ser las células blancas que mas abundan en el torrente sanguíneo en el ser humano, de forma multilobulada y que sus núcleos les hacen su distinción de otras células como lo son los linfocitos.

La mielopoyesis es un procedimiento en el cual las células las células hematopoyéticas totipotentes son divididas en células hematopoyéticas pluri potentes, durante este proceso de maduración los neutrófilos van a adquirir su características de núcleos granulados conteniendo péptidos los cuales van a ser diferentes en cada etapa de maduración en la médula ósea, para posteriormente ser liberados a la médula ósea.

Los neutrófilos son un tipo de leucocitos que pueden sintetizar proteínas en intervalos regulares, en una etapa temprana en su proceso de maduración en la médula ósea y almacenarlas por grandes días como grandes gránulos citoplasmáticos. Cuando los neutrófilos son estimulados se movilizan desde la sangre a los tejidos liberando sus contenidos a vacuolas endocíticas o por fusión con la membrana plasmática al exterior de la célula.

Aproximadamente el 55% al 60% de la médula ósea se dedica a la producción de los neutrófilos, estos abundan en la sangre donde tienen una vida media corta si es que no son reclutados a sitios de inflamación por quimioquinas y citocinas específicas. Una vez reclutados migran rápidamente de la sangre a los tejidos que están desprovistos de neutrófilos. Los neutrófilos se encuentran en la médula ósea, sangre y tejidos.

Los neutrófilos tienen un rol crucial en la primera línea de defensa en la lucha contra patógenos en respuesta a estímulos quimio tácticos producidos por las células de los tejidos afectados y macrófagos residentes. En 1986 Hacbarth y Kajdacsy-Balla fueron los primeros en describir la presencia de lo que denominaron “GRANULOCITOS DE BAJA DENSIDAD FLOTANTES” (23) detectados en muestras que provenían de pacientes adultos con Lupus Eritematoso Sistémico. En el 2003 Bennet et al. Realizó un estudio en pacientes pediátricos con Lupus donde identificó una alta expresión de genes los cuales eran específicos para neutrófilos y posteriormente Nakou et al. demostraron que las matrices genéticas encontradas en pacientes con Lupus van relacionada con la actividad de la enfermedad. (24)

Las células granulocíticas de baja densidad tienen la capacidad para sintetizar interferón tipo 1 en cierto tipo de estimulación, esto incluye la estimulación por el factor de estimulación de colonias de granulocitos (G-CSF) (25). Además, las células granulocíticas de baja densidad muestran una capacidad sorprendente para formar trampas extracelulares de neutrófilos. Las trampas extra celulares de neutrófilos se caracterizan por ser fibras de cromatina asociadas a proteínas granulares que se liberan al espacio extracelular para inmovilizar y destruir a los patógenos invasores. Sin embargo, la evidencia reciente sugiere que este tipo de trampas pueden inducir daño endotelial.(26)

La activación o presencia de los neutrófilos de baja densidad o células granulocíticas de baja densidad ha sido documentada en diferentes tipos de patologías como lo son diferentes tipos de neoplasias como el cáncer de colon y recto(30 – 31), neoplasias del sistema nervioso central como el glioblastoma, en el hepatocarcinoma, en cáncer de células renales, melanoma, cáncer

pancreático de tipo ductal entre otros También se ha visto el aumento de estas células en enfermedades de tipo auto inmune como lo es en el Lupus Eritematoso Sistémico (26), Artritis Reumatoide, Diabetes Mellitus tipo 1, Colitis Ulcerosa (33), Psoriasis entre otras.

Los neutrófilos tienen la capacidad de dividirse en células de baja y alta densidad, las cuales son nombradas N1 y N2 respectivamente, los N1 Tienen una actividad potente “anti-tumor” con actividad pro inflamatoria e inmuno estimulante. Mientras que los N2 tienen una actividad de tipo inmunosupresor por lo que promueven la actividad tumoral esto es debido a la angiogénesis que se produce en estos procesos con la posterior invasión a otros órganos.

A nivel de DM1 se ha visto que los valores altos de neutrófilos de baja densidad promueven la destrucción de los islotes pancreáticos con liberación de radicales libres y posterior exacerbación de esta patología (34)

En patología como la Colitis Ulcerosa el incremento de las células granulocíticas de baja densidad va relacionado con la severidad sintomatológica (32), En la Artritis Reumatoide las células granulocíticas de baja densidad están involucradas en el reclutamiento y activación de las células linfocíticas B y T (27, 28). El aumento de las células granulocíticas de baja densidad en esta patología es de mal pronostico por la inducción osteoclástica con una inhibición en el remodelamiento óseo (29)

Finalmente, en una etapa tardía, aquellos que logran tener recuperación, persisten con cambios a largo plazo que incrementan su morbimortalidad. Quienes se recuperan de la sepsis presentan riesgo incrementado de infarto agudo de miocardio, de manifestar neoplasias cuya presencia se desconocía y de nuevos procesos infecciosos. Aunque estos eventos claramente tienen una etiología multifactorial, es posible que haya alteraciones inmunológicas persistentes, y hasta la fecha no caracterizadas, que reflejen un estado de disfunción inmune.

La importancia funcional de estos hallazgos no ha sido confirmada en humanos. Por lo tanto, es de fundamental importancia conjuntar técnicas como la citometría de flujo (24), las técnicas de tamizaje molecular de alto rendimiento y epigenética para obtener datos que puedan ser analizados con algoritmos más eficientes de aprendizaje automatizado para obtener mejores modelos que clasifiquen a los pacientes en función de su riesgo y sean más predictivos de las respuestas a tratamiento. Algunos esfuerzos se han hecho para utilizar la inteligencia artificial para analizar los datos y buscar mejores estrategias de tratamiento con resultados prometedores(25). Por lo tanto, nos proponemos crear una cohorte de sepsis con datos clínicos, inmunológicos y moleculares que sea la cohorte más profunda y mejor caracterizada hasta

ahora para generar modelos predictivos más precisos y confiables que los que existen.

JUSTIFICACIÓN

El conocer el rol de las células granulocíticas y su implicación en patologías autoinmunes y oncológicas es significativo por lo que el conocer el rol de este tipo de células en sepsis nos ayudaría a complementar el valor pronóstico así como, brindar un tratamiento más oportuno y poder disminuir la mortalidad, teniendo en cuenta que es una prueba que se puede implementar en nuestro entorno.

En mayo de 2017, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoció a la sepsis como una prioridad global (35) ya que se estima que afecta a más de 30 millones de personas al año, lo que puede representar hasta 6 millones de muertes anuales. Por tanto, se adoptó una resolución de mejorar la prevención, diagnóstico y manejo de este padecimiento(36). La primera causa de muerte en terapias intensivas (con excepción de las unidades coronarias) es la sepsis. En México, el estudio multicéntrico de Carrillo y colaboradores (37) demostró que la falta de consenso en los criterios de clasificación y el desempeño insuficiente de las escalas de predicción parece surgir del hecho de que consideran la sepsis como una entidad homogénea y no como un conjunto de distintos escenarios clínicos.

Además de brindar estrategias de detección más oportunas, la medicina traslacional permite un diálogo con las ciencias básicas para entender mejor los mecanismos en sepsis: esta mayor comprensión redundará en nuevas líneas de investigación con impacto diagnóstico, pronóstico y terapéutico para los pacientes con sepsis.

Desde este punto de vista de la medicina traslacional, el estudio de los cambios inmunológicos en la sepsis presenta gran relevancia, ya que tiene un alto potencial tanto de encontrar biomarcadores diagnósticos y pronósticos, como de proporcionar posibles blancos terapéuticos a la investigación futura. Sub clasificar a los pacientes con sepsis en función del tipo de respuesta inmunológica podría permitir abordajes más personalizados que ofrezcan mejor respuesta a los tratamientos, con mayores tasas de recuperación o mejor sobrevida.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad existe gran controversia en la definición operacional de sepsis y choque séptico. Esto dificulta distinguir efectivamente entre los pacientes en riesgo incrementado de morbilidad a corto, mediano y largo plazo. El Grupo de Trabajo Latinoamericano para la mejora de la atención del paciente con Infección en Urgencias (GT-LATINFURG) enfatiza en su documento de consenso que es necesario incrementar la investigación sobre sepsis, especialmente en nuestro medio (26). En una cohorte estadounidense de más de 15 mil pacientes se demostró que más del 45% de los pacientes con sepsis recibieron cualquier tipo de atención médica en la semana previa a la instauración de la sepsis (27). Esto pone en manifiesto que es necesario incrementar el conocimiento de la sepsis para desarrollar escalas de predicción que permitan clasificar efectivamente a los pacientes en riesgo de morbilidad para ofrecer un tratamiento más enérgico. Se ha propuesto recientemente un estado “pre-séptico”, que aún no está completamente caracterizado. Establecer biomarcadores para este estado permitirá tratar a estos pacientes de manera más temprana, oportuna y, con toda certeza, más eficiente; con un menor uso de recursos, ya que coadyuvará a disminuir la cantidad de pacientes que requieren ventilación mecánica, ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos o terapias de sustitución renal.

HIPÓTESIS

Hipótesis general: En pacientes con infección aguda que ameritan hospitalización, existe un modelo capaz de predecir los desenlaces clínicos de dichos pacientes, conformado por variables clínicas, inmunológicas y moleculares que en conjunto están asociadas con los siguientes desenlaces: evolución a sepsis, choque séptico, mortalidad, complicaciones y calidad de vida a mediano y largo plazo (28 y 180 días).

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es el realizar un corte de pacientes con criterios de sepsis o respuesta inflamatoria sistémica que permita identificar y estudiar las células granulocíticas de baja densidad como predictor de mortalidad en este tipo de pacientes.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Determinar la incidencia y la prevalencia de pacientes con criterios de sepsis o de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica que tengan potencia para evolucionar a choque séptico.
2. Conocimiento de la epidemiología y agentes que prevalecen en nuestra comunidad, así como la sensibilidad a diferentes tratamientos.
3. Evaluar la evolución del paciente dentro de las primeras 24 horas de hospitalización así como a mortalidad posterior a inicio de tratamiento con seguimiento a los 28 días y determinar la tasa de mortalidad
4. Determinar si las células granulocíticas de baja densidad tienen factor de relevancia en cuanto a la mortalidad en este tipo de pacientes estudiados.

METODOLOGIA

Se trata de una cohorte prospectiva, observacional, longitudinal, analítico. Se realizarán análisis de tipo casos y controles anidados en la cohorte, que serán estudios transversales, observacionales y analíticos.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se invitará a participar a todos los pacientes que ingresen al servicio de Urgencias con diagnóstico de infección documentada o sospechada y que cumplan el resto de los criterios de participación. Excluimos a los pacientes con claras comorbilidades inmunológicas e infecciosas crónicas, toda vez que el foco principal de nuestro estudio es la caracterización de la respuesta inmunológica producida por sepsis y su valor pronóstico. En un momento posterior se podrán hacer estudios adicionales que validen o descarten nuestros resultados en poblaciones atípicas.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Paciente mayor de 18 años
- Paciente que ingresa al servicio de Urgencias Médicas del Hospital General de México con diagnóstico establecido de sepsis o de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.
- Consentimiento de información otorgado por el paciente, familiar o representante legal con protección de datos, recolección de muestras y su análisis

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Insuficiencia hepática Child Pugh en estadio B o C
- Enfermedad renal crónica estadio 5 incluyendo pacientes con terapia sustitutiva de la función renal por hemodiálisis
- Cualquier procedimiento quirúrgico previo en los últimos 3 meses
- Diagnostico o alta sospecha de patología oncológica activa
- Infección documentada por virus de inmunodeficiencia humana (VIH)
- Embarazo
- Diagnostico previo de enfermedades autoinmunes o inflamatorias sin importar la evolución. (Anexo A)
- Paciente con historia de trasplante de órganos (excepto córnea)
- Uso de esteroides o de inmunosupresores en los últimos 2 meses (Anexo B)

- Tratamiento previo con cualquier anticuerpo monoclonal
- Diagnostico documentado de hepatitis B, hepatitis C o cirrosis hepática sin importar su evolución actual
- Patología de tipo inmunodeficiencia primaria sin importar su evolución actual (Anexo C)
- Infección documentada por *Mycobacterium Tuberculosis* sin importar su estadio
- Infección documentada por *Treponema Pallidum* sin importar su estadio

ANEXO A

**ENFERMEDADES
AUTOINMUNES O
INFLAMATORIAS**

ARTRITIS REUMATOIDE

LUPUS ERITEMATOSO
SISTEMICO

ESCLEROSIS MULTIPLE

TIROIDITIS AUTOINMUNE
(HASHIMOTO)

ESCLEROSIS SITEMICA

DERMATOMIOSITIS

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

ESPONDIOARTRITIS

PSORIASIS

SINDROME DE GUILLAIN –
BARRÉ

ANEXO B

**FARMACOS
INMUNOSUPRESORES**

AZATIOPRINA

MICOFENOLATO DE MOFETILO

METROTEXATE

RITUXIMAB

INFLIXIMAB

TOCILIZUMAB

CERTOLIZUMAB PEGOL

6 MERCAPTOPYRURONA

ANEXO C

**INMUNODEFICIENCIAS
PRIMARIAS**

INMUNODEFICIENCIA COMUN

VARIABLE

DEFICIENCIA SELECTIVA DE
SUBCLASES DE IgG

DEFICIENCIA DE IG A

SINDROME Di GEORGE

NEUTROPENIA CICLICA

TIMOMA

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Paciente que revoque el consentimiento informado y/o solicite ser eliminado del estudio.
- Paciente que fallezca antes de la toma de muestras.

DEFINICION DE VARIABLES

	TIPO DE VARIABLE*	DEFINICIÓN OPERACIONAL	FORMA DE MEDIR / OBSERVACIONES
VARIABLES DE DESENLACE PRIMARIO			
Mortalidad intrahospitalaria a 28 días (HOSP_MORT)	Catagórica nominal dicotómica (presente/ausente).	Se considera presente al día 28 cuando se documenta mortalidad por cualquier causa en los seguimientos diarios intrahospitalarios. Ausente: Si no se documentó mortalidad.	Se toma de formatos de informe de caso. En los casos de pérdida de seguimiento, se considera ausente en el último seguimiento en el que el paciente se conoce vivo, y posteriormente censurado solo para el análisis de supervivencia.
Mortalidad por cualquier causa a 180 días (ALL_MORT)	Catagórica nominal dicotómica (presente/ausente).	Se considera presente cuando se documenta mortalidad por cualquier causa en los seguimientos diarios intrahospitalarios, mensuales telefónicos o en la cita a seguimiento. Ausente: Si no se documentó mortalidad.	Se toma de formatos de informe de caso. En los casos de pérdida de seguimiento, se considera ausente en el último seguimiento en el que el paciente se conoce vivo, y posteriormente censurado solo para el análisis de supervivencia.

Evolución intrahospitalaria (HOSP_EVOL)	Categoría nominal (infección/sepsis/choque séptico/muerte)	Infección: paciente con infección que se dio de alta vivo, sin desarrollar criterios de sepsis.	Se toma de formatos de informe de caso. Todos los criterios son conforme a SEPSIS-III. Sepsis: infección con falla orgánica
		Sepsis: paciente que cumplió criterios de sepsis y se dio de alta vivo, sin presentar choque séptico. Choque séptico: paciente que cumplió criterios de choque séptico y se dio de alta vivo. Muerte: se documenta mortalidad por cualquier causa en los seguimientos diarios intrahospitalarios.	Definida por SOFA ≥ 2 . Choque séptico: hipotensión refractaria a líquidos o requerimiento de aminas vasopresoras + lactato > 2.5 mmol/L.

VARIABLES DE DESENLACE SECUNDARIO

Días de supervivencia en primeros 28 días (SURV_28)	Numérica discreta (1-28)	Días naturales contados desde el ingreso y hasta el día 28 en los cuales el paciente estuvo vivo	Se toma de formatos de informe de caso
Días libres de ventilación mecánica en primeros 28 días (NO_AMV_28)	Numérica discreta (1-28)	Días naturales contados desde el ingreso y hasta el día 28 en los cuales el paciente no requirió asistencia mecánica ventilatoria	Se toma de formatos de informe de caso

Días libres de terapia de reemplazo renal en primeros 28 días (NO_KIDREMP_28)	Numérica discreta (1-28)	Días naturales contados desde el ingreso y hasta el día 28 en los cuales el paciente no requirió terapia de reemplazo renal	Se toma de formatos de informe de caso
--	--------------------------	---	--

VARIABLES DEMOGRAFICAS Y CLINICAS (PRINCIPALES)

ID (ID)	Categoría nominal	Identificador único para cada paciente	La base de datos será de tipo anónimo. La única relación del número de identificación con datos como nombre o expediente de paciente se tendrá en resguardo, solo por el investigador principal.
Edad (AGE)	Numérica discreta (18–120)	Años cumplidos al momento de ingreso hospitalario	Se toma de formatos de informe de caso
Sexo (GENDER)	Categoría nominal (Hombre/Mujer)	Sexo registrado en el CURP del paciente al momento del ingreso. En caso de no contar con documento que determine el sexo se tomará en cuenta el determinado por el paciente	Se toma de formatos de informe de caso
Peso (WEIGHT)	Numérica discreta (10-250)	Peso en Kg	Se medirá en bascula al momento de ingreso al servicio de urgencias. En caso de no poder pesar se realizará con fórmula validada

Talla (WEIGHT)	Numérica discreta (110-220)	Talla en cm	Se medirá al ingreso al servicio de urgencias, se utilizará altímetro en caso de que el paciente pueda mantener la bipedestación o cinta métrica en caso de que el paciente requiere estar en posición decúbito forzado
Sitio de Infección (INFEC_SITE)	Categórica nominal (pulmonar / urinario / abdominal / tejidos blandos / otros)	Sitio primario del foco de infección al que se atribuye principalmente la hospitalización actual	Se toma de formatos de informe de caso
Presión arterial sistólica (SBP)	Numérica continua (0-200)	Presión sistólica medida en mmHg, la mas baja desde el ingreso hasta la inclusión del paciente (6 horas)	Se toma de formatos de informe de caso
Presión arterial diastólica (DBP)	Numérica continua (0-150)	Presión diastólica medida en mmHg, la mas baja desde el ingreso hasta la inclusión del paciente (6 horas)	Se toma de formatos de informe de caso
Frecuencia cardiaca (HR)	Numérica continua (0-200)	Frecuencia cardiaca medida en latidos minuto. La mas alta medida desde el ingreso y hasta la inclusión del paciente	Se toma de formatos de informe de caso
Frecuencia respiratoria (RESPR)	Numérica continua (0-60)	Frecuencia respiratoria medida en ventilaciones minuto. La mas alta medida desde el ingreso y hasta la inclusión del paciente	Se toma de formatos de informe de caso
Temperatura	Numérica continua	Temperatura en °C, la mas	Se toma de formatos de

(Temp)	(0-44)	alta registrada desde el ingreso hasta la inclusión del paciente	informe de caso
Puntaje APACHE-II	Numérica Discreta (0-67)	Puntaje de la escala ampliamente diseminada APACHE, la cual utiliza 14 variables de laboratorio y signos clínicos para evaluar cuan diferentes son a la normalidad	Se toma de formatos de informe de caso
Puntaje SAPS-II (SAPS-II)	Numérica Discreta (0-163)	Puntaje de la escala SAPS-II que utiliza 16 variables de laboratorio y signos clínicos para evaluar cuan diferentes son a la normalidad	Se toma de formatos de informe de caso
Puntaje SOFA (SOFA)	Numérica Discreta (0-24)	Puntaje de la escala SOFA que utiliza 6 variables de laboratorio y signos clínicos para evaluar cuan diferentes son a la normalidad	Se toma de formatos de informe de caso

VARIABLES DE LABORATORIO (PRINCIPALES)

Leucocitos (LEUC)	Numérica continua (0-67)	Recuento total de Leucocitos $\times 10^3$ /micro litro en la primera biometría hemática reportada al ingreso del paciente	Se tomará del resultado de la biometría hemática reportada por el laboratorio de este hospital
Neutrófilos (NEUT)	Numérica continua (0-100)	Recuento total de Neutrófilos $\times 10^3$ /micro litro en la primera biometría hemática reportada al ingreso del paciente	Se tomará del resultado de la biometría hemática reportada por el laboratorio de este hospital
Linfocitos	Numérica continua	Recuento total de linfocitos \times	Se tomará del resultado de

(LYMPH)	(0-100)	10 ³ /micro litro en la primera biometría hemática reportada al ingreso del paciente	la biometría hemática reportada por el laboratorio de este hospital
Monocitos (MONOC)	Númerica continua (0-100)	Recuento total de monocitos x 10 ³ /micro litro en la primera biometría hemática reportada al ingreso del paciente	Se tomará del resultado de la biometría hemática reportada por el laboratorio de este hospital
Glucosa (GLUC)	Numeración continua (0-1500)	Valor de glucosa en mg/dL en la primera química sanguínea reportada al ingreso del paciente	Se tomará del resultado de la química sanguínea reportada por el laboratorio de este hospital
Urea (UREA)	Numeración continua (0-800)	Valor de urea en mg/dL en la primera química sanguínea reportada al ingreso del paciente	Se tomará del resultado de la química sanguínea reportada por el laboratorio de este hospital
Creatinina (CREAT)	Numeración continua (0-20)	Valor de creatinina en mg/dL en la primera química sanguínea reportada al ingreso del paciente	Se tomará del resultado de la química sanguínea reportada por el laboratorio de este hospital
VARIABLES DE CARACTERIZACION INMUNOLOGICA Y MOLECULAR			
Porcentaje de granulocitos de baja densidad	Númerica porcentual (0-100)	Se determinará el porcentaje de granulocitos de baja densidad	Medición por gradiente de densidad

PROCEDIMIENTO

SELECCIÓN DE PACIENTES.

En las primeras 6 horas después del ingreso de un paciente a Urgencias será tamizado, y cuando cumpla los criterios de inclusión (ver abajo subsección Criterios de Participación) serán invitados a participar. El consentimiento informado será otorgado por el paciente o por el

familiar responsable o representante legal en caso de que el paciente no esté apto para otorgar el consentimiento. Los pormenores de la obtención del consentimiento informado se detallan más adelante, en la sección de aspectos éticos y de bioseguridad.

TOMA DE MUESTRAS.

Se tomará a cada paciente reclutado (a), además de las muestras habituales (que son biometría hemática, velocidad de sedimentación globular, química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de función hepática, perfil de lípidos, tiempos de coagulación, examen de orina, gasometría arterial y/o venosa, electrocardiograma y placa simple de tórax), cultivos según esté indicado y hemocultivo en todos los casos, así como, estudios para verificar inclusión (perfil de hepatitis viral, ELISA para VIH-1 y 2, VDRL); además de los estudios inmunológicos especiales (cuantificación de células granulocíticas de baja densidad (LDG).

MUESTRA	TUBO	CANTIDAD DE SANGRE
Biometría hemática	1 tubo morado (EDTA)	4 ml
Química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de funcionamiento hepático.	1 tubo amarillo con gel separador	5 ml
Tiempos de coagulación	1 tubo azul (citrato)	1.8 ml
Hemocultivo	1 frasco de hemocultivo	5 ml
VIH, Panel viral de hepatitis, VDRL, Complemento C3 y C4	1 tubo amarillo con gel separador	5 ml
Cuantificación de LDG	1 tubo morado (EDTA)	4 ml

TRASLADO DE MUESTRAS.

Todas las muestras serán remitidas al laboratorio de nuestro Hospital donde se solicitará el procesamiento; excepto un tubo morado y un tubo verde que serán trasladadas a la Escuela

Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional, donde se procesarán para la cuantificación de LDG. El traslado se hará conforme a la normativa vigente (ver sección Aspectos Bioéticos y de Bioseguridad, subsección Traslado de la Muestra; y Anexo C: Condiciones de traslado de la Muestra).

SEGUIMIENTO INTRAHOSPITALARIO.

Los pacientes serán seguidos diariamente durante su estancia intrahospitalaria para registrar: variables clínicas, sitio de atención clínica (área crítica –v.g., urgencias o terapia intensiva– o área hospitalaria), requerimiento de ventilación mecánica invasiva, requerimiento de sustitución de la función renal, aparición de nuevas fallas orgánicas, decisión médica de alta, decisión de limitación del tratamiento o alta voluntaria.

SEGUIMIENTO TRAS EL ALTA HOSPITALARIA.

Tras el alta hospitalaria, se contactará a cada paciente incluido vía telefónica cada mes y se dará una cita de seguimiento a los 6 meses (18 meses). Para cada llamada o para la cita de seguimiento a 180 días se permitirá una ventana de ± 10 días de la fecha en la que se cumplan el día 30, 60, 90, 120, 150 y 180 de la inclusión. Si el paciente aún se encuentra hospitalizado para alguna de las fechas programadas para seguimiento telefónico, se registrará en el formato de seguimiento diario intrahospitalario y no en el de seguimiento mensual telefónico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se trata de una cohorte prospectiva con seguimiento de cada paciente a 180 días. A continuación, enunciamos las guías generales para el análisis del estudio básico, los análisis de los sub-estudios surgen del análisis principal. Pretendemos presentar los resultados generales y los resultados de los sub-análisis y en manuscritos separados. Cualquier cambio que se requiera en el futuro será sometido como adenda.

El estudio de cohorte básico y cada sub-estudio tienen una variable de desenlace primario y al menos una variable de desenlace secundaria o exploratoria. Se considerará alguna diferencia como significativa cuando las pruebas arrojen un valor $p < 0.05$. Es decir, para nuestro estudio consideraremos una confianza del 95%. Para evaluar significancia conjunta se utilizará ajuste de Bonferroni, donde se penaliza la significancia de forma directamente proporcional con el

número de evaluaciones conjuntas (aumentando el umbral para la significancia estadística). Los resultados se presentarán como sus medidas de asociación (tales como coeficientes de regresión, razones de momios, etc.), con sus intervalos de confianza al 95%.

Todos los análisis se realizarán usando el lenguaje estadístico R versión 3.5.3 (nickname “Great Truth”) o superior (Software libre, The R Foundation for Statistical Computing; Vienna, Austria). La base de datos se mantendrá bajo estricta supervisión semanal para evitar errores prevenibles de captura. La limpieza final de la base de datos y el análisis de mortalidad global se hará al término del seguimiento del último paciente (*LPO-last patient out*).

CARACTERIZACIÓN DEMOGRÁFICA

Las variables continuas se expresarán como media y desviación estándar si la distribución es normal y como mediana y rango intercuartilar si la distribución es distinta a la normal. Las variables categóricas y dicotómicas se mostrarán como proporciones. Se evaluará la normalidad de forma visual con gráficos P-P plot, Q-Q plot e histogramas, y se valorará formalmente con prueba de Shapiro-Wilkins. La linealidad se evaluará a través de gráficos de dispersión. Las diferencias entre variables numéricas se evaluarán con prueba de Student o ANOVA de una vía, o bien con Mann-Whitney, Kruskal Wallis o Wilcoxon según corresponda. Las variables categóricas se probarán con prueba de ji cuadrada o prueba de McNemar.

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

APEGO IRRESTRICTO A CONSENSOS ÉTICOS INTERNACIONALES

El proyecto se desarrollará dando cumplimiento estricto a la Ley General de Salud y su reglamento en Materia de Investigación, a las Guías de la Conferencia Internacional de Armonización sobre Buenas Prácticas y a la NOM-012- SSA3-2012. Asimismo, se respetarán invariablemente los principios plasmados en la Declaración de Helsinki y en el Código de Nuremberg. Se garantizará en todo momento el máximo bienestar para los pacientes por encima de cualquier objetivo de la investigación, se protegerá la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información de las personas que participen en nuestra investigación. Todos los pacientes recibirán irrestrictamente, acepten o no participar en el estudio, la atención clínica habitual por parte de los médicos especialistas adscritos al servicio de Urgencias. Cualquier imprevista desviación al protocolo aprobado durante el desarrollo del proyecto, será notificado a los

Comités de Ética, Investigación y/o Bioseguridad según corresponda, de forma inmediata, si se considera relevante, o en los informes anuales si no representa ningún riesgo para ningún paciente ni para la integridad de la investigación. Es importante señalar que algunos objetivos secundarios están relacionados con la observación de eventos adversos o respuestas terapéuticas a distintas prácticas: después de los análisis interinos se informará cualquier resultado que pudiera mejorar la atención de los pacientes en Urgencias.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Cuando un paciente ingrese al Hospital y cumpla los criterios de participación, se le invitará a participar en el estudio. Es posible que algún paciente que cumpla criterios de participación no esté neurológicamente íntegro y/o psicológicamente apto para otorgar su consentimiento. Se desarrollaron dos versiones para la carta de consentimiento que pueden encontrarse en el Anexo. La versión A se firmará cuando sea el paciente quien otorga el consentimiento. La versión B, cuando sea el familiar responsable o el representante legal quien lo otorgue. La carta de consentimiento bajo información se firmará solo después de una detallada explicación detallada acerca del estudio y procedimiento, y después de resolver todas las dudas que pudieran surgir. Las explicaciones se darán en un lenguaje apropiado y entendible para cada caso, en el que se incluya exhaustivamente la información relevante, con énfasis en que en caso de no participar no habrá ninguna consecuencia negativa para el tratamiento habitual del paciente. El paciente podrá revocar su consentimiento en cualquier momento de la investigación. En caso de que el paciente no pueda otorgar su consentimiento y este sea otorgado por un familiar o representante legal, también siempre se salvaguardará el derecho del paciente o su representante legal de revocar el consentimiento en cualquier momento en el futuro.

Cualquier cambio en el texto del consentimiento informado se registrará como versión: las versiones que se someten con este protocolo son A.1 y B.1. Todo cambio será sometido al Comité de Ética para su consideración y aprobación antes de su implementación.

La presente investigación se considera de riesgo mayor al mínimo, ya que implica la toma de muestra de sangre por venopunción. Los riesgos asociados al procedimiento de punción venosa son mínimos: en algunos casos se puede presentar equimosis (un moretón en el sitio de punción: aproximadamente 1 de cada 10 punciones), mareo o hipotensión (que se le baje la presión: aproximadamente 1 de cada 40 punciones), síncope o desmayo (aproximadamente 1

de cada 100 punciones) o que se infecte el sitio de punción (muy raro, menos de 1 en cada 1000 punciones). En caso de presentar cualquiera de estas situaciones, o cualquier otra no prevista relacionada con el estudio, el paciente recibirá atención médica completa y gratuita en el propio servicio de Urgencias hasta su completa resolución. Ocasionalmente, alguna punción venosa no es exitosa al primer intento y el paciente o su familiar o representante legal tendrá completa libertad de decidir si acepta o no que se realicen otros intentos

RESULTADOS

Para este trabajo se incluyeron 8 pacientes que ingresaron entre el 25 de mayo y el 21 de julio de 2019 al servicio de Urgencias Adultos del Hospital General de México, a su ingreso se les hizo la invitación para participar en este trabajo, siendo autorizado mediante la firma de consentimiento informado, se le tomaron muestras para biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, electrolitos séricos, tiempos de coagulación, procalcitonina, cuantificación de LDG y gasometría arterial y examen general de orina. Además de radiografía de tórax y electrocardiograma. Cabe destacar que ninguno de los pacientes presentó mortalidad intrahospitalaria por lo tanto no podrá compararse el grupo de mortalidad con el de sobrevivientes.

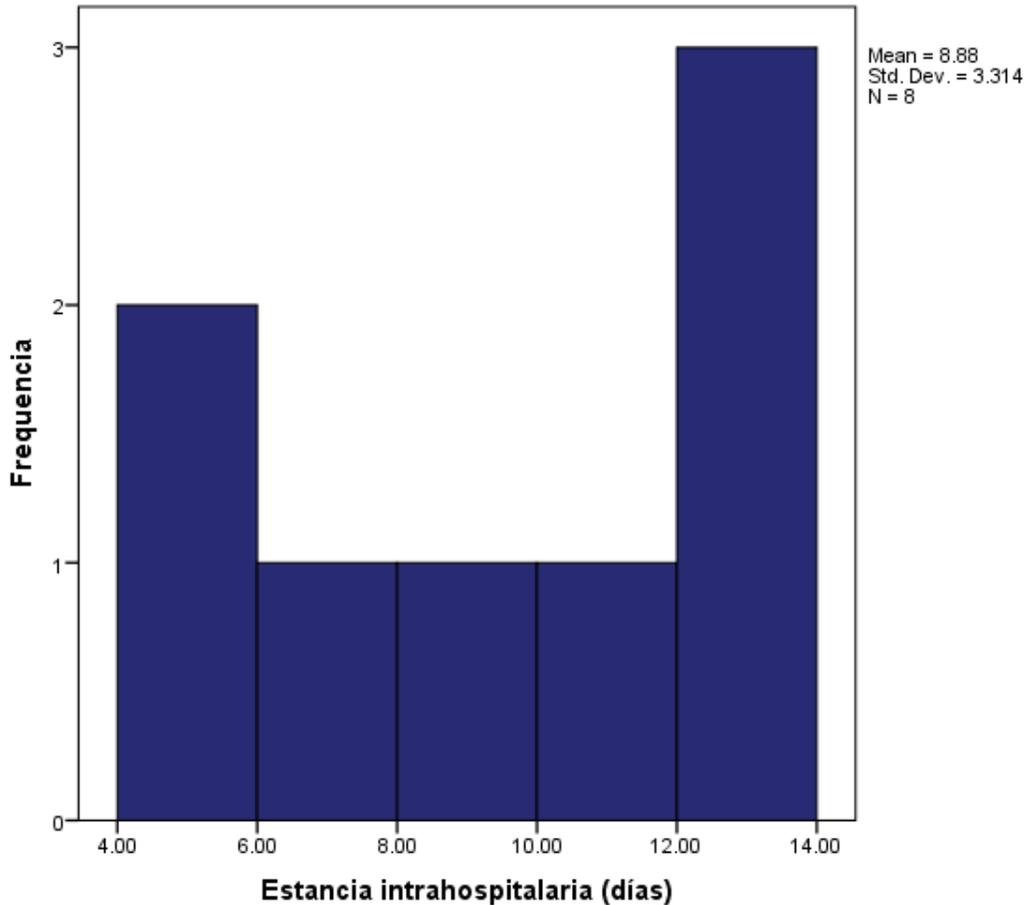
Las características demográficas de la población se resumen en la tabla 1.

	N = 8
Sexo	
Hombres, n (%)	7 (87.5)
Mujeres, n (%)	1 (12.5)
Edad, mediana (RIQ)	35 (22.5, 52.5)
Sitio de infección	
Abdominal, n (%)	4 (50)
Pulmonar, n (%)	1 (12.5)
SIRS sin foco infeccioso, n (%)	3 (27.5)
Peso – kg, mediana (RIQ)	85 (85, 88.75)
Talla – m, mediana (RIQ)	1.75 (1.675, 1.75)
IMC – kg/m ² , mediana (RIQ)	27.75 (26.6, 30.6)
Presión arterial sistólica – mmHg, media (DE)	113.75 (14.08)
Presión arterial diastólica – mmHg, media (DE)	68.75 (3.54)
Frecuencia cardiaca – min ⁻¹ , media (DE)	104.0 (17.9)
Frecuencia respiratoria – min ⁻¹ , media (DE)	22.4 (3.0)

Temperatura – °C, media (DE)	36.95 (0.86)
Saturación por pulsooximetría – %, media (DE)	93.4 (3.6)
Glucosa capilar – mg/dL, media (DE)	115.6 (47.1)
Leucocitos – células/uL, media (DE)	13.3 (2.5)
Neutrófilos – células/uL, media (DE)	10.6 (2.5)
Linfocitos – células/uL, media (DE)	1.6 (0.9)
Monocitos – células/uL, media (DE)	1 (0.4)
Eosinófilos – células/uL, media (DE)	0.1 (0.3)
Hemoglobina – g/dL, media (DE)	15.8 (2.3)
Hematócrito – %, media (DE)	42.9 (8.5)
VCM – fL, media (DE)	91.9 (3.6)
HCM – pg, media (DE)	30.9 (0.8)
CMHC – pg, media (DE)	33.6 (0.9)
Ancho de distribución eritrocitaria – %, media (DE)	13.6 (0.9)
Plaquetas – células/uL, media (DE)	287.3 (108.1)
Volumen plaquetario medio – fL, media (DE)	8.9 (1.2)
Glucosa (mg/dL) , media (DE)	123 (48.9)
Urea (mg/dL) , media (DE)	38.4 (11.2)
Creatinina (mg/dL) , media (DE)	1 (0.4)
Ácido úrico (mg/dL) , media (DE)	6.1 (1.3)
Colesterol (mg/dL) , media (DE)	152 (39.1)
Triglicéridos (mg/dL) , media (DE)	155.6 (71.8)
Colesterol-HDL (mg/dL) , media (DE)	32.4 (24.9)
Colesterol-LDL (mg/dL) , media (DE)	100 (39.6)
Bilirrubina directa (mg/dL) , media (DE)	2.1 (2.8)
Bilirrubina indirecta (mg/dL) , media (DE)	1.7 (1.5)

Proteínas totales (g/dL) , media (DE)	6.5 (0.5)
Globulinas (g/dL) , media (DE)	2.7 (0.3)
Albúmina (g/dL) , media (DE)	3.9 (0.7)
ALT (U/L) , media (DE)	151.6 (237)
AST (U/L) , media (DE)	102.9 (127.2)
FA (U/L) , media (DE)	144.5 (64)
GGT (U/L) , media (DE)	429.6 (369)
DHL (U/L) , media (DE)	241.8 (73.1)
Amilasa (U/L) , media (DE)	788.5 (714.7)
Lipasa (U/L) , media (DE)	1393.5 (1245.4)
Sodio (mEq/L) , media (DE)	135.5 (3.2)
Potasio (mEq/L) , media (DE)	4 (0.3)
Cloro (mEq/L) , media (DE)	101.9 (4.5)
Calcio (mg/dL) , media (DE)	9.1 (0.7)
Fósforo (mg/dL) , media (DE)	3.3 (0.7)
Magnesio (mg/dL) , media (DE)	2 (0.2)
Tiempo de protrombina (s) , media (DE)	12.3 (0.8)
INR, media (DE)	1 (0.1)
Tiempo de tromboplastina activada (s) , media (DE)	26.1 (2.8)
Fibrinógeno, media (DE)	331.1 (218.7)

En la gráfica número 1 podremos ver la mediana de la estancia intrahospitalaria la cual fue de 9 días (RIQ 5.25,12)



Observándose una estancia bimodal con un pico menos de 6 días y otro pico mayor a 12 días, Nuestra mediana fue tomada entre la comparación de aquellos pacientes que tuvieron una estancia menor a 9 días y mayor a 9 días.

En la siguiente tabla se puede observar el resultado de porcentaje de LDG

Variable	Global	Menos de 9 días (n = 4)	Más de 9 días (n = 4)	P
% de LDG	17.5 (6.7)	17 (7)	18 (7.5)	0.851

		Leucocitos (x10 ³ células/mcL)	Neutrófilos (x10 ³ células/mcL)	Linfocitos (x10 ³ células/mcL)	Monocitos (células/mcL)	Eosinófilos (células/mcL)	IL-6	TNF	%LinfosPD-1	%MonosPD-1	IMF PD-1 Linfos	IMF PD-1 Monos
Neutrófilos (x10 ³ células/mcL)	Coeficiente de correlación	0.922										
	valor p	0.001										
Linfocitos (x10 ³ células/mcL)	Coeficiente de correlación	0.030	-0.253									
	valor p	0.943	0.545									
Monocitos (células/mcL)	Coeficiente de correlación	0.683	0.524	0.096								
	valor p	0.062	0.183	0.820								
Eosinófilos (células/mcL)	Coeficiente de correlación	0.315	0.089	0.674	-0.134							
	valor p	0.492	0.849	0.097	0.775							
IL-6	Coeficiente de correlación	-0.048	-0.238	0.337	0.405	-0.089						
	valor p	0.910	0.570	0.414	0.320	0.849						
TNF	Coeficiente de correlación	-0.323	-0.524	0.639	-0.286	0.668	0.476					
	valor p	0.435	0.183	0.088	0.493	0.101	0.233					
%LinfosPD-1	Coeficiente de correlación	-0.323	-0.524	0.639	-0.286	0.668	0.476	1.000				
	valor p	0.435	0.183	0.088	0.493	0.101	0.233	<0.001				
%MonosPD-1	Coeficiente de correlación	-0.180	-0.405	0.602	-0.190	0.668	0.500	0.976	0.976			
	valor p	0.670	0.320	0.114	0.651	0.101	0.207	<0.001	<0.001			
IMF PD-1 Linfos	Coeficiente de correlación	-0.168	-0.310	0.458	0.095	0.223	0.690	0.452	0.452	0.357		
	valor p	0.691	0.456	0.254	0.823	0.631	0.058	0.260	0.260	0.385		
IMF PD-1 Monos	Coeficiente de correlación	-0.335	-0.571	0.711	-0.048	0.490	0.548	0.905	0.905	0.881	0.357	
	valor p	0.417	0.139	0.048	0.911	0.264	0.160	0.002	0.002	0.004	0.385	
LDG	Coeficiente de correlación	0.228	-0.024	0.687	0.357	0.401	0.738	0.690	0.690	0.762	0.381	0.762
	valor p	0.588	0.955	0.060	0.385	0.373	0.037	0.058	0.058	0.028	0.352	0.028

En la tabla anterior lo que se puede observar es que el coeficiente de relación de los LDG tiene mayor relación con la IL-6 y con los IMF PD-1 Monocitos, sin embargo no tiene en nuestro estudio relevancia estadística probablemente por el tamaño de la muestra, sin embargo, una muestra mayor podría tener mayor relevancia estadística con un valor de P significativo.

DISCUSION

Este estudio consta con una muestra de 8 pacientes los cuales estuvieron hospitalizados en la sala de urgencias del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, con una estancia intrahospitalaria promedio de 9 días posterior a su traslado al pabellón correspondiente.

De nuestros 8 pacientes el 87.5% (7 pacientes) fueron de sexo masculino y solo el 12.5% (1 paciente) fueron de sexo femenino. La mediana de la edad fue de 35 años (RIQ 22.5-55.5). De los 8 pacientes el 50% se documentó como sitio de infección a nivel abdominal principalmente relacionado con patologías del árbol biliar. En un solo paciente se documentó infección a nivel pulmonar y el 27.5% (3 pacientes) tuvieron SIRS sin evidencia de foco infeccioso.

La mediana del peso fue de 85 (RIQ 85, 88.75) y la talla fue de 1.75 (RIQ 1.65-1.75) datos obtenidos de la hoja de ingreso de enfermería, nuestra población se encuentra en sobrepeso como múltiples estudios nacionales lo testifican, y la media de las tensiones arteriales sistólicas y diastólicas es de 113 y 68 respectivamente. Los pacientes presentaron una media de 104 latidos por minuto por lo que se encontraban con taquicardia, así como, taquipnea con una media de 22 respiraciones por minuto. Ninguno de nuestros pacientes requirió manejo avanzado de la vía aérea durante su estancia en el servicio de Urgencias.

Es importante saber que los pacientes presentaron leucocitosis con una media de 13 300 con predominio de neutrófilos en la mayor parte de ellos. La media de hemoglobina fue de 15,8 y ninguno requirió transfusión de hemoderivados durante su estancia en el servicio de urgencias. La función renal en la mayor parte de los pacientes se encontró preservada con una creatinina mediana de 1 y urea de 38.4, los pacientes con afección de la vía biliar contaron con elevación de bilirrubinas y enzimas hepáticas refiriéndose ser sanos previamente, la amilasa y lipasa estuvieron elevadas en pacientes con SIRS asociado a pancreatitis (3 pacientes) con una media de 788 y lipasa de 1393. La media de los electrolitos séricos se encontraron dentro de valores normales así como el INR. En cuanto a al resultado de porcentaje de LDG el global fue de 17.5% con una p estadísticamente no significativa de 0.851 sin embargo se encontró que el coeficiente de relación de los LDG tiene mayor relación con la IL-6 y IMF PD-1, tal vez con una muestra mayor podríamos encontrar mayor relevancia estadística.

Dado que el estudio de los LDG ha sido principalmente en enfermedades de carácter autoinmune principalmente el Lupus Eritematoso Sistémico, la Artritis Reumatoide, la Diabetes Mellitus tipo 1 y la Colitis Ulcerosa así como en diferentes tipos de neoplasias como el cáncer de colón y recto, neoplasias de sistema nervioso central como el glioblastoma, el hepatocarcinoma, cáncer de células renales melanoma, cáncer pancreático se ha visto que la aparición de estas va relacionada con peor pronóstico como lo es en la DM 1, ya que su expresión promueven la destrucción de los islotes pancreáticos y la liberación de las sustancias que producen con incremento en la severidad de la patología. En la Colitis Ulcerosa a mayor recuento de LDG se asocia a mayor sintomatología, y se ha visto que en la Artritis Reumatoide las LDG están involucradas en el reclutamiento y activación de las células linfocíticas B y T, lo que conllevará a un mal pronóstico por la inducción osteoclástica con una importante inhibición en el remodelamiento óseo.

Por lo tanto con una muestra mayor podríamos encontrar una asociación entre los LDG y la mortalidad en pacientes con sepsis, teniendo un amplio panorama para estudiar el comportamiento de estas células.

CONCLUSIÓN.

Sepsis es una patología que involucra varios aspectos, a nivel global según los últimos consensos han definido a la sepsis como una emergencia, ya que involucra el gasto de recursos económicos, humanitarios y médicos. En la actualidad no existe un marcador predilecto para el diagnóstico de sepsis, se han estudiado múltiples marcadores como lo es el lactato, la procalcitonina, la velocidad de sedimentación globula o la proteína C reactiva. Sin embargo cada uno de estos tienen sus ventajas y también sus desventajas. Existen múltiples escalas para establecer la gravedad del paciente como lo son el qSOFA, SOFA, APACHE, SAPS II por lo que la sepsis sigue siendo un gran reto diagnóstico. Los LDG pudieran predecir una asociación con la mortalidad sin embargo requerimos una mayor muestra para ver si existe esta evidencia.

REFERENCIAS

1. Azkarate I, Choperena G, Salas E et al. Epidemiología y factores pronósticos de la sepsis grave / shock séptico. Seis años de evolución. *Med Intensiva* 2016; 40: 18-25.
2. Mervyn Singer, MD, FRCP; Clifford S. Deutschman, MD, MS; Christopher Warren Seymour, MD, MSc; Manu Shankar-Hari, MSc, MD, FFICM; Djillali Annane, MD, PhD; Michael Bauer, MD; Rinaldo Bellomo, MD; Gordon R. Bernard, MD; Jean-Daniel Chiche, MD, PhD; Craig M. Coopersmith, MD; Richard S. Hotchkiss, MD; Mitchell M. Levy, MD; John C. Marshall, MD; Greg S. Martin, MD, MSc; Steven M. Opal, MD; Gordon D. Rubenfeld, MD, MS; Tom van der Poll, MD, PhD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD; Derek C. Angus, MD, MPH. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* February 23, 2016 Volume 315, Number 8.
3. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med.* 2017;45(3):486-552.
4. World Health Organization (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Genova 2000.
5. Andrew Rhodes, MB BS, MD(Res) (Co-chair); Laura E. Evans, MD, MSc, FCCM (Co-chair); Waleed Alhazzani, MD, MSc, FRCPC (methodology chair); Mitchell M. Levy, MD, MCCM; Massimo Antonelli, MD; Ricard Ferrer, MD, PhD; Anand Kumar, MD, FCCM; Jonathan E. Sevransky, MD, FCCM; Charles L. Sprung, MD, JD, MCCM; Mark E. Nunnally, MD, FCCM; Bram Rochweg, MD, MSc (Epi); Gordon D. Rubenfeld, MD (conflict of interest chair); Derek C. Angus, MD, MPH, MCCM; Djillali Annane, MD; Richard J. Beale, MD, MB BS; Geoffrey J. Bellinghan, MRCP; Gordon R. Bernard, MD; Jean-Daniel Chiche, MD; Craig Coopersmith, MD, FACS, FCCM; Daniel P. De Backer, MD, PhD; Craig J. French, MB BS; Seitaro Fujishima, MD; Herwig Gerlach, MBA, MD, PhD; Jorge Luis Hidalgo, MD, MACP, MCCM; Steven M. Hollenberg, MD, FCCM; Alan E. Jones, MD; Dilip R. Karnad, MD, FACP; Ruth M. Kleinpell, PhD, RN-CS, FCCM; Younsuck Koh, MD, PhD, FCCM; Thiago Costa Lisboa, MD; Flavia R. Machado, MD, PhD; John J. Marini, MD; John C. Marshall, MD, FRCSC; John E. Mazuski, MD, PhD, FCCM; Lauralyn A. McIntyre, MD, MSc, FRCPC; Anthony S. McLean, MB ChB, MD, FRACP, FJFICM; Sangeeta Mehta, MD; Rui P. Moreno, MD, PhD; John Myburgh, MB ChB, MD, PhD, FANZCA, FCICM, FAICD; Paolo Navalesi, MD; Osamu Nishida, MD,

- PhD; Tiffany M. Osborn, MD, MPH, FCCM; Anders Perner, MD; Colleen M. Plunkett; Marco Ranieri, MD; Christa A. Schorr, MSN, RN, FCCM; Maureen A. Seckel, CCRN, CNS, MSN, FCCM; Christopher W. Seymour, MD; Lisa Shieh, MD, PhD; Khalid A. Shukri, MD; Steven Q. Simpson, MD; Mervyn Singer, MD; B. Taylor Thompson, MD; Sean R. Townsend, MD; W. Joost Wiersinga, MD, PhD; Thomas Van der Poll, MD; R. Phillip Dellinger, MD, MCCM. *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016*
6. Le Gall J, Lemeshow S, Saulnier F. A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. *JAMA*. 1993;270(24):2957–2963.
 7. Venet F, Monneret G. Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(2):121-37.
 8. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644-55.
 9. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003;31(4):1250-6.
 10. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med*. 2015;372(17):1629-38. 6.
 11. Liu R, Greenstein JL, Granite SJ, Fackler JC, Bembea MM, Sarma SV, et al. Data-driven discovery of a novel sepsis pre-shock state predicts impending septic shock in the ICU. *Sci Rep*. 2019;9(1):6145.
 12. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10. 8.
 13. Ç Maitra S, Som A, Bhattacharjee S. Accuracy of quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) score and systemic inflammatory response syndrome (SIRS) criteria for predicting mortality in hospitalized patients with suspected infection: a meta-analysis of observational studies. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(11):1123-9.
 14. Flores-Mejia LA, Cabrera-Rivera GL, Ferat-Osorio E, Mancilla-Herrera I, Torres-Rosas R, Bosco-Garate IB, et al. Function is Dissociated From Activation-Related

- Immunophenotype on Phagocytes From Patients With SIRS/Sepsis Syndrome. *Shock*. 2018.
15. Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol*. 2017;39(5):517-28.
 16. Karasu E, Nilsson B, Kohl J, Lambris JD, Huber-Lang M. Targeting Complement Pathways in Polytrauma- and Sepsis-Induced Multiple-Organ Dysfunction. *Front Immunol*. 2019;10:543.
 17. Iba T, Levy JH. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. *J Thromb Haemost*. 2018;16(2):231-41.
 18. Karakike E, Giamarellos-Bourboulis EJ. Macrophage Activation-Like Syndrome: A Distinct Entity Leading to Early Death in Sepsis. *Front Immunol*. 2019;10:55.
 19. Flores-Mejia LA, Cabrera-Rivera GL, Ferat-Osorio E, Mancilla-Herrera I, Torres-Rosas R, Bosco-Garate IB, et al. Function is Dissociated From Activation-Related Immunophenotype on Phagocytes From Patients With SIRS/Sepsis Syndrome. *Shock*. 2018.
 20. Uhel F, Azzaoui I, Gregoire M, Pangault C, Dulong J, Tadie JM, et al. Early Expansion of Circulating Granulocytic Myeloid-derived Suppressor Cells Predicts Development of Nosocomial Infections in Patients with Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(3):315-27.
 21. Patera AC, Drewry AM, Chang K, Beiter ER, Osborne D, Hotchkiss RS. Frontline Science: Defects in immune function in patients with sepsis are associated with PD-1 or PD-L1 expression and can be restored by antibodies targeting PD-1 or PD-L1. *J Leukoc Biol*. 2016;100(6):1239-54.
 22. Carmona-Rivera, C., & Kaplan, M. J. (2013). Low-density granulocytes: a distinct class of neutrophils in systemic autoimmunity. *Seminars in Immunopathology*, 35(4), 455–463.
 23. Hacbarth E, Kajdacsy-Balla A. Low density neutrophils in patients with systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and acute rheumatic fever. *Arthritis Rheum*. 1986; 29:1334– 1342. [PubMed: 2430586]
 24. Bennett L, Palucka AK, Arce E, Cantrell V, Borvak J, Banchereau J, Pascual V. Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *J Exp Med*. 2003; 197:711–723
 25. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, Weinrauch Y, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004; 303:1532–

1535. [PubMed: 15001782]
26. Shin HD, Park BL, Kim LH, Lee HS, Kim TY, Bae SC. Common DNase I polymorphism associated with autoantibody production among systemic lupus erythematosus patients. *Hum Mol Genet.* 2004; 13:2343–2350.
 27. Mercan R, Bitik B, Tufan A, Bozbulut UB, Atas N, Ozturk MA, et al. The association between neutrophil/lymphocyte ratio and disease activity in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Clin Lab Analysis* (2016) 30:597–601. doi: 10.1002/jcla.21908
 28. Fu HT, Qin BD, Hu ZD, Ma N, Yang M, Wei TT, et al. Neutrophil- and platelet-to-lymphocyte ratios are correlated with disease activity in rheumatoid arthritis. *Clin Lab.* (2015) 61:269–73. doi: 10.7754/Clin.Lab.2014.140927
 29. Koiwa M, Goto S, Takahashi K, Kamada T, Takai S, Nakamura H. Neutrophil/lymphocyte ratio in patients with rheumatoid arthritis treated with biological agents. *J Nippon Med Sch.* (2016) 83:118–24. doi: 10.1272/jnms.83.118

 30. Ho A-S, Chen C-H, Cheng C-C, Wang C-C, Lin H-C, Luo T- Y, et al. Neutrophil elastase as a diagnostic marker and therapeutic target in colorectal cancers. *Oncotarget* (2014) 5:2. doi: 10.18632/oncotarget.1631
 31. Kim JH, Lee JY, Kim HK, Lee JW, Jung SG, Jung K, et al. Prognostic significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to- lymphocyte ratio in patients with stage III and IV colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* (2017) 23:505–15. doi: 10.3748/wjg.v23.i3.505

 32. Demir AK, Demirtas A, Kaya SU, Tastan I, Butun I, Sagcan M, et al. The relationship between the neutrophil-lymphocyte ratio and disease activity in patients with ulcerative colitis. *Kaohsiung J Med Sci.* (2015)

 33. Wang Y, Xiao Y, Zhong L, Ye D, Zhang J, Tu Y, et al. Increased neutrophil elastase and proteinase 3 and augmented NETosis are closely associated with beta-cell autoimmunity in patients with type 1 diabetes. *Diabetes* (2014) 63:4239–48.

 34. Wang Y, Xiao Y, Zhong L, Ye D, Zhang J, Tu Y, et al. Increased neutrophil elastase and proteinase 3 and augmented NETosis are closely associated with beta-cell autoimmunity in patients with type 1 diabetes. *Diabetes* (2014) 63:4239–48.

 35. Monneret G, Gossez M, Aghaeepour N, Gaudilliere B, Venet F. How Clinical Flow Cytometry Rebooted Sepsis Immunology. *Cytometry A.* 2019;95(4):431-41.

36. Powell DR, Huttenlocher A. Neutrophils in the tumor microenvironment. *Trends Immunol.* (2016) 37:41–52
37. Dumitru CA, Lang S, Brandau S. Modulation of neutrophil granulocytes in the tumor microenvironment: mechanisms and consequences for tumor progression. *Semin Cancer Biol.* (2013) 23:141–8