



## UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas

Odontológicas y de la Salud

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

Dirección de Investigación

Correlación de sTREM-1, perfil de citocinas y sepsis en pacientes sometidos a cirugía abdominal que ingresan a terapia intensiva.

Modalidad de graduación: Tesis

Que para optar por el grado de doctor en ciencias médicas.

Presenta el alumno:

**JUAN PEDRO CHAVEZ PEREZ**

Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" S.S.

Tutor: Dra. Rosa María Wong Chew

Jefa de la Subdivisión de Investigación Clínica, Facultad de Medicina, UNAM

Ciudad Universitaria, Ciudad de México. Diciembre 2023



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.

## COMITÉ TUTORIAL

Dra. Rosa María Wong Chew

Jefa de la Subdivisión de Investigación Clínica

Profesor titular B de tiempo completo

Facultad de Medicina de la UNAM

Dr. José Damián Carrillo Ruiz

Investigador adscrito a la unidad de investigación

Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" S.S.

Dr. Miguel Leonardo García León

División de investigación

Laboratorio de enfermedades infecciosas

Universidad Nacional Autónoma de México

## INDICE.

Introducción.....	01
Planteamiento del problema.....	09
Pregunta de investigación.....	10
Justificación.....	11
Hipótesis.....	12
Objetivos.....	13
Metodología.....	14
Resultados.....	30
Discusión.....	40
Conclusiones.....	42
Bibliografía.....	43
Figuras y tablas.....	49
Anexos.....	69

## INTRODUCCION

La sepsis abdominal es la infección de la cavidad peritoneal por salida del contenido intestinal, biliar o por ruptura de abscesos hepáticos hacia la misma, y se presenta como una peritonitis generalizada (peritonitis secundaria) o como abscesos localizados<sup>1</sup>. Recientemente se ha propuesto una nueva definición para la “sepsis abdominal” como un incremento en la calificación de SOFA de  $\geq 2$  puntos debido a una infección intraabdominal<sup>2</sup>. En unidades de terapia intensiva médico-quirúrgicas que atienden pacientes con diversos diagnósticos, la infección abdominal tiene una incidencia semejante a la de las neumonías . Por lo anterior, puede determinar un incremento en el costo de atención y mortalidad en los pacientes con este diagnóstico, atendidos en estas unidades<sup>3</sup>. Actualmente en países latinoamericanos el costo promedio por día en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) es de 963 dólares, y la duración promedio de estancia en UTI de un paciente con abdomen hostil es de 10 días, por lo que el costo esperado es de 9632 dólares por paciente<sup>4</sup>. En nuestro servicio, la principal causa de ingreso es choque séptico teniendo entre un 25 a 30 % de frecuencia de aparición, lo que corresponde a 100 a 120 pacientes ingresados al año con este diagnóstico y de estos, de 80 a 100 pacientes al año corresponden a pacientes con infección abdominal.

Las bacterias gram positivas o negativas, aeróbicas o anaeróbicas , los hongos y otros microorganismos pueden iniciar la cascada de señalización de la sepsis. El proceso inicia con la proliferación de los

microorganismos en el sitio de la infección. Estos microorganismos pueden invadir directamente el torrente sanguíneo o pueden proliferar localmente y liberar varias sustancias hacia el torrente sanguíneo. Estas sustancias incluyen componentes estructurales de los microorganismos (p.ej. ácido teicóico en el caso de los gram positivos, endotoxinas en el caso de los gram negativos) y exotoxinas sintetizadas por ellos, las cuales son reconocidas por las células del sistema inmune (monocitos y células presentadoras de antígenos) iniciando la señalización para producir una respuesta pro y antiinflamatoria<sup>5</sup>.

El sistema inmune se divide, para su estudio, en sistema inmune innato y sistema inmune adaptativo. En su conjunto está conformado por órganos, tejidos, células, moléculas, que permiten que se lleve a cabo una serie de mecanismos complejos de defensa que confieren protección al huésped ante diversos microorganismos (mo).

La inmunidad innata es la primera línea de defensa contra los mo y lleva a cabo tres funciones esenciales para la defensa: La primera es impedir, controlar y/o eliminar la infección por microorganismos patógenos, la segunda es eliminar las células dañadas e iniciar el proceso de reparación tisular y la tercera es generar un puente con la respuesta inmune adaptativa haciéndola altamente específica contra los mo. Estas funciones son mediadas en gran medida por los receptores con reconocimiento de patrones (RRP), que son los principales sensores de la respuesta inmune innata. Entre los RRP mejor descritos y con implicaciones en infecciones por mo se encuentran los receptores tipo Toll (TLR), receptores tipo RNA helicasas inducibles por ácido retinoico (RLRs), receptores tipo Nod (NLRs) y los receptores tipo lectina (CLR) y los receptores de ADN

citoplásmico (CDRs). Su función principal es reconocer estructuras moleculares de patógenos altamente conservadas durante la evolución e indispensables para la supervivencia o patogenicidad del microorganismo, a estas estructuras se les conoce como; patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs por sus siglas en inglés) y señales endógenas de peligro derivadas del huésped; patrones moleculares asociados a daño (DAMPs por sus siglas en inglés)<sup>5</sup>. El reconocimiento de los PAMPs por los RRP conlleva a la inducción de vías de transducción de señales muy controladas que desencadenan una expresión transcripcional de citocinas, quimiocinas, incremento en la fagocitosis, autofagia, aumento de moléculas coestimuladoras que favorecen la presentación de antígenos a linfocitos T para la inducción de una inmunidad adaptativa específica<sup>6</sup>. A través del reconocimiento de estos patrones (PAMPs y DAMPs) se inician las vías de señalización y transcripción secuencial para la producción de diversos mediadores proinflamatorios: en forma temprana, de interferón gamma y diversas citocinas como el Factor de Necrosis Tumoral (TNF- $\alpha$ ) interleucinas 1,2,6,12,18<sup>7</sup> y de cinética tardía de liberación como el High Mobility Group Box-1 (HMGB-1)<sup>8</sup> y además la generación de múltiples proteínas de fase aguda y las relacionadas con la activación del sistema de coagulación<sup>9</sup>. Las vías para la producción de citocinas antiinflamatorias se activan en las primeras horas del evento séptico. La IL-10 producida por una variedad de leucocitos suprime la producción de IL-6 e interferón gamma, además estimula la producción de receptores solubles para el TNF y antagonistas de receptores de IL-1 que ayudan a neutralizarlos. A nivel subcelular la autofagia provee una vía para eliminar los DAMPs y PAMPs colocando los patógenos, organelos y proteínas dañadas en vesículas

las cuales se someten a degradación lisosomal, reduciendo la actividad inflamatoria. Una vez que los organismos patógenos han sido eliminados del hospedero, las células dañadas y los leucocitos que infiltraron el tejido deben ser eliminadas del tejido. Si las señales del medio local son favorables, estas células se someten a apoptosis y son fagocitadas (en su mayor parte por los macrófagos), un proceso llamado esferocitosis, disparado por la liberación de citocinas antiinflamatorias como las IL-10 y 4 y el Factor de crecimiento transformador  $\beta$  (TGF- $\beta$ )<sup>10,11</sup>. Esta respuesta pro y antiinflamatoria contribuye a la eliminación de agentes infecciosos y a la recuperación tisular, pero por otro lado la expresión prolongada de IL-10 y TGF- $\beta$  favorecerán fibrosis ya que el TGF- $\beta$  inhibe la proliferación de células epiteliales y promueve el crecimiento de fibroblastos<sup>12</sup> e incrementan la susceptibilidad a procesos infecciosos secundarios<sup>13</sup>. La respuesta que se presente en el paciente, dependerá del patógeno causante (carga y virulencia), del hospedero (características genéticas y comorbilidades) y la respuesta diferencial a nivel local, regional y sistémico. Finalmente, hay marcadores de superficie celular (cluster of differentiation) CD 64<sup>14</sup>, CD 66b, que han sido utilizados como marcadores para diferenciar sepsis y estados no sépticos, además de que las células que los expresan tienen funciones citotóxicas e inmunoreguladoras documentadas como las que expresan los CD16<sup>15</sup> y las células que expresan los CD 354 (expresión en la superficie celular de diversas células mieloides del TREM-1). Recientemente se reportó un estudio donde la 2-deoxi-d-eritro-pentofurasona-5-fosfato tuvo un área bajo la curva (AUC) de 0.92 para hacer la diferenciación entre SIRS y sepsis<sup>16</sup>. En el mismo estudio la Metil-3-o-acetil-d-galactopiranosida y la N-acetilputrescina fueron buenos marcadores



para diferenciar pacientes con SIRS o sepsis de controles sanos. También el receptor señuelo 3 (DcR3) que pertenece a la familia del FNT y el receptor soluble del activador de plasminógeno tipo uroquinasa (suPAR) han sido propuestos como marcadores emergentes para distinguir la etiología séptica y no séptica del SIRS<sup>17</sup>, además se ha reportado que el suPAR es un marcador confiable de mortalidad a 30 días de pacientes que se presentan al servicio de urgencias con un foco infeccioso<sup>18</sup>.

El TREM-1 (por sus siglas en inglés, Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1) es un miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas que se expresa en la superficie de neutrófilos, monocitos y macrófagos los cuales juegan un papel fundamental en la respuesta inflamatoria<sup>19</sup>. El TREM-1 es sobreexpresado en la superficie celular de los neutrófilos y monocitos en presencia de bacterias y hongos, y los niveles séricos del sTREM-1 se correlacionan positivamente con la gravedad de la sepsis<sup>20,21</sup>. La sobreexpresión del TREM-1 también ocasiona un incremento en el nivel soluble del TREM-1 (sTREM-1) en diferentes líquidos corporales<sup>22</sup>. Aunque el origen y función del sTREM-1 no son claros, su relevancia como biomarcador y blanco terapéutico es importante tanto en enfermedades no infecciosas como infecciosas. Existen dos hipótesis sobre el origen del sTREM-1: una menciona que después de la transcripción del material genético un splicing (empalme) del gen de TREM-1 puede resultar en la generación de una proteína más pequeña la cual contiene solo un dominio parecido al de las inmunoglobulinas (Ig-like-domain) que correspondería al sTREM-1. La segunda teoría menciona que después de el habitual proceso de traducción del material genético de la proteína del receptor TREM-1

se genera el receptor, el cual contiene tres dominios: un dominio extracelular (Ig-like-domain), un dominio transmembrana y un dominio o cola citoplasmática. Este receptor se somete a escisión a nivel de su dominio transmembrana por metaloproteinasas, dando como resultado la generación de la proteína sTREM-1<sup>23</sup>. En un estudio clínico los niveles plasmáticos mayores de 60 ng/mL fueron más exactos que cualquier otro hallazgo clínico o de laboratorio para diagnosticar infección<sup>24</sup>, superando a la procalcitonina y proteína C reactiva. Varios estudios han mostrado el potencial del sTREM-1 como biomarcador útil en el diagnóstico de sepsis<sup>25-31</sup>.

Se ha documentado que los pacientes con choque séptico tienen niveles séricos más altos del sTREM-1 y que están estrechamente ligados a la severidad de la infección, además se ha encontrado que los niveles en suero del sTREM-1 tienen una buena correlación positiva con la escala de falla orgánica Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) que además es útil en valorar la gravedad de la enfermedad<sup>21</sup>. Respecto al pronóstico de los pacientes con sepsis, los cambios dinámicos en el suero del sTREM-1 pueden proveer una señal de sobrevida o muerte<sup>32-34</sup>. En otro estudio, los niveles del sTREM-1 fueron útiles en el pronóstico de pacientes sépticos con cultivo positivo, encontrando niveles séricos del sTREM-1 significativamente superiores en no sobrevivientes comparados a los sobrevivientes<sup>35</sup>, pero no tuvo la misma exactitud en pacientes sépticos con cultivo negativo. Mientras que algunos estudios evalúan el sTREM-1 como un potencial biomarcador en sepsis<sup>36,37</sup>, otros estudios cuestionan si el sTREM-1 tiene algún valor clínico como biomarcador único en pacientes con respuesta inflamatoria y sepsis<sup>38</sup>. Un metaanálisis estudió la predicción de mortalidad del sTREM-1 en

pacientes con infección, encontrando un riesgo relativo de 2.54 (IC de 95 % de 1.77 – 3.65) cuando se encontraron niveles altos de sTREM-1 en el suero y de 2.98 (IC 95 % de 2.19 – 4.04) en pacientes con sepsis<sup>37</sup>. Song y colaboradores en el 2017 estudiaron la utilidad del sTREM-1 sérico en pacientes con sepsis abdominal y encontraron que la concentración sérica del sTREM-1 fue significativamente mayor que en pacientes postquirúrgicos no sépticos y en pacientes sanos, su concentración fue mayor en los que murieron que en los sobrevivientes, el área bajo la curva para diagnóstico de sepsis abdominal de sTREM-1 fue superior a la de la procalcitonina y proteína C reactiva y sus altas concentraciones correlacionaron positivamente con la calificación de gravedad de la enfermedad de APACHE II<sup>39</sup>. En otro estudio se encontró que a concentración de sTREM-1 con un valor de corte de 285 pg/ml en tejido necrótico peripancreático permitió diferenciar necrosis estéril, de necrosis infectada con un área bajo la curva de 0.97 y con sensibilidad y especificidad de 94 y 91 % respectivamente<sup>40</sup>. La concentración de sTREM-1 con un valor de corte de 1595 pg/ml en ascitis en cirróticos hizo el diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea con una área bajo la curva de 0.98 con sensibilidad y especificidad de 96 y 99% respectivamente<sup>41</sup>.

Por otra parte, sus valores han mostrado utilidad asociándolo al grado de disfunción miocárdica en pacientes con sepsis severa<sup>42</sup>, mortalidad de pacientes sépticos con cáncer<sup>43</sup> y en pacientes con sepsis neonatal<sup>44</sup>. También se ha estudiado en otros líquidos biológicos, por ejemplo: los valores urinarios del sTREM-1 son más sensibles que la cifra de leucocitos o la proteína C reactiva o procalcitonina séricas para el diagnóstico temprano de sepsis, así

como también para la valoración dinámica de la severidad de la misma y con fines de pronóstico. Puede también constituir una señal temprana de posible lesión renal aguda secundaria en pacientes con sepsis<sup>45</sup>. Su valor diagnóstico para neumonía asociada a ventilación (NAV) se demostró al asociarse con el CPIS (por sus siglas en inglés, Clinical Pulmonary Infection Score), lo que mejoró la eficacia diagnóstica de ambos<sup>46,47</sup>.

Debemos contar con un biomarcador, cuyos valores séricos nos permitan hacer diagnóstico y seguimiento de los pacientes con sepsis abdominal, y que nos permitan en forma temprana determinar cuál de los pacientes sometidos a cirugía pudieran desarrollar choque séptico. Correlacionando los niveles de este biomarcador (sTREM-1), podremos entender la relación de éste marcador con el desarrollo de la respuesta inmune durante la sepsis abdominal y la posible combinación de biomarcadores (correlación con niveles séricos de citocinas) para hacer un diagnóstico más preciso. Además, relacionar los niveles del sTREM-1 con las escalas de falla orgánica y con el estado del paciente al egreso de nuestra unidad. Los porcentajes de neutrófilos y monocitos que expresan el TREM-1 y los valores séricos del sTREM-1, no se han utilizado para evaluar el curso del padecimiento en pacientes con sepsis abdominal; y tampoco se ha descrito su relación con el perfil de citocinas, por lo que creemos que el presente trabajo aporta información novedosa al respecto.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

La sepsis abdominal es un problema de salud pública nacional.

Los costos de atención en las unidades de terapia intensiva (UTIs) son alarmantemente altos y en la terapia intensiva del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” el 20% de los pacientes que ingresan tienen el diagnóstico de sepsis abdominal y cursan con choque séptico, por lo que su estancia promedio en la UTI es de 10 días lo que corresponde a un gasto cercano a los 10,000 dolares por paciente.

Desconocemos que tipo de correlación existe entre la cifras séricas del sTREM-1 con la expresión de su marcador celular (CD 354) y con diversas citocinas (IL-2,4,5,6,10,13, INF $\gamma$  y FNT $\alpha$ ) en este grupo de pacientes.

## **Preguntas de investigación.**

¿Los niveles séricos de sTREM-1 son un buen marcador pronóstico de mortalidad en pacientes sometidos a cirugía con choque séptico secundario a sepsis abdominal ?

¿Qué correlación tienen los niveles séricos de sTREM-1 en pacientes con choque séptico secundario a sepsis abdominal, con la expresión de su marcador celular CD 354 y con diversas citocinas (IL-2,4,5,6,10,13, IFN $\gamma$  y FNT $\alpha$ )?

## **JUSTIFICACION**

Si demostramos que el valor plasmático del sTREM-1 muestra utilidad para establecer la severidad y el pronóstico de pacientes con sepsis abdominal y choque séptico, podremos establecer estrategias tempranas de intervenciones quirúrgicas y manejo antimicrobiano, lo que nos permitiría reducir costos de atención y mortalidad.

En la literatura revisada no se han correlacionado los niveles séricos del sTREM-1 con la expresión de su marcador celular y con diversas citocinas (IL-2,4,5,6,10,13, IFN $\gamma$  y FNT $\alpha$ ) este grupo de pacientes.

## **HIPOTESIS**

### **Primaria**

Si los pacientes internados en la unidad de terapia intensiva (UTI) central (310) del Hospital General de México tienen el diagnóstico de choque séptico secundario a sepsis abdominal al momento de su ingreso:

Entonces tendrán niveles séricos elevados de sTREM-1 que en el 80 % de los casos indicarán acertadamente la severidad del cuadro (el diagnóstico de choque séptico secundario a sepsis abdominal) y estos valores superaran en 20 % los valores séricos del mismo biomarcador al compararlos con los valores de los pacientes con patología abdominal quirúrgica sin choque séptico.

### **Secundarias**

Los niveles séricos de sTREM-1 correlacionarán positivamente con la mortalidad por choque séptico secundario a sepsis abdominal.

Los valores séricos del sTREM-1 (del día de ingreso) tendrán una correlación positiva con la expresión de su marcador celular CD 354 y con las citocinas proinflamatorias en pacientes con choque séptico secundario a sepsis abdominal.



## **OBJETIVOS**

### **Primarios:**

Comparar los niveles de sTREM-1 sérico en pacientes sometidos a cirugía abdominal que ingresan a la unidad de terapia intensiva por choque séptico secundario a sepsis abdominal versus los pacientes sometidos a cirugía abdominal sin choque séptico.

Correlacionar los niveles séricos de sTREM-1 en pacientes con choque séptico secundario a sepsis abdominal con la expresión de su marcador celular CD 354 y con diversas citocinas (IL-2,4,5,6,10,13, IFN $\gamma$  y FNT $\alpha$ ).

### **Secundarios:**

Correlacionar los niveles de sTREM-1 con mortalidad por choque séptico secundario a sepsis abdominal en pacientes sometidos a cirugía.

## **METODOLOGIA**

**Tipo y diseño del estudio:** Estudio de casos y controles anidado en una cohorte, abierto, prospectivo, longitudinal.

**Tipo de muestreo:** Muestreo consecutivo de casos.

**Población:** Pacientes mayores de 18 años que ingresen a la unidad de terapia intensiva central (310) del Hospital General de México con el diagnóstico de choque séptico secundario a sepsis abdominal y a la torre quirúrgica del mismo hospital con patología abdominal quirúrgica sin choque séptico.

**Periodo:** Del 01 de agosto del 2018, al 31 de diciembre del 2020

### **Criterios de inclusión:**

**Casos:** Pacientes mayores de 18 años postoperados de patología abdominal que ingresen a la unidad de terapia intensiva central del Hospital General de México y que tengan el diagnóstico de choque séptico secundario a sepsis abdominal.

**Controles:** Pacientes postoperados de patología abdominal que ingresen a la torre quirúrgica del mismo hospital durante el período de estudio sin estado de choque.

### **Criterios de exclusión:**

Pacientes con duración del internamiento menor a 24 hrs, pacientes

con algún otro foco infeccioso evidente documentado al momento del ingreso a terapia intensiva (neumonía, infección de vías urinarias, infección de tejidos blandos, neuroinfección o bacteremia que no sea de origen abdominal), pacientes con peritonitis relacionada a uso de catéter de diálisis peritoneal o relacionada a ascitis.

**Criterios de eliminación:** Pacientes con información incompleta. Aquellos a los que no se les puedan tomar las muestras de sangre. Pacientes del grupo control en los que su cirugía se complique. Pacientes en los que no se firme el consentimiento informado para participar en el estudio.

### **Tamaño de la muestra:**

Utilizamos la fórmula del cálculo de tamaño de la muestra para dos proporciones:  $N = (p_1q_1 + p_2q_2) (K) / (p_1-p_2)^2$

Sustituyendo:  $N=(0.87 \times 0.13 + 0.67 \times 0.33) (6.2) / (0.87 - 0.67)^2$

Dado que la mayoría de los pacientes con sepsis abdominal que ingresan a terapia intensiva cursan con sepsis severa o choque séptico y que un estudio reportó un área bajo la curva de 0.87 del sTREM-1 para hacer el diagnóstico de sepsis con sensibilidad de 79% y especificidad de 80%<sup>28</sup>, por eso utilizamos 0.87 como valor de p1. Como esperamos que en los pacientes con patología abdominal quirúrgica sin choque los valores séricos del sTREM-1 sean 20 % menores que en los pacientes con sepsis abdominal, tomaremos 0.67 como valor de p2, q1 y q2 son valores complementarios de los ya mencionados (p1 y p2) para completar la unidad. El valor K para una probabilidad de error  $\alpha$  de 0.05 a una cola y para un poder del estudio

de 80 % es de 6.2, por lo tanto realizando las operaciones tenemos:

$$N = (0.11 + 0.22) (6.2) / (0.20)^2$$

$$N = (0.33) (6.2) / 0.04$$

$$N = 2.04 / 0.04$$

N= Al menos se requieren 51 pacientes por grupo para la realización del estudio.

También realizamos el cálculo del tamaño de la muestra con el programa de G power para diferencia entre dos medias independientes, a una cola, con tamaño del efecto de 0.5 , con probabilidad de error  $\alpha$  de 0.05 y un poder del estudio de 80 %, lo que nos dio un tamaño de la muestra de 51 pacientes más 20 % de pérdida esperada de pacientes nos da un tamaño total de la muestra de 60 pacientes por grupo para la realización del estudio.

Con el programa G power también realizamos el cálculo del tamaño de la muestra para dos  $r$ 's independientes de Pearson a una cola, con tamaño del efecto de 0.5, con probabilidad de error  $\alpha$  de 0.05 y un poder del estudio de 80 % lo que nos dio un tamaño total de 52 pacientes más 20 % de pérdida esperada nos da un tamaño total de la muestra de 60 pacientes por grupo para la realización del estudio.

### **Procedimiento:**

Al ingreso a la UTI de los pacientes con sepsis abdominal y choque séptico, se verificó que estos no tuvieran focos infecciosos distintos al abdominal (mediante la toma de cultivos de secreción bronquial, hemo y urocultivos) para poder ser considerados como sujetos de estudio.

En el grupo control que ingresaron a la torre quirúrgica en el mismo período de estudio pero sin choque séptico también se evaluó la ausencia de algún foco infeccioso.

A ambos grupos de pacientes se les tomaron muestras sanguíneas el día del ingreso, al segundo y quinto día de internamiento si es que permanecían internados hasta ese día, para determinación de sTREM-1 y de diversas citocinas (IL-2,4,5,6,10,13, IFN $\gamma$  y FNT $\alpha$ ).

En un grupo de 20 pacientes (10 casos y 10 controles) se determinó marcador de superficie celular de TREM-1 (CD-354) mediante citometría de flujo, para correlacionar su valor con los valores séricos del sTREM-1.

En todos los pacientes se consignaron las variables demográficas.

A las 24 horas de estancia en UTI se obtuvo el puntaje de la calificación de gravedad de la enfermedad de SAPS III. Durante la estancia en UTI en forma diaria se consignaron: la calificación de falla orgánica de SOFA y Bruselas el puntaje de evaluación de intervenciones terapéuticas NEMS, la presencia y duración de apoyo diagnóstico y terapéutico, así como las fallas orgánicas. Al egreso de la UTI se determinó el tiempo de estancia en el servicio y el motivo de egreso, al egreso hospitalario se consignaron el motivo de egreso hospitalario y el tiempo de estancia hospitalaria posterior al egreso de la UTI.

## **Definición de variables:**

### **1) Variables independientes**

Sepsis abdominal .

Definición conceptual: La sepsis abdominal es la infección de la cavidad peritoneal por salida del contenido intestinal, biliar o por ruptura de abscesos hepáticos hacia la misma.

Definición operacional: La sepsis abdominal es la infección de la cavidad peritoneal por salida del contenido intestinal, biliar o por ruptura de abscesos hepáticos hacia la misma.

Escala de medición: Presencia o ausencia.

Categoría: Cualitativa dicotómica

Cirugía abdominal no séptica.

Definición conceptual: Cirugía abdominal programada en la que en ningún momento hay contenido microbiano en la cavidad peritoneal.

Definición operacional: Cirugía abdominal programada en la que en ningún momento hay contenido microbiano en la cavidad peritoneal.

Escala de medición: Presente o ausente.

Categoría: Cualitativa dicotómica

## **2) Variables dependientes**

Niveles séricos de sTREM-1

Definición conceptual: Fracción soluble de TREM-1 medido en suero.

Definición operacional: Fracción soluble del TREM-1 medido en suero.

Escala de medición: pg/ml

Categoría: Cuantitativa continua.

Mortalidad. Porcentaje comparativo en cada grupo.

Definición conceptual: Porcentaje de pacientes egresados muertos en cada grupo de estudio al término del mismo.

Definición operacional: : Porcentaje de pacientes egresados muertos en cada grupo de estudio al termino del mismo.

Escala de medición: Valor expresado en porcentaje.

Categoría: Cuantitativa continúa.

#### Razón de mortalidad estandarizada

Definición conceptual: Es el resultado de la división entre la mortalidad observada y la esperada en el grupo de pacientes con sepsis abdominal y choque séptico (esta última obtenida mediante la escala de gravedad de la enfermedad de SAPS-III).

Definición operacional: Es el resultado de la división entre la mortalidad observada y la esperada en cada grupo (esta última obtenida mediante la escala de gravedad de la enfermedad de SAPS-III).

Escala de medición: Numérica..

Categoría: Cuantitativa continúa

Morbilidad. Puntuación que indique aparición de nuevas fallas orgánicas en la escala de SOFA o Bruselas<sup>48-49</sup>.

Definición conceptual: Incremento en la calificación de la escala de falla orgánica de SOFA o Bruselas durante el internamiento del paciente.

Definición operacional: Incremento en la calificación de la escala de falla orgánica de SOFA o Bruselas durante el internamiento del paciente.

Escala de medición: Calificación de escala de SOFA o Bruselas.

Categoría: Cuantitativa discreta.

Consumo de recursos. Puntuación total de Nine Equivalents of Nursing Manpower Score (NEMS)<sup>50</sup> obtenida durante la estancia en la UTI.

Definición conceptual: Puntuación de la escala NEMS de intervenciones terapéuticas.

Definición operacional: Puntuación de la escala NEMS de intervenciones terapéutica, la cual utilizaremos como indicador subrogado de consumo de recursos.

Escala de medición: Puntuación total de la escala de NEMS.

Categoría: Cuantitativa discreta.

### **3) Variables demográficas**

Género.

Definición conceptual: Característica fenotípica del paciente.

Definición operacional: Característica fenotípica del paciente.

Escala de medición: Nominal.

Categoría: Dicotómica

Edad. .

Definición conceptual: Años cumplidos al momento de ingreso a UTI

Definición operacional: Años cumplidos al momento de ingreso a UTI

Escala de medición: Numérica

Categoría: Cuantitativa discreta.

Procedencia. (urgencias, quirófano, recuperación o piso de hospitalización).



Definición conceptual: Lugar de hospitalización previo a su ingreso a la UTI.

Definición operacional: Lugar de hospitalización previo a su ingreso a la UTI.

Escala de medición: Nominal

Categoría: Politómica

Expediente. Número de expediente hospitalario.

Definición conceptual: Identificación asignada por el hospital.

Definición operacional: : Identificación asignada por el hospital.

Escala de medición: Numérica

Categoría: Cuantitativa discreta.

#### 4) Variables Clínicas.

Motivos de egreso. Motivos de alta. (mejoría, defunción,).

Definición conceptual: Estado del paciente a su egreso de la UTI.

Definición operacional: Estado del paciente a su egreso de la UTI.

Escala de medición: Nominal

Categoría: Dicotómica

Diagnóstico de ingreso.

Definición conceptual: Diagnóstico clínico principal de ingreso a la UTI.

Definición operacional: : Diagnóstico clínico principal de ingreso a la UTI.

Escala de medición: Nominal

Categoría: Cualitativa politómica.

Categoría diagnóstica.

Definición conceptual: Códigos de diagnóstico de acuerdo a la escala de gravedad de la enfermedad de SAPS III <sup>51</sup>

Definición operacional: Códigos de diagnóstico de acuerdo a la escala de gravedad de la enfermedad de SAPS III

Escala de medición: Nominal

Categoría: Politómica

Escala de gravedad de la enfermedad SAPS III<sup>51</sup> .

Definición conceptual: . Escala de gravedad de la enfermedad que utiliza un modelo matemático para predicción de mortalidad en enfermos hospitalizados en la UTI, que emplea variables clínicas y paraclínicas más alteradas durante las primeras 24 horas de estancia en la UTI.

Definición operacional: Escala de gravedad de la enfermedad que utiliza un modelo matemático para predicción de mortalidad en enfermos hospitalizados en la UTI, que emplea variables clínicas y paraclínicas más alteradas durante las primeras 24 horas de estancia en la UTI.

Escala de medición: Numérica.

Categoría: Variable cuantitativa discreta.

Calificación Bruselas<sup>48-49</sup> .

Definición conceptual: Escala de falla orgánica que se realiza en forma diaria y asigna un puntaje de 0 a 4 para cada uno de los seis sistemas orgánicos principales, a saber, cardiovascular, respiratorio,

renal, hepático, hematológico y neurológico.

Definición operacional: Escala de falla orgánica que se realiza en forma diaria y asigna un puntaje de 0 a 4 para cada uno de los seis sistemas orgánicos principales, a saber, cardiovascular, respiratorio, renal, hepático, hematológico y neurológico.

Escala de medición: Numérica

Categoría: . Variable cuantitativa discreta.

Calificación SOFA<sup>48</sup>.

Definición conceptual: Escala de falla orgánica que se realiza en forma diaria y asigna un puntaje de 0 a 4 para cada uno de los seis sistemas orgánicos principales, a saber, cardiovascular, respiratorio, renal, hepático, hematológico y neurológico.

Definición operacional: Escala de falla orgánica que se realiza en forma diaria y asigna un puntaje de 0 a 4 para cada uno de los seis sistemas orgánicos principales, a saber, cardiovascular, respiratorio, renal, hepático, hematológico y neurológico.

Escala de medición: Numérica

Categoría: Variable cuantitativa discreta.

Calificación NEMS<sup>50</sup>.

Definición conceptual: Escala que asigna puntaje a cada una de nueve intervenciones terapéuticas potenciales en la UTI.

Definición operacional: Escala que asigna puntaje a cada una de nueve intervenciones terapéuticas potenciales en la UTI.

Escala de medición: Numérica

Categoría: Variable cuantitativa discreta

Uso de vasoactivos.

Definición conceptual: Empleo de vasopresores, vasodilatadores y/o inotrópicos durante su internamiento en UTI.

Definición operacional: Empleo de vasopresores, vasodilatadores y/o inotrópicos durante su internamiento en UTI.

Escala de medición: Uso del recurso o no..

Categoría: Variable dicotómica

VMI: Empleo de ventilación mecánica invasiva.

Definición conceptual: : Empleo de ventilación mecánica invasiva durante su internamiento en UTI.

Definición operacional: Empleo de ventilación mecánica invasiva durante su internamiento en UTI.

Escala de medición: Uso del recurso o no.

Categoría: Variable dicotómica

Hemodiálisis.

Definición conceptual: Empleo de hemodiálisis durante su internamiento en la UTI.

Definición operacional: : Empleo de hemodiálisis durante su internamiento en la UTI.

Escala de medición: Uso del recurso o no.

Categoría: . Variable dicotómica.

Perfil de Citocinas. Niveles séricos de diversas citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias. citocinas (IL-2,4,5,6,10,13, IFN $\gamma$  y FNT $\alpha$ ).

Definición conceptual: . Niveles séricos de diversas citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias. citocinas (IL-2,4,5,6,10,13, IFN $\gamma$  y FNT $\alpha$ ).

Definición operacional: Niveles séricos de diversas citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias.

Escala de medición: pg/ml

Categoría: Cuantitativa continúa.

**Tabla. Principales variables incluidas en el estudio.**

<b>Variable</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Categoría</b>
<b>Sepsis abdominal</b>	<b>Presencia o ausencia</b>	<b>Cualitativa dicotómica</b>
<b>Cirugía abdominal no séptica.</b>	<b>Presencia o ausencia</b>	<b>Cualitativa dicotómica</b>
<b>Edad</b>	<b>Numérica</b>	<b>Cuantitativa discreta</b>
<b>Género</b>	<b>Hombre o Mujer</b>	<b>Cualitativa dicotómica</b>
<b>Procedencia</b>	<b>Urgencias, Quirófano, Piso de Hospitalización</b>	<b>Cualitativa politómica</b>
<b>Niveles séricos de sTREM-1</b>	<b>pg/ml</b>	<b>Cuantitativa continúa</b>
<b>Perfil de citocinas</b>	<b>ng/ml</b>	<b>Cuantitativa continúa</b>
<b>Estado al egreso</b>	<b>Vivo o Muerto</b>	<b>Cualitativa dicotómica</b>
<b>Mortalidad en UTI</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Cuantitativa continúa</b>
<b>Consumo de recursos</b>	<b>Puntaje total de NEMS</b>	<b>Cuantitativa discreta</b>
<b>Calificación SOFA</b>	<b>Numérica</b>	<b>Cuantitativa discreta</b>
<b>Calificación bruselas</b>	<b>Numérica</b>	<b>Cuantitativa discreta</b>
<b>Calificación SAPS III</b>	<b>Numérica</b>	<b>Cuantitativa discreta</b>

### **Relevancia y expectativas:**

En caso de confirmar nuestra hipótesis de que los valores séricos de sTREM-1 tienen una buena eficacia (mayor a 80 %) para detectar casos graves (con choque séptico) en el grupo de pacientes con diagnóstico sepsis abdominal internados en la unidad de terapia intensiva (310) de nuestro hospital y que estos niveles correlacionan bien con la mortalidad que observemos en el mismo grupo de estudio, entonces procuraremos incluir dicha prueba como parte de los estudios rutinarios utilizados para diagnóstico, seguimiento y pronóstico de los pacientes con sepsis abdominal. Posteriormente intentar un estudio interinstitucional sobre el tema.

Asimismo, los resultados del proyecto se presentarán en los congresos de medicina interna y medicina crítica y se publicarán en alguna revista científica indizada.

### **Cronograma de actividades:**

Diseño del proyecto: 01-Oct-16, al 15- Sept-17

Reclutamiento de pacientes, toma de muestras, captura de la información: 01-Ene-18 al 31-Dic-20

Análisis: 01 de Enero del 2021 al 30 de Junio 2021

Escribir tesis: 01 julio al 31 diciembre del 2021.

Presentación tesis: Agosto 2023

## **Análisis estadístico:**

### **Estadística descriptiva.**

Medidas de tendencia central y de dispersión, proporciones y razones.

### **Estadística inferencial.**

(t de student para muestras independientes y ANOVA al crear un tercer grupo de estudio, para comparar entre grupos sTREM-1, y porcentaje de expresión celular del TREM-1 ), ( $\chi^2$  para mortalidad), coeficiente de correlación de Spearman para relacionar niveles séricos de sTREM-1, con expresión celular de TREM-1, con los niveles séricos de diversas citocinas y calificaciones de las escalas de falla orgánica, curva de Kaplan Meier (para analizar si la modificación en el tiempo de los niveles séricos del sTREM-1 se asocian a mortalidad o sobrevida) y regresión logística múltiple (para analizar si la variable sTREM-1 es un buen predictor de presencia o no de choque séptico en pacientes con cirugía abdominal). Utilizamos el programa estadístico SPSS versión 23.

### **Aspectos éticos y de bioseguridad:**

Se sometió el protocolo a los comités de Ética e Investigación del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” con clave de registro y aprobación DI/18/202/03/003 y de la Facultad de Medicina de la UNAM con clave de registro y aprobación FM/DI/SR/037/2018.

Se firmó una carta de consentimiento informado por los pacientes con sepsis abdominal y choque séptico sometidos a cirugía abdominal y por los pacientes sin choque séptico; cuando fue necesario se solicitó

la firma del consentimiento informado a los familiares de los pacientes con choque séptico que ingresen a la terapia intensiva por sepsis abdominal y que no estén concientes.

Se condujo el protocolo de acuerdo a la Ley General de Salud y a las normas oficiales vigentes.

### **Recursos utilizados:**

Recursos humanos. El investigador responsable (Dr. Chávez) y los investigadores asociados (Dra. Wong), (Dr. García) (Dr. Carrillo) y (Dres. Zaldivar y Pulido), fuimos los encargados del diseño del proyecto y de la base de datos, el análisis estadístico, la redacción del artículo y su envío a publicación. De los investigadores el Dr. Chávez fue el responsable de coordinar la captura (en papel y electrónica) de la información de los pacientes incluidos en el estudio.

Recursos materiales. Formatos de captura de la información. Computadora personal. Programa Microsoft Office Word Windows 7. Programa de cómputo SPSS v. 23 (SPSS, Chicago, IL).

Recursos económicos. Este trabajo fue financiado con recursos federales de la División de Investigación del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” y con recursos federales de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Con esos recursos se compraron los reactivos Quantikine Human sTREM-1 Immunoassay ELISA Kit, R&D Systems, Minneapolis, MN, USA product No. DTRM10B. Citocinas proinflamatorias (Interferón gama, TNF alfa, IL-2,5,6,) citocinas antiinflamatorias (IL-4,10,13) LEGENDplex™ bead-based immunoassays Th1/Th2 kit (CIPQUIM, No 740013). En un grupo de 20 pacientes (10 casos y 10 controles) se compraron los recursos necesarios para separar células nucleadas



(HETASEP/Stemcell No 07906), y determinar marcadores celulares CD354-PE (No 314906), CD16-PECy5 (No 302010), CD64-PECy7 (No 305022), CD 66b-FITC (No 305104) (Biolegend/CIPQUIM) relacionados a sepsis, para correlacionarlos con los valores séricos del sTREM-1.

Las muestras fueron procesadas en el Laboratorio de Investigación en Enfermedades infecciosas de la Facultad de Medicina de la UNAM a cargo de la Dra. Wong.

## RESULTADOS

Durante el período de estudio se registraron 146 ingresos. A la unidad de terapia intensiva (71), al piso de cirugía general (75) que potencialmente podían ser reclutables para nuestro trabajo; de los cuales 26 no fueron elegibles para el estudio; 19 del área de terapia intensiva, (4 con criterios de exclusión) por presentar otro foco infeccioso al momento de ingreso a terapia intensiva, 2 con empiema y 2 con infección de vías urinarias, (10 con criterio de eliminación por no firmar el consentimiento informado para participar en el estudio) y (5 por no querer participar en el estudio). Por lo que el grupo de pacientes de terapia intensiva con sepsis abdominal CON choque séptico finalmente estuvo integrado por 52 pacientes.

Del piso de cirugía general 7 pacientes no se incluyeron en el estudio (6 por no querer participar en el estudio porque ya les habían hecho múltiples punciones venosas) y 1 con criterio de eliminación porque su cirugía se complicó con sangrado masivo (se consideró sangrado masivo cuando se cuantificó en más de 500 mililitros durante el evento quirúrgico). Por lo tanto, este grupo de cirugía abdominal SIN choque séptico quedó integrado por 68 pacientes

En total fueron incluidos en el estudio 120 pacientes. Figura 1

En los pacientes quirúrgicos sin choque séptico las afecciones más frecuentes fueron de la vía biliar y del intestino grueso, mientras que en los pacientes de terapia intensiva fueron de intestino delgado y grueso. Figura 2.

En los pacientes quirúrgicos sin choque séptico las cirugías más comunes fueron colecistectomía y apendicectomía laparoscópicas,

mientras que en el grupo quirúrgico con choque séptico fueron resecciones intestinales y cierres primarios de perforaciones intestinales. Figura 3.

De las complicaciones, en el grupo quirúrgico sin choque séptico solo en 1 caso se presentó un sangrado masivo (mayor a 500 mililitros durante la cirugía) por lo que se eliminó ese paciente del estudio. Del grupo quirúrgico con choque séptico en 5 se presentó sangrado masivo transquirúrgico y en 1 paro cardio respiratorio transquirúrgico. El resto de pacientes del estudio no tuvieron ninguna complicación. Figura 4.

En cuanto a las variables demográficas, de constitución corporal, comorbilidades y de exámenes de laboratorio básicos al ingreso entre los grupos quirúrgicos abdominales sin y con choque séptico se observaron diferencias estadísticamente significativas en edad, leucocitos y hemoglobina del día de ingreso. Un mayor porcentaje de pacientes fueron del sexo femenino en el grupo quirúrgico sin choque séptico y un mayor porcentaje en el grupo quirúrgico con choque séptico tuvieron comorbilidades. Tabla 1

De la principal variable del estudio (sTREM-1 del día del ingreso, del día 2 y 5 de internamiento) encontramos una distribución no normal de los datos (con sesgo a la derecha), por lo que hicimos una transformación logarítmica de los datos para lograr una distribución normal de los mismos y poder aplicar el análisis estadístico previsto. Figuras 5 a 10.

Una vez hecha la transformación logarítmica de la variable sTREM-1 pudimos comparar su valor entre los pacientes quirúrgicos abdominales sin y con choque séptico encontrando un valor mayor tanto el día de ingreso como al día 2 de internamiento en los pacientes con choque séptico, diferencia que alcanzó significancia estadística con un tamaño del efecto moderado. Tabla 2. No se comparó el valor con transformación logarítmica de sTREM-1 del 5 día de internamiento debido a que los pacientes del grupo quirúrgico abdominal sin choque séptico, fueron dados de alta antes del día 5 de internamiento. Por otra parte, no hubo diferencia estadísticamente significativa en la expresión de CD354 (TREM-1) en la membrana de los monocitos en ambos grupos el día del ingreso; sin embargo, un hallazgo notable fue que la expresión en neutrófilos de CD354 (TREM-1) en los pacientes quirúrgicos abdominales con choque séptico fue mucho menor el día de ingreso al compararlos con el grupo de pacientes sin choque séptico, diferencia que alcanzó significancia estadística y un tamaño del efecto muy alto. Tabla 2.

Al valor de las citocinas estudiadas también le hicimos transformación logarítmica debido a que también la distribución de sus valores estaba muy sesgada a la derecha. No obstante, después de la transformación logarítmica solo en el caso de la Interleucina-6 (IL-6) del día del ingreso se logró una distribución normal. Al hacer el comparativo de los valores transformados de las Interleucinas entre los grupos de estudio, solo en 3 Interleucinas (la 2,6 y 10) encontramos diferencias con un tamaño del efecto moderado a alto y solo en 2 de ellas (la 2 y 6) alcanzó significancia estadística. Tabla 3.

Del grupo de quirúrgicos abdominales sin choque formamos dos subgrupos: uno de quirúrgicos abdominales sépticos sin choque y otro de los quirúrgicos abdominales no sépticos. De esta forma pudimos establecer en total tres grupos de estudio: a) quirúrgicos abdominales con choque séptico, b) quirúrgicos abdominales sépticos sin choque y c) quirúrgicos abdominales no sépticos. Esto, nos permitió utilizar la prueba de ANOVA para detectar diferencias en el valor sérico de sTREM-1 entre los grupos y después de su transformación logarítmica hacer las comparaciones del día del ingreso y al segundo día de internamiento. Además pudimos comparar la expresión celular del TREM-1 (CD354) en monocitos y neutrófilos. Lo que encontramos fue que en los grupos quirúrgicos abdominales con choque séptico y sépticos sin choque, el valor de sTREM-1 en pg/ml y el transformado logarítmicamente fue mayor a el del grupo de quirúrgicos abdominales no sépticos, tanto el día del ingreso, como al segundo día de internamiento, diferencia que tuvo significancia estadística,  $p < 0.001$ . En cuanto a la expresión del TREM-1 en monocitos, no encontramos diferencias significativas en los tres grupos, sin embargo, se notó una mucho menor expresión del TREM-1 en los neutrófilos de pacientes sépticos sin choque y en los que cursaron con choque séptico. Tabla 4 y Figuras 11 12 y 13. Al hacer correlación entre el valor sérico de sTREM-1 y la expresión celular del TREM-1 se encontró una notable correlación negativa entre ambos en los neutrófilos de pacientes que cursaron con choque séptico, figura 14.

Del grupo de quirúrgicos abdominales sin choque, ninguno murió.

Del grupo de quirúrgicos abdominales con choque séptico (los pacientes que ingresaron a terapia intensiva) formamos dos grupos: a)

los que sobrevivieron (35 pacientes) y los que murieron (17 pacientes). Destaca que los que murieron tuvieron una calificación de gravedad de la enfermedad de SAPS III al ingreso de  $61.8 \pm 11.9$  vs  $50.7 \pm 13.6$  puntos en los que sobrevivieron p .007. Así mismo, los que murieron tuvieron una diuresis del día de ingreso de  $0.44 \pm 0.36$  vs  $0.85 \pm 0.74$  ml/kg/hr en los que sobrevivieron p .044

Las calificaciones de las escalas de calificación de falla orgánica de SOFA y BRUSELAS fueron mayores el día del ingreso, al segundo y quinto día de internamiento en los pacientes que murieron que en los que sobrevivieron teniendo una gran significancia estadística en cualquiera de los días en que se compararon. Tabla 5

Al comparar entre vivos y muertos (de los pacientes que ingresaron a terapia intensiva) la cifra de sTREM-1 transformada logarítmicamente encontramos que sus valores el día de ingreso al segundo y quinto día fueron mayores en los pacientes que murieron, siendo esto más notable el día de ingreso y al 5º día de internamiento con un tamaño del efecto moderado, aunque en ninguno de los días evaluados alcanzó significancia estadística, esto probablemente debido a que el grupo de estudio era reducido en tamaño (solo 52 pacientes). La expresión de TREM-1 (CD354) en monocitos prácticamente no tuvo diferencia, pero la expresión de TREM-1 en neutrófilos fue mucho menor en los pacientes que murieron con respecto a los que sobrevivieron, diferencia que casi alcanzó significancia estadística, pero con un tamaño del efecto muy alto. Tabla 6

En cuanto a los valores de Interleucina 2, 6 y 10 (de las citocinas estudiadas fueron las que mostraron mayores diferencias de sus

valores entre los grupos de estudio) comparativamente entre ambos grupos encontramos que las Interleucinas 6 y 10 el día del ingreso tuvieron un valor notablemente mayor entre los pacientes que murieron con respecto a los que sobrevivieron, diferencia que obtuvo significancia estadística y un alto tamaño del efecto. Tabla 7

Al correlacionar los valores de sTREM-1 transformados logarítmicamente con las escalas de falla orgánica de SOFA y BRUSELAS al ingreso 2º y 5º día de internamiento, las encontramos significativas estadísticamente en cualquier momento del internamiento, con correlaciones medianas a grandes. Tabla 8

Las mejores correlaciones que encontramos entre el valor total (no transformado) de sTREM-1 y el valor total (no transformado) de diversas citocinas se muestran en la Tabla 9. Observamos que el día del ingreso las interleucinas 6, 10 y 13 alcanzaron significancia estadística, aunque con correlaciones medianas. El interferón gama del día del ingreso a pesar de tener una correlación mediana con el valor del día de ingreso de sTREM-1 no alcanzó significancia estadística. En el 2º y 5º días de internamiento solo la interleucina 10 tuvo correlaciones medianas que lograron significancia estadística Tabla 9.

Construimos una curva ROC (Receiver Operating Characteristic) de sTREM-1 y con punto de corte de 346 pg/ml tuvo su mejor capacidad para poder diferenciar entre pacientes quirúrgicos abdominales con y sin choque séptico, encontrando un área bajo la curva de .722 , con

sensibilidad y especificidad del 71 y 69 % respectivamente. Figura 15.

Por otra parte, generamos las curvas de Kaplan Meier con puntos de corte de sTREM-1 de 268 pg/ml (percentil 50) y de 507 pg/ml (promedio) y aunque no se encontró significancia estadística con Log Rank de .391 y .100 respectivamente (probablemente por el número reducido de casos analizados), en ambas curvas se observa claramente que los pacientes cuyos valores séricos de sTREM-1 son menores de los puntos de corte citados, tienen mayor sobrevida. Figuras 16 y 17.

Finalmente, realizamos las regresiones logísticas, primero para determinar si el valor de sTREM-1 transformado logarítmicamente tendría capacidad predictiva para diferenciar entre pacientes postquirúrgicos abdominales con y sin choque séptico, incluyendo como variables adicionales de este modelo de regresión logística a la edad, sexo, índice de masa corporal, y la cifra de leucocitos del día de ingreso. Solo la cifra de leucocitos del día de ingreso alcanzó significancia estadística para poder diferenciar postquirúrgicos abdominales con y sin choque séptico OR 1.114 (IC 95 % 1.06-1.198)  $p = .003$ , mientras que el valor transformado logarítmicamente de sTREM-1, aunque tuvo una tendencia a tener una buena capacidad predictiva con un OR 1.705 (IC 95 % .741- 3.925)  $p = .209$ , no alcanzó significancia estadística. Tabla 10

En un nuevo ejercicio de regresión logística incluimos las mismas variables en el modelo, salvo que cambiamos el valor transformado



logarítmicamente de sTREM-1, por el valor del percentil 50 de sTREM-1 que es de 268 pg/ml. Con este nuevo modelo encontramos que nuevamente la cifra de leucocitos del día de ingreso tuvo capacidad predictiva para diferenciar entre postquirúrgicos abdominales con y sin choque séptico con OR 1.115 (IC 95 % 1.040 – 1.195)  $p = .002$ , como hallazgo notable en este modelo, los valores menores al punto de corte de sTREM-1 de 268 pg/ml, predicen formas menos graves (sin choque séptico) en pacientes postquirúrgicos abdominales OR .341 (IC 95 % .128 - .915)  $p = .031$ , aunque este modelo solo explica en un bajo porcentaje el comportamiento que tendrán los pacientes postquirúrgicos abdominales, con una R cuadrada de Nagelkerke de .277, Tabla 11.

Para intentar mejorar el modelo de regresión logística sustituimos el índice de masa corporal por la cifra de hemoglobina del día de ingreso y esta vez utilizamos el punto de corte del valor promedio de sTREM-1 de 507 pg/ml. Con estas variables encontramos que la cifra de leucocitos del día de ingreso predice formas más graves (con choque séptico) en pacientes postquirúrgicos abdominales OR 1.121 (IC 95 % 1.030 – 1.219)  $p = .008$  y una mejor cifra de hemoglobina del día de ingreso predice formas menos graves (sin choque séptico) en pacientes postquirúrgicos abdominales OR .509 (IC 95 % .394 - .659)  $p = .001$ , las cifras menores al valor promedio de sTREM-1 de 507 pg/ml, aunque tuvieron una tendencia a predecir formas menos graves (sin choque séptico) en pacientes postquirúrgicos abdominales, no alcanzó significancia estadística OR .440 (IC 95 % .127 – 1.525)  $p = .195$ , no obstante este resultado del valor promedio

de sTREM-1, este modelo explica mucho mejor el comportamiento que tendrán los pacientes postquirúrgicos abdominales, con una R cuadrada de Nagelkerke de .604 Tabla 12.

Realizamos también regresiones logísticas para investigar si el valor transformado logarítmicamente del sTREM-1 del día de ingreso tendría capacidad predictiva para diferenciar entre pacientes postquirúrgicos abdominales con choque séptico vivos y muertos, agregamos como variables adicionales a este modelo la cifra de leucocitos del día de ingreso, calificación de SOFA (escala de calificación de falla orgánica) del día de ingreso, y la cifra de interleucina 10 del día de ingreso. Solo la calificación de SOFA tuvo capacidad de predecir mortalidad en los pacientes postquirúrgicos abdominales con choque séptico con OR de 1.354 (IC 95 % 1.014 – 1.807)  $p = .040$ , el valor de sTREM-1 transformado logarítmicamente del día de ingreso estuvo lejos de alcanzar significancia estadística con OR de .440 (IC 95 % .094 – 2.067)  $p = .299$  Tabla 13.

Por último, hicimos nuevamente la regresión logística con las mismas variables salvo que sustituimos el valor transformado logarítmicamente del sTREM-1 del día del ingreso, por el valor del punto de corte del percentil 50 de sTREM-1 (268 pg/ml) encontrando resultados semejantes a la regresión anterior, es decir, solo la calificación de SOFA del día de ingreso tuvo capacidad de predecir mortalidad en este grupo de pacientes con OR de 1.391 (IC 95 % 1.039 – 1.864)  $p = .027$ , el valor del punto de corte del percentil 50 de sTREM-1 (268 pg/ml) estuvo lejos de alcanzar significancia estadística

con OR de .359 ((IC 95 % .041 – 3.153)  $p = .355$ , este modelo tiene una R cuadrada de Nagelkerke de .446 Tabla 14.

## DISCUSION.

La sobrevivencia de los pacientes postquirúrgicos abdominales en terapia intensiva es determinada por la realización de un diagnóstico acertado en forma temprana, realización de una técnica quirúrgica apropiada, dar adecuada terapia con antibióticos, y medidas de soporte orgánico correspondiente. Pero en la práctica clínica existen muchas limitaciones para lograr esto. La identificación de marcadores de severidad de la infección, puede ayudar a implementar de manera más temprana y agresiva las intervenciones necesarias para reducir la mortalidad en este grupo de pacientes. El sTREM-1 se ha propuesto como una herramienta útil para predecir sepsis y neumonía <sup>16 y 39</sup>. En respuesta a estímulos sépticos, el TREM-1 amplifica las señales de respuesta inflamatoria inducidas por la infección, generando su fracción soluble que es el sTREM-1 que carece de sus dominios transmembrana e intracelular. Estos dos dominios probablemente son escindidos a partir del TREM-1 en la superficie de la membrana de diversos grupos de células mieloides por medio de metaloproteinasas <sup>44</sup>. En nuestro estudio demostramos que el nivel sérico de sTREM-1, interleucinas 2 y 6 (IL-2 e IL-6) es mayor en pacientes quirúrgicos abdominales con choque séptico comparado con los pacientes con cirugía abdominal sin sepsis, compatible con el dato de que el sTREM-1 amplifica la respuesta inmune a estímulos infecciosos. Sin embargo, la correlación entre la cifra sérica de sTREM-1 del día de ingreso fue mediana con la IL-6 y baja con la IL-2. Esta observación, de que la cifra sérica del sTREM-1 haya sido mayor en los pacientes postquirúrgicos abdominales con choque séptico, al igual que como se ha demostrado en otras enfermedades infecciosas, sugiere que el

nivel sérico del sTREM-1 es un buen marcador de severidad del cuadro en pacientes que se han sometido a cirugía abdominal y desarrollan una infección, algo ya reportado por Song y cols. en el año 2017 <sup>32</sup> además de que en nuestro estudio, valores menores a su valor promedio de 507 pg/ml también se asocian con mejor sobrevida en pacientes con sepsis abdominal y choque séptico. Hasta el momento, no se conoce la fuente del sTREM-1 en el suero; el hallazgo de nuestro estudio de que el sTREM-1 incrementa su valor en el suero, mientras que la expresión del TREM-1 en neutrófilos disminuye teniendo una correlación negativa en pacientes quirúrgicos abdominales con choque séptico, sugiere que la proteína puede ser escindida en el dominio transmembrana de los neutrófilos como la fuente de la forma soluble en el suero del sTREM-1, como ya se ha sugerido previamente <sup>44</sup> , o que la elevada concentración de sTREM-1 en el suero produce una infrarregulación en la expresión del TREM-1 en neutrófilos. Otro hallazgo de importancia es que los niveles séricos de sTREM-1 tuvieron correlaciones positivas significativas con las escalas de calificación de falla orgánica de SOFA y Bruselas en el grupo de pacientes postquirúrgicos abdominales que cursaron con choque séptico lo cual indica en una forma indirecta que a mayores niveles séricos de sTREM-1, mayor es el riesgo de presentar fallas orgánicas y mayor es el riesgo de muerte, como fue observado en este grupo con una mortalidad de 32.6 %. Sin embargo, el tamaño de la muestra de este estudio se puede ampliar para tener conclusiones más firmes.

## CONCLUSIONES

Este estudio sugiere que el nivel sérico del sTREM-1 es un buen marcador de severidad en pacientes que se someten a cirugía abdominal y se complican con choque séptico. Además, la correlación negativa entre los altos niveles séricos de sTREM-1 y una baja expresión del TREM-1 en los neutrófilos sugiere que el sTREM-1 puede ser escindido de los neutrófilos, como la fuente de la proteína en el suero. Finalmente, los altos niveles séricos del sTREM-1 en pacientes con cirugía abdominal que se complican con choque séptico correlacionaron positivamente con las escalas de falla orgánica y de severidad de la enfermedad, como se ha reportado previamente <sup>16,25 y 26</sup>. Las IL-2 y 6 del día de ingreso también pueden ser marcadores de severidad en pacientes con cirugía abdominal que se complican con choque séptico, sin embargo, su determinación es más costosa que la del sTREM-1. Los valores séricos de ambas interleucinas tuvieron correlaciones positivas moderadas a bajas con la cifra sérica del sTREM-1.

## REFERENCIAS.

- 1.- Chávez P. Sepsis abdominal Rev Asoc Med Crit y Ter Int 2002;16:124-35
- 2.- Hecker A., Reichert M., Reu C., et al. Intra abdominal sepsis: new definitions and current clinical standars. Langenbeck's Archives of Surgery (2019) 404:257–271 <https://doi.org/10.1007/s00423-019-01752-7>
- 3.- Sánchez LD. Análisis de costos en las unidades de terapia intensiva mexicanas. Estudio multicéntrico Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int 2010;4:159-66
- 4.- Rodríguez H.E. y Basilio O.A. Abdomen hostil. Rev Trau Amer Lat 2019;9(2):41
- 5.- Jarczak D, Kluge S and Nierhaus A (2021) Sepsis— Pathophysiology and Therapeutic Concepts. Front. Med. 8:628302. doi: 10.3389/fmed.2021.628302
- 6.- Gotts J. E. y Matthay M.A. Sepsis: pathophysiology and clinical management. BMJ 2016;353:i1585
- 7.-Doganygit Z., Eroglu E. y Akyus E. Inflammatory mediators of cytokines and chemokines in sepsis: From bench to bedside. Hum Exp Toxicol 2022;41: 1–11
- 8.- Huan L., Yao Y., y Sheng Z. Novel insights for high mobility group box-1 protein-mediated celular immune response in sepsis. World J Emerg Med 2012;3(3):165–171
- 9.- Marques A., Torre C., Pinto R., et al. Treatment advances in sepsis and septic shock: Modulating Pro- and Anti-inflammatory Mechanisms J. Clin. Med. 2023, 12, 2892. <https://doi.org/10.3390/jcm12082892>

- 10.- Fu X., Liu Z., y Wang Y. Advances in study of immunosuppressive mechanisms in sepsis. *Journal of Inflammation Research* 2023;16 3967–3981
- 11.- Fullerton J.N., O'Brien A.L. y Gilroy D.W. Pathways mediating resolution of inflammation: when enough is too much. *Pathol* 2013;231:8-20
- 12.- Chen P., Qui L. y Simons M. TGF $\beta$  signaling pathways in human health and disease *Front. Mol. Biosci.* 10:1113061.  
doi: 10.3389/fmolb.2023.1113061
- 13.- Hotchkiss R., Monneret G. y Payen D. Sepsis induced immunosuppression: from celular dysfunction to immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2013 December ; 13(12): 862–874.  
doi:10.1038/nri3552.
- 14.- Hoffmann J.J. Neutrophil CD64: a diagnostic marker for infection and sepsis. *Clin Chem Lab Med* 2009;47:903-16
- 15.- Diosa-Toro M., Jaimes F., Rugeles M. y Velilla P. Células con propiedades inmunoregulatoras y su impacto en la patogénesis de la sepsis. *Rev Chil Infect* 2011;28:572-8
- 16.- Chen Ch., Meng X., Zhu Y., et al. Early identification of serum biomarkers and pathways of sepsis through GC-MS-based metabolomics análisis. *Front. Biosci. (Landmark Ed)* 2023; 28(7): 145
- 17.- Chakraborty R. Systemic Inflammatory Response Syndrome *StatPearls (Internet)* May 29 2023
- 18.- Rubio R., de Rafael E., Martín E., et al. Poder pronóstico de mortalidad a corto plazo del receptor soluble activador del plasminógeno tipo uroquinasa (suPAR) en los pacientes atendidos en urgencias por infección. *Rev Esp Quimioter* 2022;35(1): 50-62



- 19.- Bouchon A., Dietrich J., Colonna M., Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1 a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. *J Immunol* 2000;164:4991-5
- 20.- Bouchon A., Fachetti F., Weigand MA., et al. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock. *Nature* 2001;401:1103-7
- 21.- Dimopoulou I., Pelekonou A., Orfanos S., et al. Serum of patients with septic shock stimulates the expression of TREM-1 on U937 monocytes. *Inflamm Res* 2009;58:127-32
- 22.- Youping W., Wang F., Xiaohua F., et al. Accuracy of plasma sTREM-1 for sepsis diagnosis in systemic inflammatory patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2012;16:R229
- 23.- Tamaro A., Derive M., Gibot S., et al. TREM-1 and its potential ligands in non-infectious diseases:from biology to clinical perspectives. *Pharmacology & Therapeutics* 2017;177:81-95
- 24.- Gibot S., Kolopp-Sarda M., Bene M., et al Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1: its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis. *Ann Intern Med* 2004;141:9-15
- 25.- Lemarie J, Barraud D., Gibot S., Host response biomarkers in sepsis: overview on sTREM-1 detection. *Methods Mol Biol* 2015;1237:225-39
- 26.- Sandquist M., Wong H. Biomarkers of sepsis and their potential value in diagnosis, prognosis and treatment. *Expert Rev Clin Immunol* 2014;10:1349-6
- 27.-Henriquez-Camacho C., Losa J. Biomarkers for sepsis. *Biomed Res Int* 2014;ID547818:1-6

- 28.- Oku R., Oda S., Nakada T., et al. Differential pattern of cell-surface and soluble TREM-1 between sepsis and SRIS. *Cytokine* 2013;61:112-7
- 29.- Jeong S., Song Y., Kim C., et al. Measurement of plasma sTREM-1 in patients with severe sepsis receiving early-goal directed therapy and evaluation of its usefulness. *Shock* 2012;37:574-8
- 30.- Charles P., Noel R., Massin F., et al. Significance of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells – 1 elevation in patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *BMC Infect Dis* 2016;16:559-61
- 31.- Brenner t., Uhle F., Fleming T., et al. Soluble TREM- 1 as a diagnostic and prognostic biomarker in patients with septic shock: an observational clinical study 2016;6:1-7
- 32.- Marioli A., Koupetori M., Raftogiannis M., et al. Early changes of the kinetics of monocyte trem-1 reflect final outcome in human sepsis. *BMC Immunol* 2014;23:15-23
- 33.- Zhang J., She D., Feng D., et al. Dynamic changes of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) reflects sepsis severity and can predict prognosis: a prospective study. *BMC Infect Dis* 2011;11:53
- 34.- Su L., Liu C., Li C., et al. Dynamic changes in serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) and its gene polymorphisms are associated with sepsis prognosis. *Inflammation* 2012;35:1833-43
- 35.- Dimopoulou I., Pelekanou A., Mavrou I., et al. Early serum levels of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in septic patients: correlation with monocyte gene expression. *J Crit Care* 2012;27:294-300

- 36.- Jiyoing J, Tiancha H, Wei C, et al. Diagnostic value of the soluble receptor expressed on myeloid cells-1 in bacterial infection: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2009;35:587-95
- 37.- Longxiang S., Dan L., Wenzhao Ch., et al. Role of sTREM-1 in predicting mortality of infection: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016;6:e010314
- 38.- Wu Y., Wang F., Fan X., et al. Accuracy of plasma sTREM-1 for sepsis diagnosis in systemic inflammatory patients: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care* 2012, 16:R229
- 39.- Song X, Song Y., Zhang X., et al. Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 as a Novel Marker for Abdominal Sepsis. *Surg Infect* 2017 Jul;18(5):577-581
- 40.- Lu Z., Liu Y., Dong Y., et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells in severe acute pancreatitis: a biological marker of infected necrosis. *Intensive Care Med* 2012;38(1):69-75
- 41.- Ichou L., Carbonell N., Rautou P., et al. Ascitic fluid TREM-1 for the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Gut* 2016;65(3):536-8
- 42.- Fei T., Liangshan P., Juan L., et al. Association of serum myeloid cells of soluble triggering receptor -1 level with myocardial dysfunction in patients with severe sepsis. *Mediators Inflamm* 2013;819246:1-6
- 43.-Ravetti C., Moura A., Vieria E., et al. sTREM-1 predicts intensive care unit and 28-day mortality in cancer patients with severe sepsis and septic shock. *J Crit Care* 2015;2:440-47
- 44.- Adly A., Ismail E., Andrawes N., et al. Circulating soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) as diagnostic and prognostic marker in neonatal sepsis. *Cytokine* 2014;65:184-91

- 45.- Su L., Feng L., Zhang J., et al. Diagnostic value of urine sTREM-1 for sepsis and relevant acute kidney injuries: a prospective study. *Crit Care* 2011;15:R250
- 46.- Gibot S., Cravoisy A., Levy B., et al. Soluble Triggering Receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med* 2004;350:451-8
- 47.- Gibot S. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia and severe sepsis. *Semin Respir Crit Care Med* 2006;27:29-33
- 48.- Sánchez LD, Reyes ME, D'ector DM et al: Discriminación y calibración de cuatro escalas de calificación del síndrome de disfunción orgánica múltiple. Estudio multicéntrico *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2001;3:80-6
- 49.- Sánchez LD, Carrillo A, Diaz MA. La escala modificada de Bruselas como predictor de mortalidad en la unidad de terapia intensiva. *Med Intensiva* 2015;1:20-5
- 50.- Miranda DR, Moreno R, Iapichino G. Nine equivalents of nursing manpower use score (NEMS) *Intensive Care Med* 1997;23:760-5
- 51.- Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E, et al: SAPS 3- From the evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med* 2005;31:1345-55

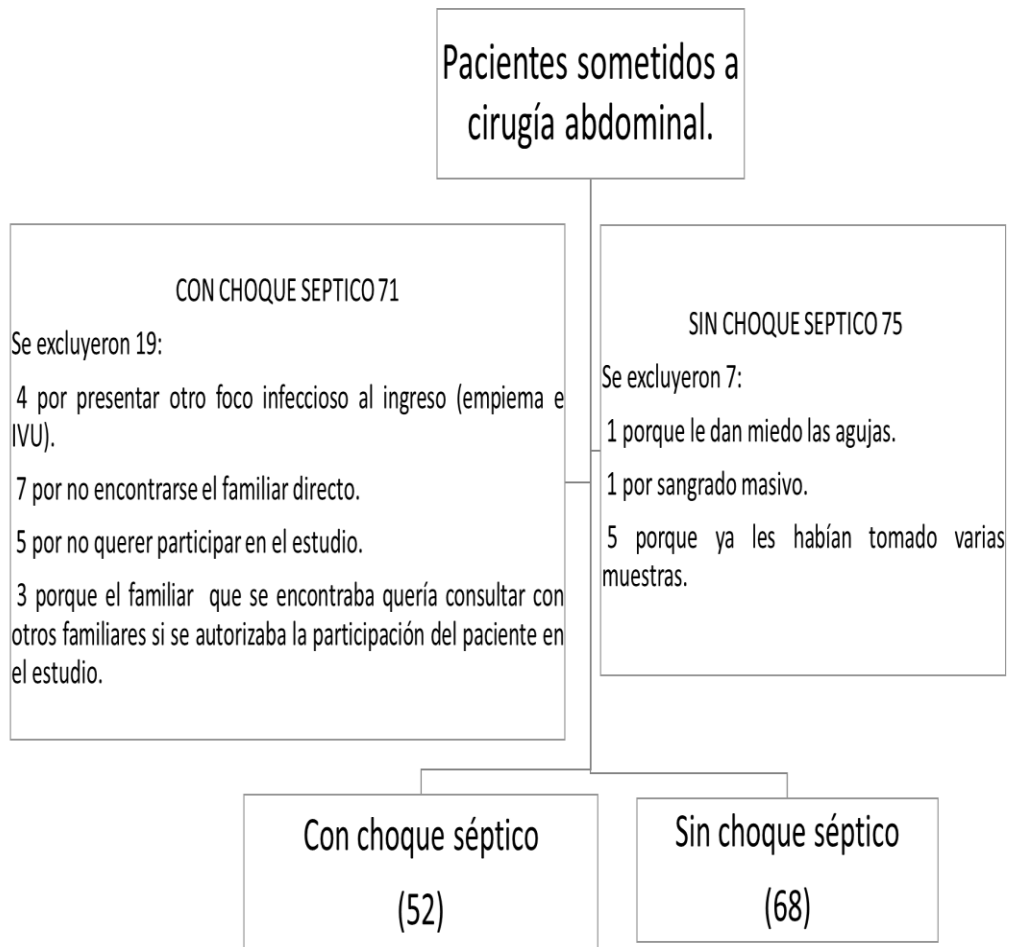


Figura 1. Diagrama de flujo que muestra cómo se constituyeron los grupos de estudio del presente trabajo.

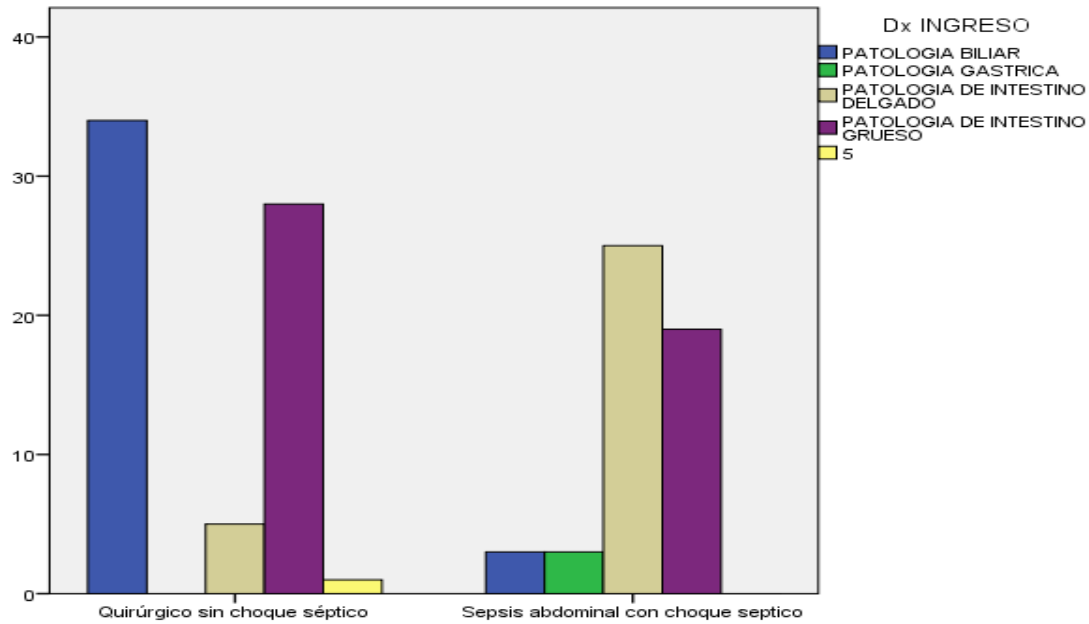


Figura 2. Principales diagnósticos de ingreso por grupo de estudio.

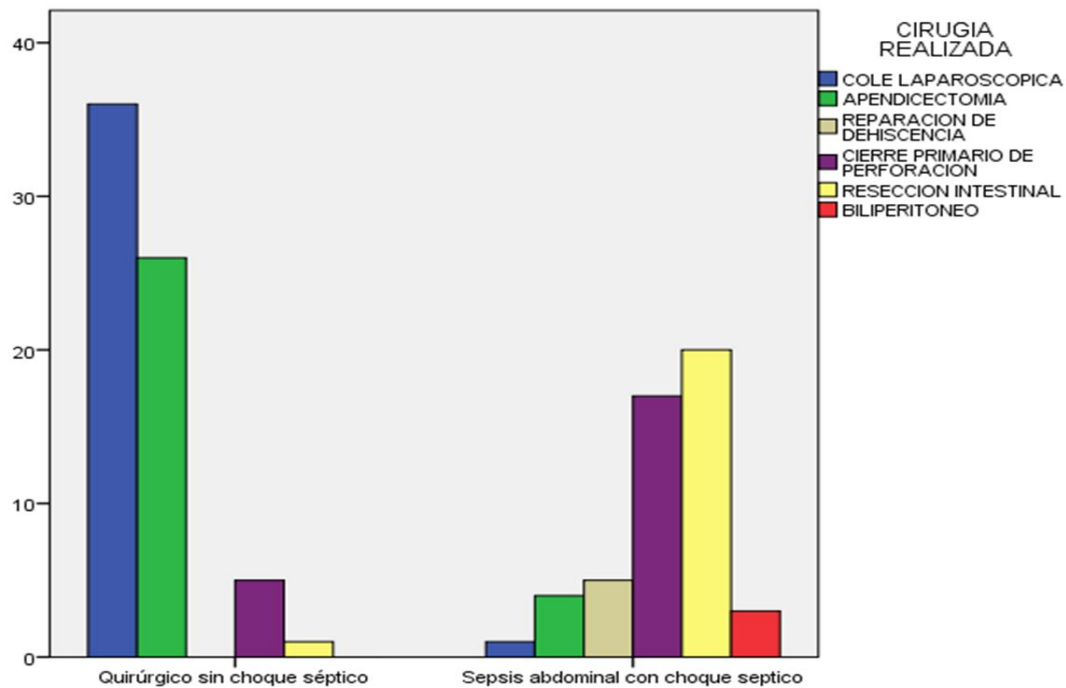


Figura 3. Cirugías realizadas en los distintos grupos de estudio.

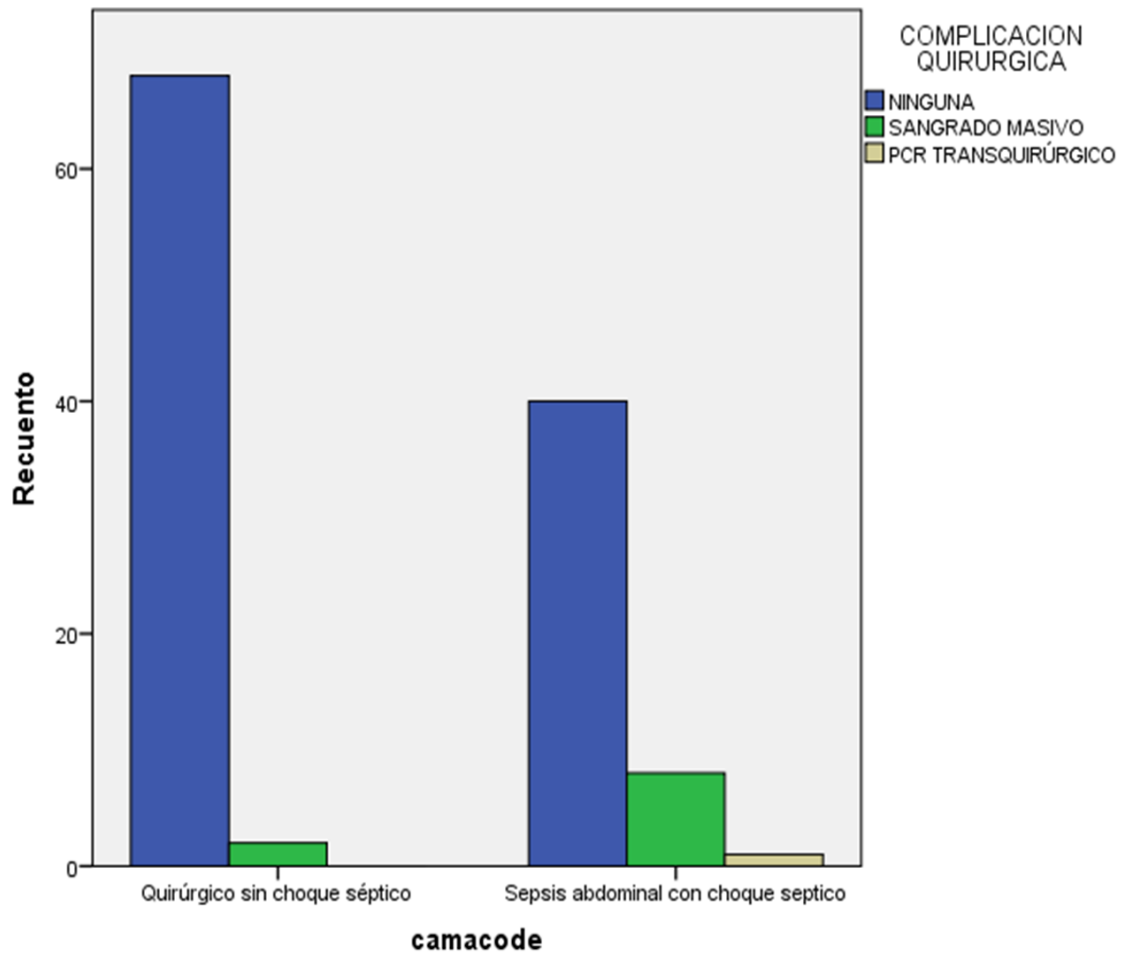


Figura 4. Complicaciones transquirúrgicas por grupo de estudio.

Variable	Quirúrgico sin choque séptico	Quirúrgico con choque séptico	p
Edad	42.4 ± 14.8	48.5 ± 14.4	.011
Sexo femenino	47 (69.1 %)	24 (46.1 %)	
Peso	71.4 ± 16.2	72.6 ± 16.3	.680
Talla	1.58 ± .21	1.61 ± .10	.252
IMC	27.3 ± 6.8	27.9 ± 6.2	.642
Comorbilidades	22 (32.3 %)	28 (53.8 %)	
Leucocitos de ingreso	11,300 ± 5.3	17.252 ± 9,0	.001
Hemoglobina ingreso	13,6 ± 2,3	10.1 ± 1.9	.001
Plaquetas de ingreso	284 ± 109	290 ± 207	.858

Tabla 1. Comparativo de variables demográficas, constitucionales, comorbilidades y de laboratorio básico al ingreso entre quirúrgicos abdominales sin y con choque séptico.



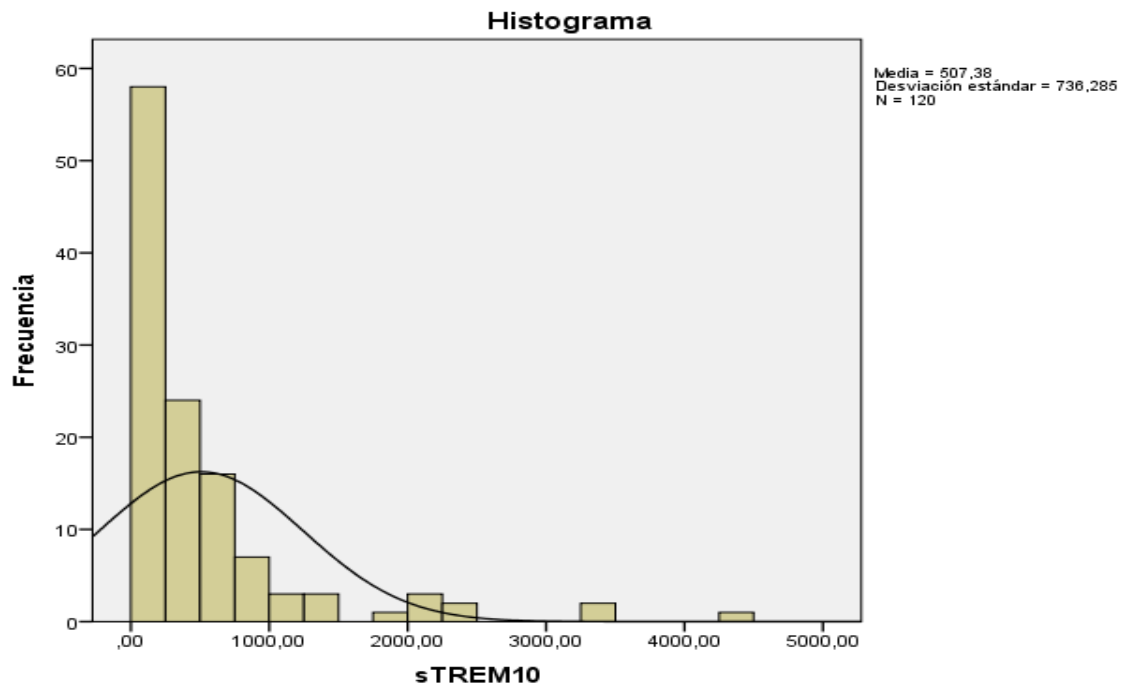


Figura 5. Distribución de valores de sTREM-1 del día de ingreso.

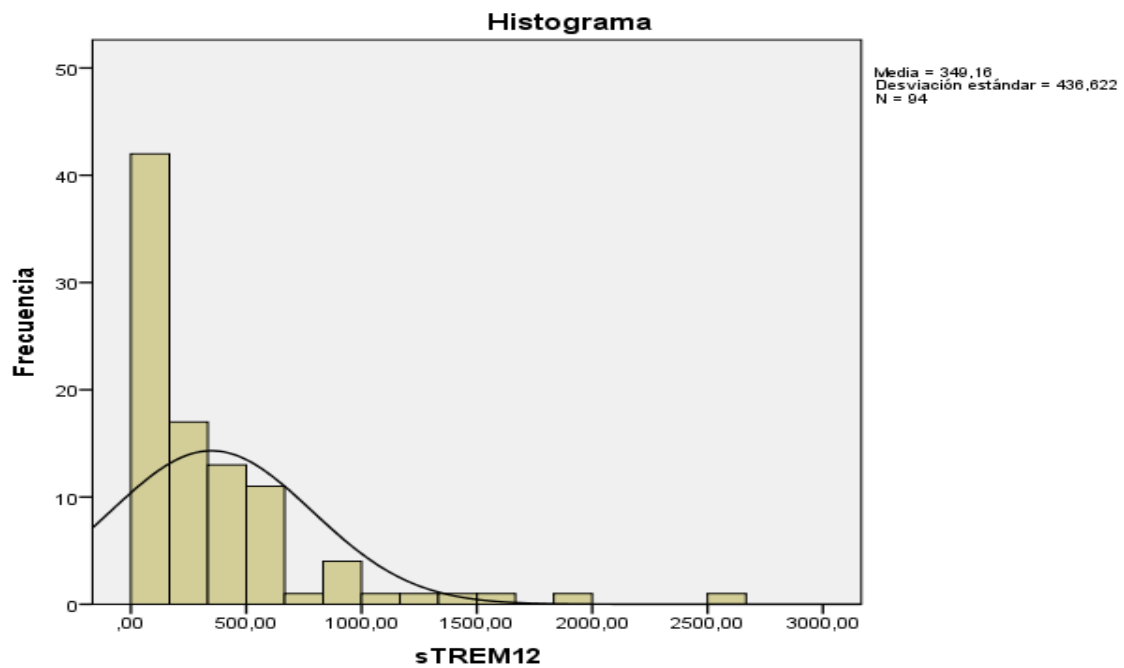


Figura 6. Distribución de valores de sTREM-1 del día 2 de internamiento.

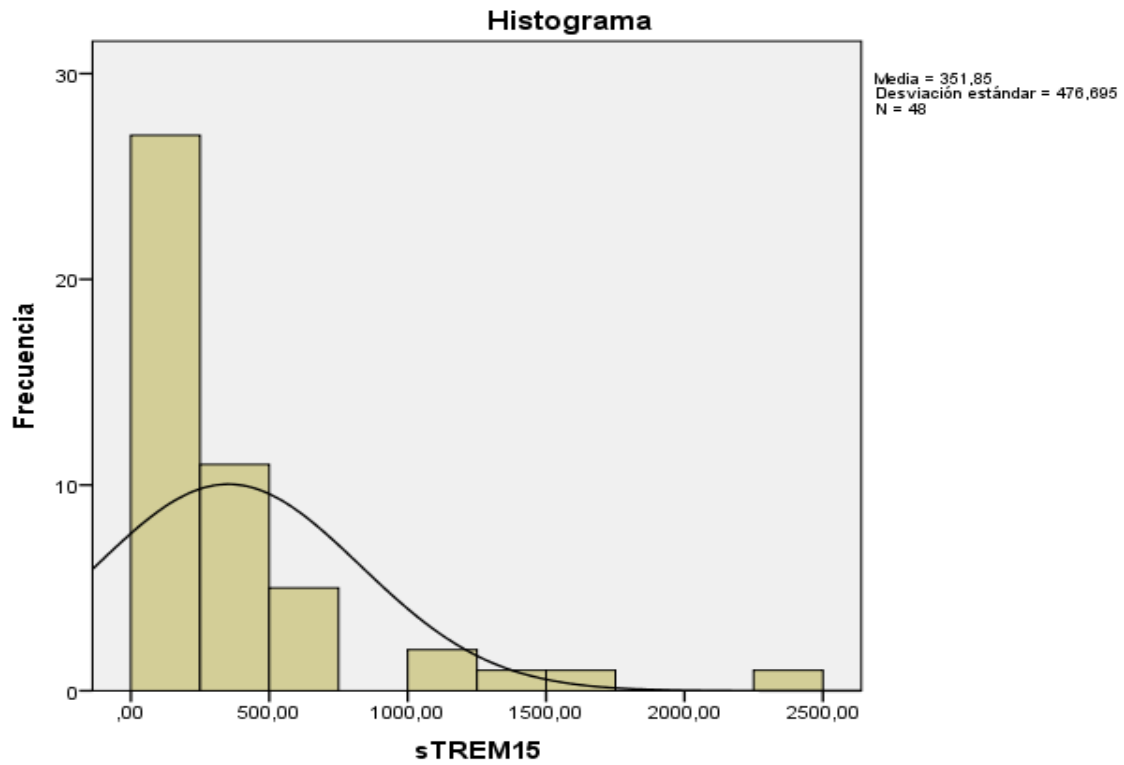


Figura 7. Distribución de valores de sTREM-1 del día 5 de internamiento.

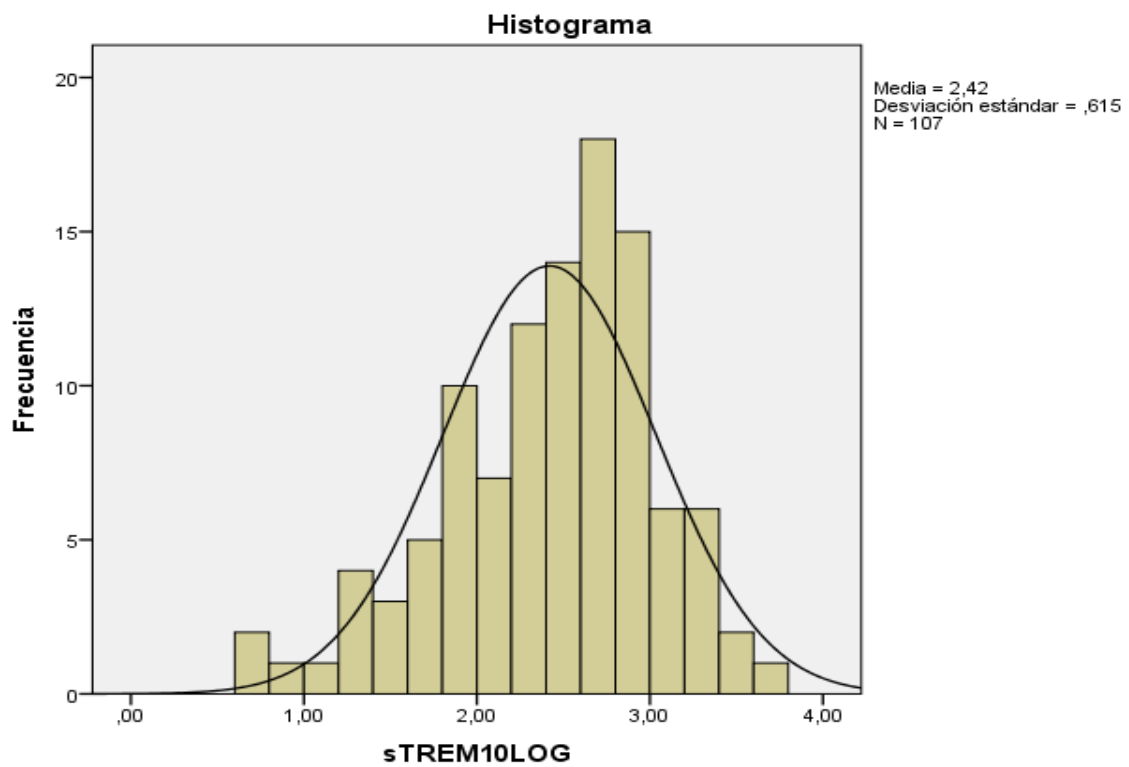


Figura 8. Transformación logarítmica de sTREM-1 al ingreso.

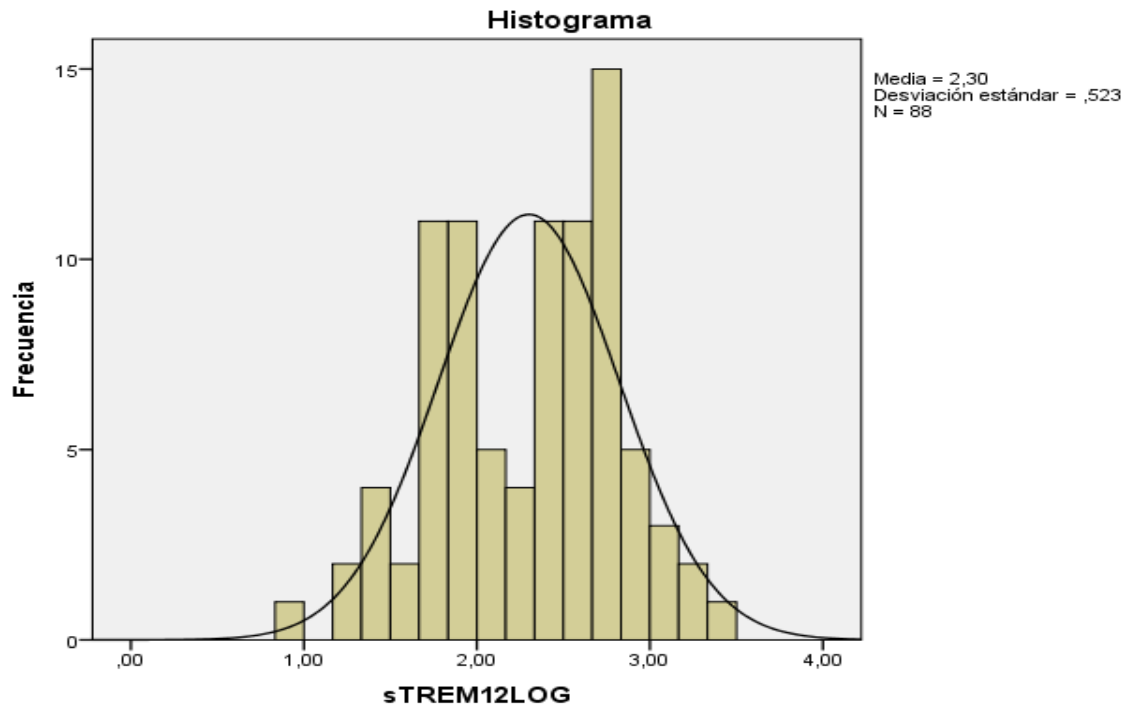


Figura 9. Transformación logarítmica de sTREM-1 del día 2 de internamiento

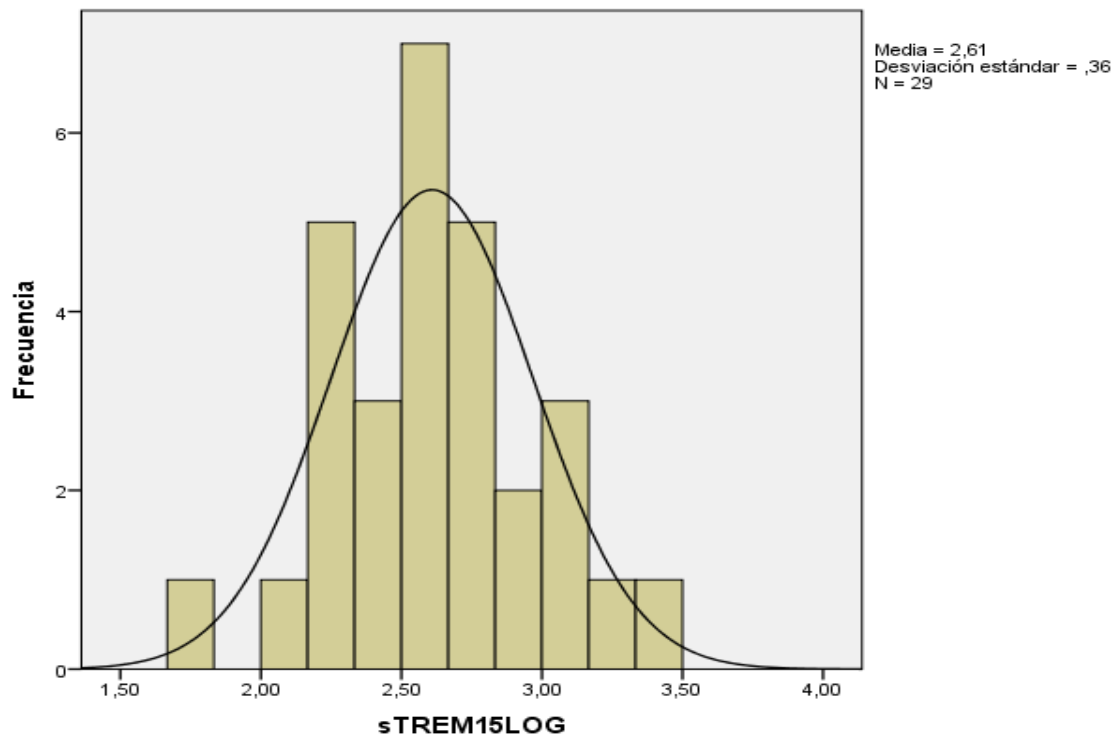


Figura 10. Transformación logarítmica de sTREM-1 del día 5 de internamiento.

Variable	Quirúrgico sin choque séptico	Quirúrgico con choque séptico	p	Tamaño del efecto
LG 10 sTREM-1 Ingreso	2.3 ± .63	2.6 ± .58	.038	0.50
LG 10 sTREM-1 día 2	2.3 ± .53	2.5 ± .40	.046	0.47
	Porcentaje de expresión al ingreso	Porcentaje de expresión al ingreso		
Expresión de TREM-1 en monocitos al ingreso	75.1 ± 13.6	79.3 ± 20.6	.610	0.2
Expresión de TREM-1 en neutrófilos al ingreso	65.9 ± 32.1	24.7 ± 26.1	.022	1.4

Tabla 2. Comparativo de valores de sTREM-1 con transformación logarítmica entre quirúrgicos abdominales sin y con choque séptico

Variable	Quirúrgico sin choque séptico	Quirúrgico con choque séptico	p	Tamaño del efecto
Log 10 de IL-2* del día de ingreso	.910 ± .30	1.081 ± .15	.007 .025 U Mann Whitney	0.7
Log 10 de IL-6 del día de ingreso	2.24 ± .62	3.01 ± .79	.001	1.1
Log 10 de IL-10* del día de ingreso	.949 ± .26	1.206 ± .55	.081 .386 U Mann Whitney	0.6
*Indica distribución no normal de los datos.				

Tabla 3. Comparativo de valores de interleucinas 2, 6 y 10 con transformación logarítmica del día de ingreso entre quirúrgicos abdominales sin y con choque séptico.

Grupos de investigación	N	Log 10 sTREM-1 al ingreso	N	Log 10 sTREM-1 al 2º día
Qx con choque séptico	49	2.6 ± 0.56**	39	2.4 ± 0.51**
Qx sépticos sin choque	30	2.5 ± 0.47**	20	2.4 ± 0.50**
Qx no sépticos	28	1.9 ± 0.59	29	2.0 ± 0.46

Tabla 4. Comparativo de valores de sTREM-1 con transformación logarítmica entre tres grupos de estudio que muestra \*\*diferencia estadísticamente significativa con el grupo de quirúrgicos no sépticos. ANOVA;  $p < 0.001$

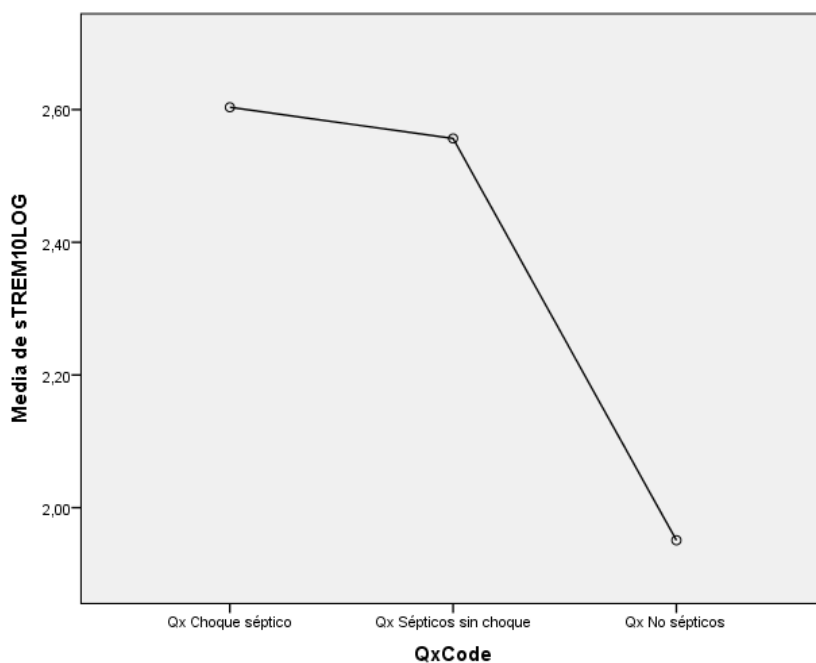


Figura 11. Comparativo de valores de sTREM-1 con transformación logarítmica entre los grupos quirúrgicos abdominales con choque séptico, sépticos sin choque y no sépticos, del día del ingreso.

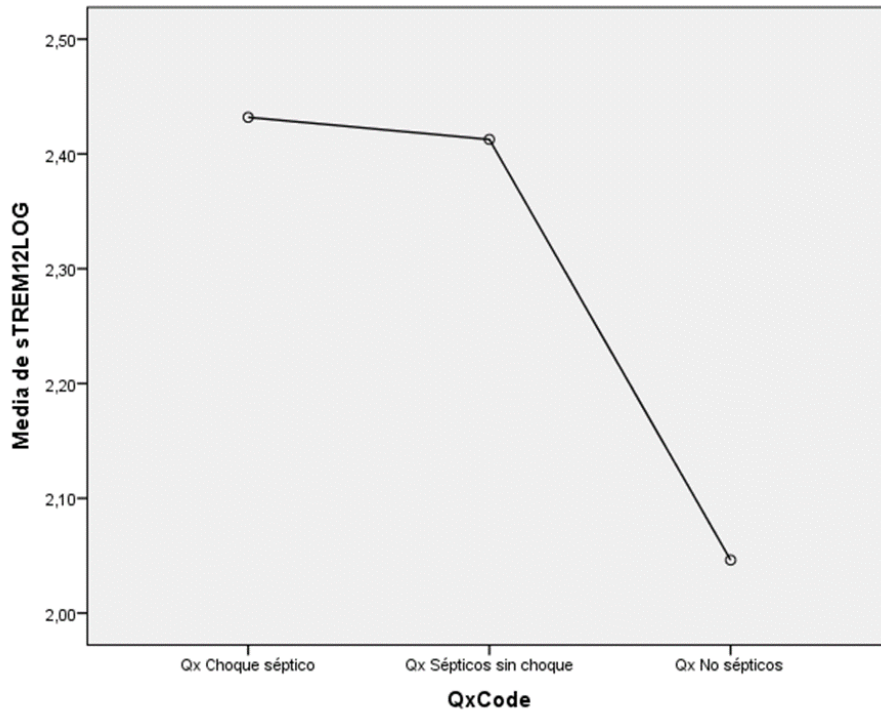


Figura 12. Comparativo de valores de sTREM-1 con transformación logarítmica entre los grupos quirúrgicos abdominales con choque séptico, sépticos sin choque y no sépticos, del segundo día de internamiento.

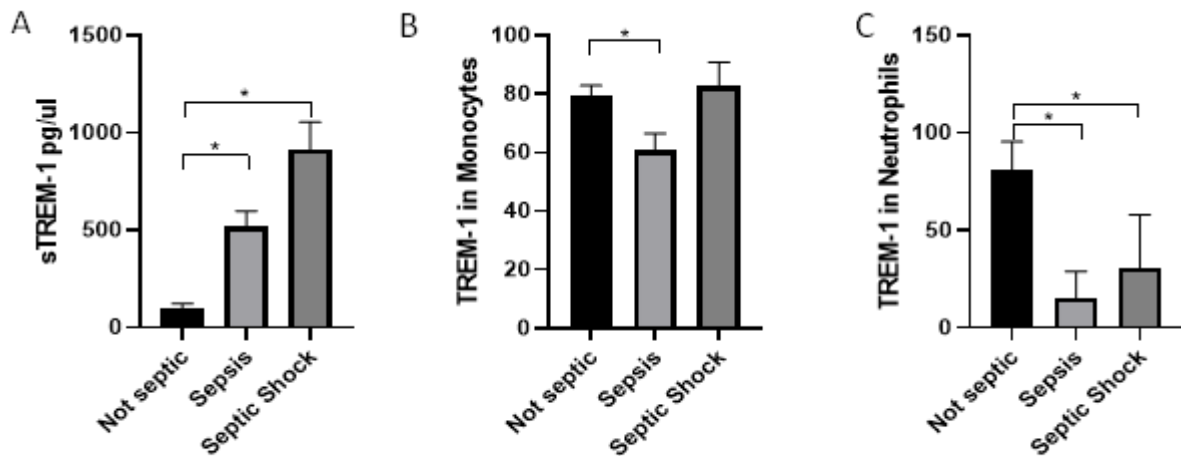
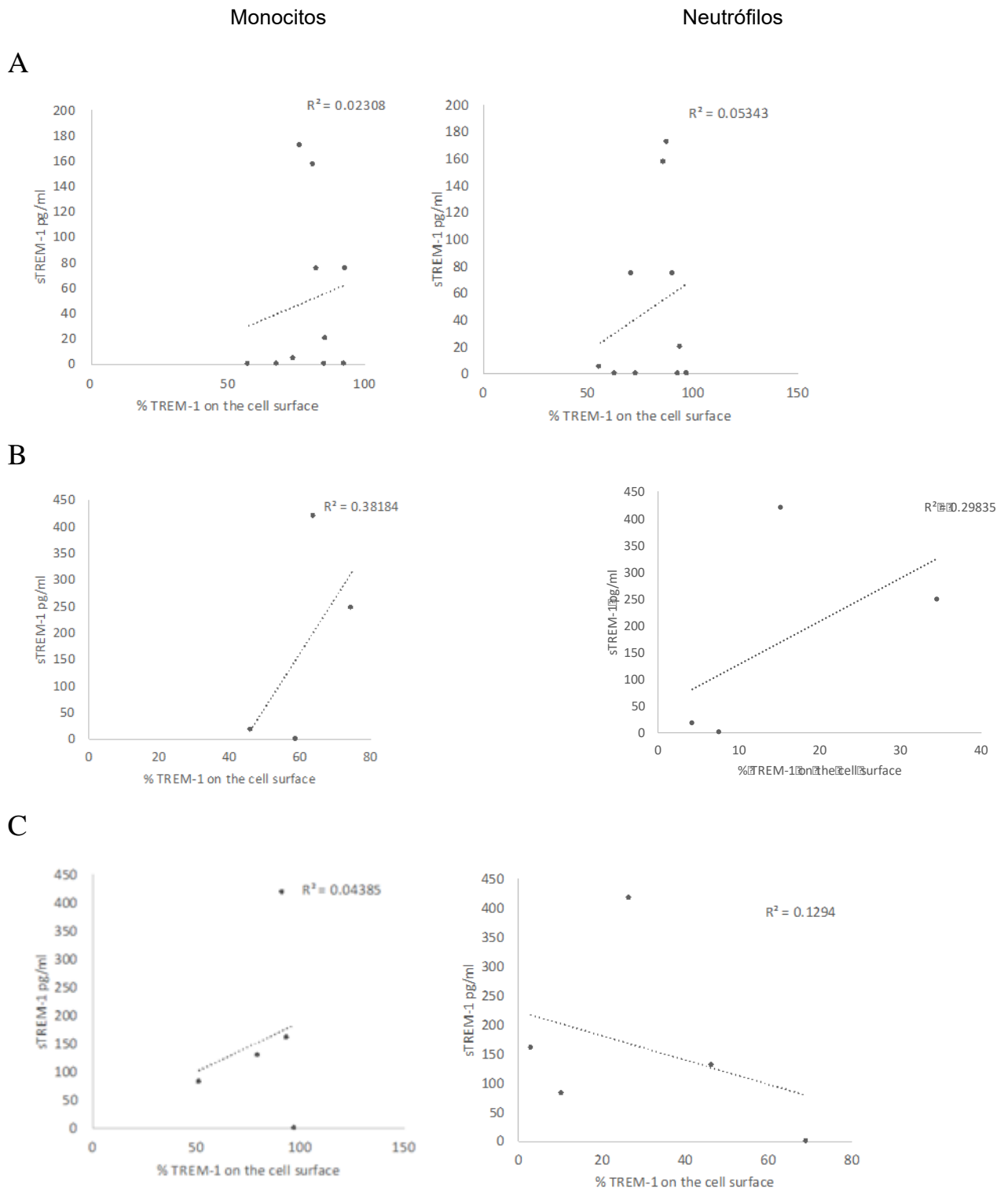


Figura 13. sTREM-1 en suero y TREM-1 en las células. La detección de sTREM1 (pg/ml,  $x \pm SE$ ) en el suero de los pacientes que se sometieron a cirugía abdominal sin infección, con sepsis y con choque séptico (A), la expresión de TREM 1 ( $x \pm SE$  of %) en la superficie de monocitos (B), y neutrófilos (C).

**Figura 14.** Correlacion de sTREM1 (pg/ml) en sangre con el porcentaje de TREM1 en la membrana celular de monocitos (columna izquierda) y neutrófilos (columna derecha) en pacientes con cirugía abdominal no infectados (A), con sepsis (B) y con choque séptico (C).



Variable	Quirúrgico con choque séptico (vivos) N=35	Quirúrgico con choqueséptico (muertos) N=17	p
SOFA Día del ingreso0	6.5 ± 3.2	9.5 ± 2.8	.002
SOFA Día 2	4.0 ± 3.8	9.2 ± 2.4	.001
SOFA Día 5	5.1 ± 3.0	10.5 ± 1.7	.001
BRUSELAS Día del ingreso	5.7 ± 2.9	8.4 ± 2.8	.002
BRUSELAS Día 2	4.3 ± 3.1	7.8 ± 2.1	.001
BRUSELAS Día 5	4.4 ± 2.6	8.8 ± 1.8	.001

Tabla 5. Comparativo de valores de calificación de escalas de falla orgánica SOFA y BRUSELAS entre vivos y muertos en el grupo de quirúrgicos abdominales con choque séptico (pacientes de terapia intensiva).

Variable	Quirúrgico con choque séptico (vivos) N=35	Quirúrgico con choque séptico (muertos) N=17	p	Tamaño del efecto
LG 10 sTREM-1 Ingreso	2.48 ± .63	2.82 ± .77	.145	0.5
LG 10 sTREM-1 día 2	2.55 ± .47	2.60 ± .59	.794	0.1
LG 10 sTREM-1 día 5	2.56 ± .41	2.73 ± .43	.464	0.4
Expresión de TREM-1 en monocitos al ingreso	81.3 ± 15.5	78.5 ± 21.0	.837	0.1
Expresión de TREM-1 en neutrófilos al ingreso	58.4 ± 30.0	9.0 ± 8.6	.064	2.5

Tabla 6. Comparativo de valores de sTREM-1 con transformación logarítmica y expresión de TREM-1 en monocitos y neutrófilos entre vivos y muertos en el grupo de pacientes quirúrgicos abdominales con choque séptico.



Variable	Quirúrgicos con choque séptico (Vivos) N=35	Quirúrgicos con choque séptico (Muertos) N=17	p	Tamaño del efecto
Log 10 de IL-2* del día de ingreso	.997 ± .24	1.06 ± .16	.448 .668 U Mann-Whitney	0.3
Log 10 de IL-6 del día de ingreso	2.62 ± .71	3.22 ± .56	.022	0.9
Log 10 de IL-10* del día de ingreso	.824 ± .34	1.33 ± .53	.006 .011 U Mann-Whitney	1.1
*Indica distribución no normal de los datos.				

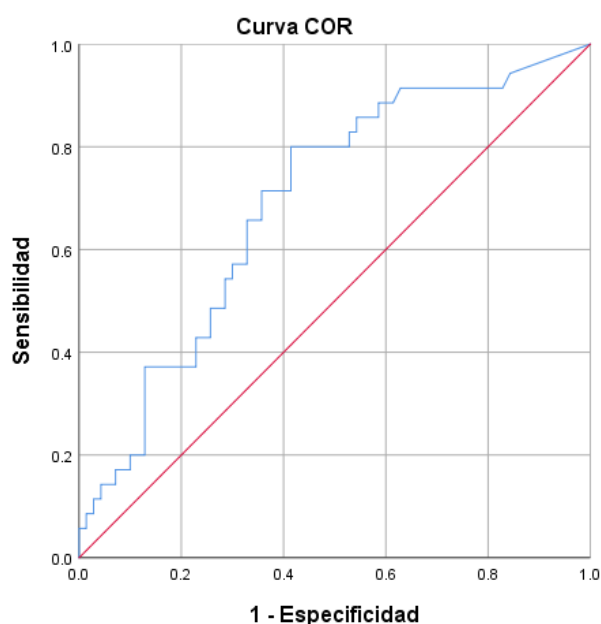
Tabla 7. Comparativo de valores de Interleucinas 2, 6 y 10 del día de ingreso entre vivos y muertos en el grupo de quirúrgicos abdominales con choque séptico.

Variabes	Pearson	Significancia
sTREM-1 día 0 y SOFA día 0	.412	.001
sTREM-1 día 2 y SOFA día 2	.425	.005
sTREM-1 día 5 y SOFA día 5	.518	.010
sTREM-1 día 0 y Bruselas día 0	.414	.001
sTREM-1 día 2 y Bruselas día 2	.507	.001
sTREM-1 día 5 y Bruselas día 5	.611	.002

Tabla 8. Correlación de Pearson entre el valor de sTREM-1 transformado logarítmicamente y las calificaciones de las escalas de falla orgánica de SOFA y BRUSELAS el día del ingreso al 2o y 5o día de internamiento.

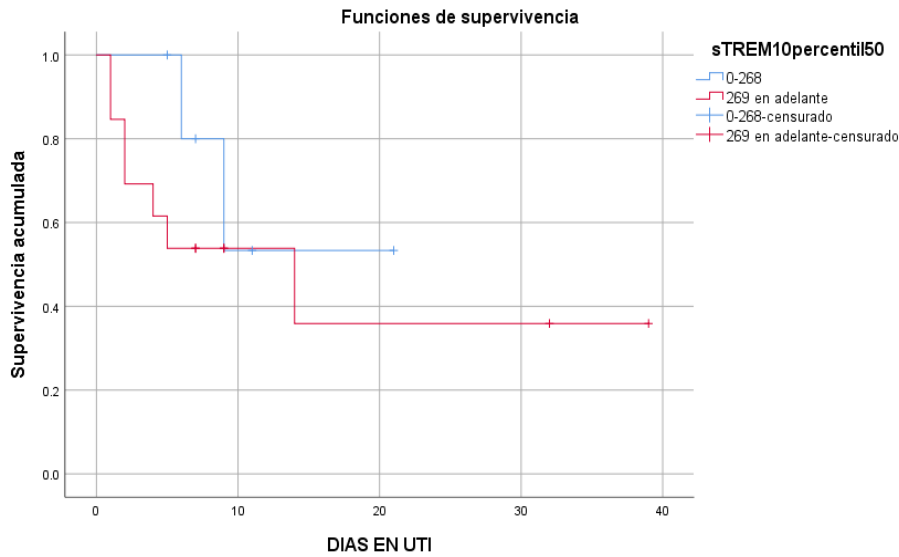
Variables	Rho de Spearman	Significancia
sTREM-1 e IL-6 del día de ingreso	.329	.001
sTREM-1 e IL-10 del día de ingreso	.421	.001
sTREM-1 e IL-13 del día de ingreso	.244	.013
sTREM-1 e Interferon día de ingreso	.319	.129
sTREM-1 e IL-10 del día 2	.240	.035
sTREM-1 e IL-10 del día 5	.409	.022

Tabla 9. Correlación de Spearman entre el valor total de sTREM-1 y el valor total de Interleucina 6, 10, 13 e interferón gama el día de ingreso y con la Interleucina 10 al 2o y 5o día de internamiento.



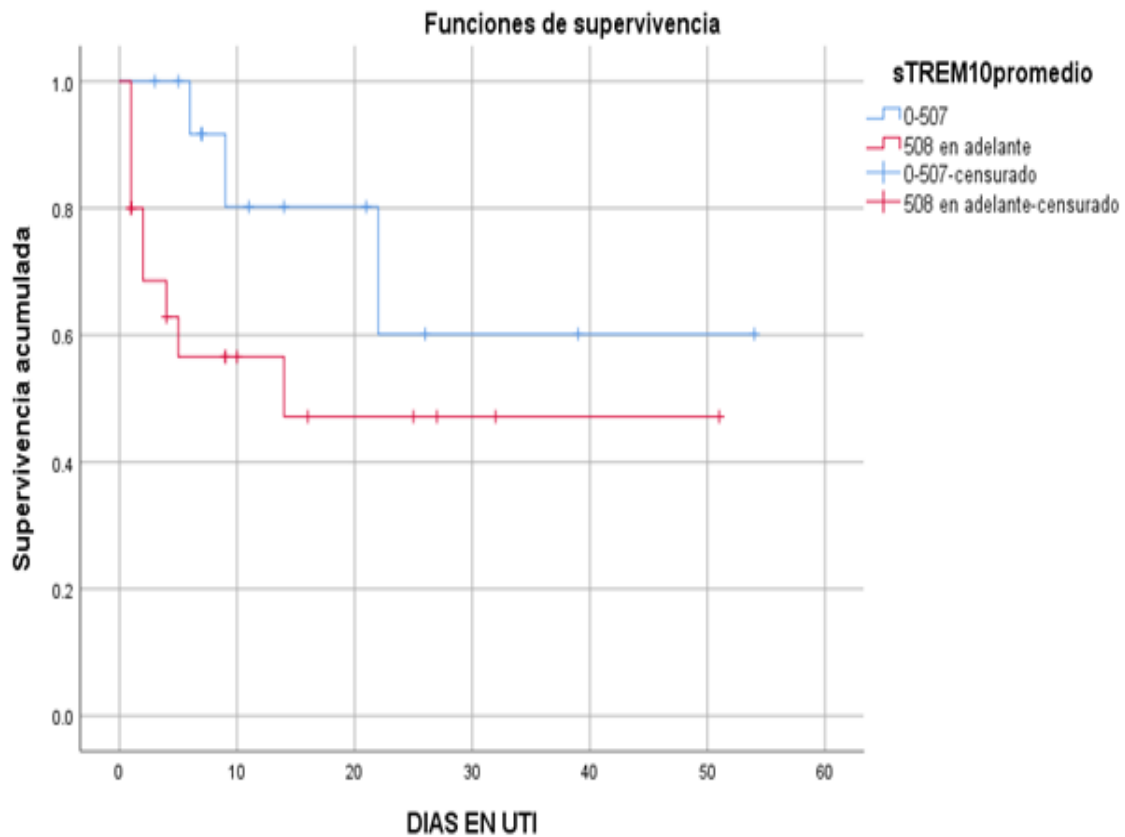
Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Figura 15. Curva ROC de sTREM-1 con punto de corte de 346 pg/ml, para diferenciar entre pacientes con cirugía abdominal con y sin choque séptico, con área bajo la curva de 0.722, con sensibilidad de 71 % y especificidad de 69 %.



Log Rank = .391

Figura 16. Curva de Kaplan Meier con un valor de corte de sTREM-1 de 268 pg/ml (cuartil 50).



Log Rank = .100

Figura 17. Curva de Kaplan Meier con un valor de corte de sTREM-1 de 507 pg/ml (promedio).

Variable	OR	IC (95 %)	p
Edad	1.015	.981 – 1.052	.391
Sexo	.818	.304 – 2.202	.692
IMC	.986	.912 – 1.065	.718
Leucocitos día de ingreso	1.114	1.036 – 1.198	.003
LOG 10 sTREM-1 día de ingreso	1.705	.741 – 3.925	.209

Tabla 10. Regresión logística para diferenciar pacientes quirúrgicos abdominales con y sin choque séptico.

Paso	Chi-cuadrada	gl	significancia
<b>1</b>	<b>8.327</b>	<b>8</b>	<b>.402</b>

Bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow.

Paso	Logaritmo de la verosimilitud -2	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
<b>1</b>	<b>110.415</b>	<b>.168</b>	<b>.227</b>

Resumen del modelo.

Variable	OR	IC (95 %)	p
Edad	1.034	.998 – 1.071	.061
Sexo	.661	.240 – 1.818	.422
IMC	.998	.923 – 1.079	.958
Leucocitos día de ingreso	1.115	1.040 – 1.195	.002
sTREM-1 valor de corte 268 pg/ml (percentil 50) día de ingreso	.341	.128 – .905	.031

Tabla 11. Regresión logística para diferenciar pacientes quirúrgicos abdominales con y sin choque séptico.

Paso	Chi-cuadrada	gl	significancia
<b>1</b>	<b>11.341</b>	<b>8</b>	<b>.183</b>

Bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow.

Paso	Logaritmo de la verosimilitud -2	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
<b>1</b>	<b>111.517</b>	<b>.203</b>	<b>.277</b>

Resumen del modelo.

Variable	OR	IC (95 %)	p
Edad	1.027	.987 – 1.068	.185
Sexo	2.416	.754 – 7.744	.138
Leucocitos día de ingreso	1.121	1.030 – 1.219	.008
Hemoglobina día de ingreso	.509	.394 – .659	.001
sTREM-1 valor de corte 507 pg/ml (promedio) día de ingreso	.440	.127 – 1.525	.195

Tabla 12. Regresión logística para diferenciar pacientes quirúrgicos abdominales con y sin choque séptico.

Paso	Chi-cuadrada	gl	significancia
<b>1</b>	<b>10.710</b>	<b>8</b>	<b>.219</b>

Bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow.

Paso	Logaritmo de la verosimilitud -2	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
<b>1</b>	<b>87.982</b>	<b>.451</b>	<b>.604</b>

Resumen del modelo.

Variable	OR	IC 95 %	p
Leucocitos del día de ingreso	1.043	.954 – 1.140	.357
LOG 10 de sTREM-1 del día de ingreso	.440	.094 – 2.067	.299
SOFA del día de ingreso	1.354	1.014 – 1.807	.040
Interleucina 10 del día de ingreso	1.063	.977 – 1.157	.153

Tabla 13. Regresión logística para diferenciar pacientes quirúrgicos abdominales con choque séptico vivos o muertos.

Paso	Chi-cuadrada	Gl	significancia
<b>1</b>	<b>10.858</b>	<b>8</b>	<b>.145</b>

Bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow

Paso	Logaritmo de la verosimilitud -2	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
<b>1</b>	<b>33.229</b>	<b>.304</b>	<b>.424</b>

Resumen del modelo.

Variable	OR	IC 95 %	p
Leucocitos del día de ingreso	1.031	.942 – 1.129	.505
sTREM-1 valor de corte 268 pg/ml (percentil 50) del día de ingreso	.359	.041 – 3.153	.355
SOFA del día de ingreso	1.391	1.039 – 1.864	.027
Interleucina 10 del día de ingreso	1.053	.982 – 1.128	.147

Tabla 14. Regresión logística para diferenciar pacientes quirúrgicos abdominales con choque séptico vivos y muertos.

Paso	Chi-cuadrada	GI	significancia
<b>1</b>	<b>14.081</b>	<b>8</b>	<b>.080</b>

Bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow

Paso	Logaritmo de la verosimilitud -2	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
<b>1</b>	<b>32.858</b>	<b>.318</b>	<b>.446</b>

Resumen del modelo.



## ANEXOS.

Hoja de recolección de datos.

<b>Caso</b>		<b>Expediente</b>			<b>Cama</b>	
<b>Nombre</b>				<b>Edad</b>		
<b>Sexo</b>						
<b>Vasoactivo pre-UTI</b>		<b>Ingreso H</b>		<b>Egreso H</b>		<b>Motivo de alta</b>
<b>Procedencia</b>		<b>Ingreso UTI</b>		<b>Egreso UTI</b>		<b>Motivo de alta</b>
<b>Peso</b>		<b>Talla</b>		<b>I.M.C.</b>		
<b>Infección respiratoria</b>		<b>Infección hospitalaria</b>		<b>DxSAPS 3</b>		<b>SAPS 3 / Mort.</b>
<b>Diagnósticos:</b>						
<b>MOTIVO(S) DE INGRESO ( Palomear, puede ser más de uno)</b>						
<b>Choque séptico, mixto o indefinido</b>		<b>Choque hipovolémico hemorrágico y no hemorrágico</b>				
<b>Convulsiones</b>		<b>Efecto de masa intracranial</b>				
<b>Déficit neurológico focal</b>		<b>Abdomen agudo, otros</b>				
<b>Pancreatitis grave</b>		<b>Insuficiencia hepática</b>				
<b>Trastornos del ritmo cardíaco</b>		<b>Otros</b>				
<b>Coma, estupor, obnubilación, trastorno del nivel de alerta, confusión, agitación o delirio</b>						
<b>SOLO PARA PACIENTE PROCEDENTE DE QUIRÓFANO, RECUPERACIÓN O HEMODINAMIA ( Palomear)</b>						
<b>Cirugía electiva</b>		<b>Cirugía urgente</b>				
<b>Cirugía de trasplante</b>		<b>Bypass aortocoronario sin cirugía valvular</b>				
<b>Neurocirugía por un EVC</b>		<b>Otra cirugía diferente</b>				
<b>Trauma u otra cirugía aislada que incluya tórax, abdomen o miembros / Politrauma</b>						
<b>FECHA ( Anotar sólo el día )</b>						
<b>Ingresos hídricos ( L ) ( 1 decimal)</b>						
<b>Egresos hídricos (L) ( 1 decimal)</b>						
<b>Uresis Kg /hora ( 2 decimales)</b>						
<b>Niveles séricos de sTREM</b>						
<b>Leucos más altos ( x1,000) ( 1 decimal)</b>						
<b>Lactato mayor ( 1 decimal)</b>						
<b>pHa más bajo ( 2 decimales)</b>						
<b>PAS más baja</b>						
<b>IK (PaO<sub>2</sub>) menor ( sin decimales)</b>						
<b>Plaquetas más bajas (x 1,000)</b>						
<b>Glasgow más bajo ( potencial sin sedar)</b>						
<b>Creatinina más alta ( 1 decimal)</b>						
<b>BT más altas ( 1 decimal)</b>						
<b>Bruselas</b>						<b>69</b>

<b>Dos ó más fármacos IV</b>										
<b>VMI ( I=Inicio; T= Término)</b>										
<b>Número de vasoactivos</b>										
<b>Diálisis (DP), Hemodiálisis ( H)</b>										
<b>Intubación (I) ó reubicación ( R)</b>										
<b>Marcapaso(M) / Cardioversión ( C)</b>										
<b>Endoscopia (E) / Fibrobronco (F)</b>										
<b>Cirugía ya estando en UTI ( especifique)</b>										
<b>Lavado gástrico</b>										
<b>TAC (T) / RMN ( R)</b>										
<b>Salida de UTI A Estudio o QX</b>										
<b>NEMS</b>										

## **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DIRIGIDA AL FAMILIAR RESPONSABLE DEL PACIENTE EN TERAPIA INTENSIVA**

“Correlación de TREM-1 soluble, perfil de citocinas y sepsis en pacientes sometidos a cirugía abdominal ”

- Este proyecto corresponde a un tipo de investigación con riesgo mínimo y se llevará a cabo en la unidad de terapia intensiva del Hospital General de México.
- A los pacientes que ingresen al estudio se les tomará una muestra sanguínea de 10 mililitros, lo que equivale a una cucharada sopera. La toma de la muestra se puede hacer de dos maneras: a) Obtención de 10 mililitros de sangre por aspiración proveniente de un cateter (dispositivo que se coloca a muchos pacientes hospitalizados para administración de medicamentos y nutrición intravenosa) esta es la forma más común de toma de la muestra sanguínea. b) Punción venosa percutanea aspirando 10 mililitros de sangre haciendo presión negativa con el embolo de la jeringa (toma de la muestra sanguínea con jeringa a traves de la piel). Los riesgos de esta última forma de tomar la muestra son mínimos ya que el procedimiento se hace rutinariamente en terapia intensiva y son: dolor transitorio , acumulo de pequeña cantidad de sangre en el sitio de punción (hematoma) y moretón en el sitio de punción.
- El beneficio de la toma de la muestra es que la información obtenida, en el futuro permitirá identificar pacientes con infección intraabdominal en forma más temprana y hacer un seguimiento por laboratorio que permita detectar en una forma más oportuna aquellos pacientes con complicaciones que pudieran ocasionar una mala evolución, de este modo poder darles una atención que mejore sus probabilidades de curarse.

Hoja 1/3

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DIRIGIDA AL FAMILIAR  
RESPONSABLE DEL PACIENTE EN TERAPIA INTENSIVA**

“Correlación de TREM-1 soluble, perfil de citocinas y sepsis en pacientes sometidos a cirugía abdominal ”

- En caso de que Usted acepte participar en este estudio, se le garantizará que sus datos serán manejados confidencialmente por parte de los médicos responsables del proyecto, esto significa que los datos que identifican al paciente no serán dados a conocer públicamente.
- Por el contrario, si Usted no desea participar en el estudio, tiene la libertad de negarse, sin que ello repercuta en su atención médica.
- Se le garantizará que Usted estará informado de los resultados del proyecto si usted así lo solicita.
- Durante la investigación, Usted tiene la libertad de realizar cualquier pregunta y expresar sus inquietudes y los médicos responsables estarán obligados a atenderlo. Usted también tiene la libertad de retirarse del proyecto en el momento en que lo decida.
- Participar en este estudio no representa ningún costo extra para Usted y ningún riesgo adicional.

Los médicos responsables del proyecto son el Dr. Juan Pedro Chávez Pérez 04455-21 86 16 04 y la Dra. Rosa María Wong Chew 56 23 23 00 ext. 45018 a quienes usted podrá acudir para cualquier aclaración las 24 hrs. del día. También puede dirigirse al presidente de la Comisión de Ética Dr. Jesus Carlos Briones Garduño teléfono 27 89 20 00 extensión 1380 durante el turno matutino ya que el es responsable de que sus derechos sean respetados.

Hoja 2/3

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DIRIGIDA AL FAMILIAR  
RESPONSABLE DEL PACIENTE EN TERAPIA INTENSIVA**

“Correlación de TREM-1 soluble, perfil de citocinas y sepsis en pacientes sometidos a cirugía abdominal ”

Yo \_\_\_\_\_ (nombre del paciente o familiar responsable) \_\_\_\_\_, he sido informado(a) de los riesgos y beneficios de participar en el presente proyecto y todas mis dudas han sido aclaradas por los médicos responsables.

\_\_\_\_\_  
Firma del familiar responsable

Dirección y teléfono

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de un testigo

Dirección, teléfono y parentesco

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de un testigo

Dirección, teléfono y parentesco

\_\_\_\_\_  
Lugar y fecha.

Hoja 3/3