

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.



FACULTAD DE MEDICINA.

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO.

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO.

SECRETARÍA DE SALUD.



IDENTIFICACIÓN DE CÉLULAS LINFOIDES INNATAS (GRUPOS 1 Y 3) Y SU ASOCIACIÓN CON LA EVOLUCIÓN Y EL RIESGO DE INFECCIONES EN PACIENTES CON INFARTO CEREBRAL.

PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO SUBESPECIALISTA EN
NEUROLOGÍA CLÍNICA.

PRESENTA.

MITZEL DEL CARMEN PÉREZ CARETA.

ASESOR DE TESIS:

DRA. ANGÉLICA ERNESTINA RUIZ FRANCO.

ASESOR METODOLÓGICO.

DR. MARIO ADÁN MORENO EUTIMIO.

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2017.





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

A DIOS,
POR TODAS LAS COSAS QUE ME HAS PERMITIDO VIVIR,
POR TODAS LAS PERSONAS QUE ME HAS CONCEDIDO AMAR
Y POR TODO LO MARAVILLOSO QUE HA SIDO DESCUBRIRTE
HASTA EN EL MÁS ÍNFIMO DETALLE.

A MI ABUELITA ELPIDIA MENDOZA (+),
QUIZÁS EL TIEMPO ME BORRÓ DE TU MEMORIA,
PERO JAMÁS TE BORRARÁ DE MI CORAZÓN.

A MIS ABUELITOS ROBERTO Y ESTHER:
CUYO AMOR INCONDICIONAL ME ACOMPAÑA Y ME GUÍA.

A MIS PADRES Y MI HERMANO:
GRACIAS POR AYUDARME A CRECER,
DARME SU AMOR
Y BRINDARME SIEMPRE SU APOYO,
POR USTEDES: TODO ES POSIBLE.

¡Actúa en vez de suplicar!
¡Sacrifícate sin esperanza de gloria
ni recompensa!
Si quieres conocer los milagros,
hazlos tú antes.
Sólo así podrá cumplirse
tu peculiar destino.

Ludwig Van Beethoven

CONTENIDO.

I. INTRODUCCION.	1
II. ANTECEDENTES	2
a. INFARTO CEREBRAL: CONCEPTOS, EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE RIESGO, TRATAMIENTO.	2
b. INFARTO CEREBRAL E INFECCIONES.	3
i. ONTOGENIA DE LAS CLI.	5
ii. ACTIVACIÓN DE LAS CLI.	7
iii. LAS CLI EN LA REPARACIÓN DE TEJIDOS.	8
iv. LAS CLI EN PATOLOGÍA	9
III. JUSTIFICACION.	10
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	11
V. HIPOTESIS.	12

VI. OBJETIVO.	13
a. GENERAL.	13
b. ESPECIFICOS.	13
VII. MATERIAL Y METODOS.	14
a. DISEÑO METODOLOGÍCO	14
i. GRUPO DE ESTUDIO.	14
b. CRITERIOS DE SELECCIÓN.	14
i. CRITERIOS DE INCLUSION.	14
ii. CRITERIOS DE EXCLUSION.	14
iii. CRITERIOS DE ELIMINACION.	15
c. VARIABLES.	15
d. PROCEDIMIENTOS.	17
e. ANALISIS ESTADISTICO.	21
f. RECURSOS.	22
VIII. ASPECTOS ÉTICOS.	23

IX. ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD.	24
X. RESULTADOS.	26
XI. DISCUSION.	35
XII CONCLUSIONES.	40
XIII. SUGERENCIAS PARA ESTUDIOS POSTERIORES.	42
XIV. BIBLIOGRAFIA.	43
XV. ANEXOS.	52
a. HOJA DE CAPTURA DE DATOS	52
b. HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	53

I. INTRODUCCION.

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

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

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

II. ANTECEDENTES.

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

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

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

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

Una vez establecido el déficit neurológico agudo, es importante el tratamiento oportuno y rápido, ya que se ha observado que los mejores pronósticos, son mejores en los pacientes que acuden oportunamente a las unidades médicas, en

especial cuando se encuentran en periodo ventana (es decir, un periodo menor de las 4.5 horas desde el inicio de los síntomas) para poder realizar ya sea terapia trombolítica o terapia endovascular, de acuerdo con las características individuales de cada paciente y una valoración médica oportuna y eficaz (2,13,14).

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

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

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

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

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

A raíz de lo previamente citado, se han realizado varios estudios, en los cuales se han intentado encontrar biomarcadores séricos que incluyen: IL - 1ra, IL1RN, Interleucina 10, Interleucina 6, proteína C reactiva (17,18), las cuales, puedan funcionar como variables independientes y predictoras de infección en los pacientes post infarto (17), no obstante, han fallado en encontrar a aquellos

pacientes susceptibles a infección, sin embargo, ésta es considerada una herramienta prometedora para el tratamiento preventivo, que pueda llegar a mejorar los pronósticos a largo plazo de los pacientes (19).

Una de las escalas que ayuda a valorar el riesgo asociado en infarto cerebral es la escala A2DS2, la cual toma en cuenta variables como la edad (>75 años = 1 punto), fibrilación auricular (1 punto), disfagia (2 puntos), sexo masculino (1 punto), severidad del infarto con la escala de NIHSS (0-4 = 0, 5 -15 = 3 puntos y mayor de 16 = 5 puntos), in embargo, un adecuado valor de corte no se ha establecido (valores mayores de 4 puntos se asocian con una sensibilidad del 91% y especificidad del 57% de presentar neumonía por broncoaspiración) (20-22).

Respecto a lo anteriormente mencionado, los linfocitos innatos o las células linfoides innatas (CLI), son un grupo heterogéneo de células inmunes con dos características principales: tienen un origen linfoide, lo cual los diferencia de la célula progenitora linfoide común y de sus vías de señalización y carecen de receptores antígeno específico y por lo tanto no requieren de proteínas RAG para su desarrollo(23). Se dividen en tres grupos principalmente (CLI - 1, CLI-2 y CLI-3) (23,24) y se señalarán sus características generales (más adelante se ahondara en ello): el grupo 1 (CLI-1), se encarga de la producción de IFN- γ y para la secreción de gránulos con granzima B y perforina, las cuales inducen la muerte en células con cáncer o células infectadas por microbios intracelulares. El grupo 2 (CLI-2), produce citocinas que se encargan principalmente de la inmunidad antihelminfos. Y los del grupo 3 (CLI-3) es un grupo altamente complejo incluyendo la activación de citocinas proinflamatorias como IL-22 (importante para la protección y remodelación del epitelio contra patógenos), así como el uso de la Vitamina A, reduciendo el riesgo de infecciones virales (44, 46).

Como se verá más adelante, estos linfocitos innatos, han demostrado roles en el control de infección temprana, regulación adaptativa inmune, desarrollo de tejido linfoide y homeostasis (44, 51).

Las CLI reflejan los fenotipos y funciones descritos para los linfocitos T CD4+ convencionales. Por ejemplo, las células NK se pueden considerar las homólogos innatas de los linfocitos T citotóxicos CD8+, mientras que las CLI-1, CLI-2 y CLI-3 representan las homólogas innatas de los linfocitos T CD4+ (Th) tipos 1 (Th1), 2 (Th2) y 3 (Th17). En contraste con los linfocitos Th, las CLI no expresan receptores de antígeno (TCR: Receptor de Células T), ni se someten al proceso de selección clonal que lleva a la expansión de clonas específicas en respuesta a su antígeno. Las CLI, en cambio, reaccionan rápidamente a las señales de infección o lesión de tejidos, secretando una gran variedad de proteínas, como citocinas que dirigen la respuesta inmune adaptativa con base al tipo inicial de agresión (26-30)

Además de protección, las CLI tienen otras funciones importantes. Por ejemplo, en el tejido adiposo, las CLI-2 regulan la termogénesis y previenen la inflamación local. En ocasiones, las CLI (CLI-1 y 3) pueden conducir al síndrome metabólico, resistencia a la insulina y obesidad asociada. Las funciones de las CLI en el metabolismo han generado un nuevo campo de investigación que posiblemente ayudará a explicar como el sistema inmune innato participa en algunas funciones del hospedero que no están directamente relacionadas con la protección contra microorganismos. Además, las CLI participan en la reparación tisular (28-34).

Ontogenia de las CLI

Durante la hematopoyesis, el progenitor linfoide común (PLC) da lugar a los linfocitos T y B, además de las células NK y las células inductoras de tejido linfoide (iTIL), estas últimas inductoras del desarrollo de los ganglios linfáticos y placas de Peyer (43, 44). Sin embargo, a partir de 2008, el campo de las células linfoides se ha expandido dramáticamente. Inicialmente con las células iTIL, que expresan marcadores asociados con células NK y se denominaron células NK22, por expresar el receptor de citotoxicidad natural 22 (NCR22) y además secretar la IL-22

(29-32). Posteriormente se describieron células cooperadoras naturales o "nuocitos" que se expanden en respuesta a la infección por helmintos, y promueven la eliminación de éstos, generando una respuesta tipo 2 (45, 46). Por otro lado se describieron células NK no citotóxicas que fueron aislados del epitelio intestinal (47, 48).

Para evitar el caos en la diversidad de linfocitos innatos carentes de receptor de antígeno, se decidió agrupar a todas estas células en una familia de "células linfoides innatas", o CLI y como se mencionó previamente, son tres categorías principalmente: ILC1s, ILC2s y ILC3s los cuales reflejan los perfiles de expresión de citocinas de los linfocitos T CD4+ clásicos subtipos Th1, Th2, y Th17 (49).

Las CLI se desarrollan a partir del mismo PLC que da lugar a los precursores de linfocitos B, linfocitos T, células NK, y el recientemente descrito precursor linfoide común de células linfoides innatas que expresan Id2 y niveles variables de la proteína tipo dedo de zinc de leucemia promielocítica (PLZF) (50-52). Aunque se desconoce el sitio donde se originan, la lógica sugiere que el sitio primario de desarrollo de las CLI es el hígado durante la etapa fetal y la médula ósea después del nacimiento, debido a que estos órganos linfoides primarios albergan los progenitores linfoides comunes, una vez generadas, las CLI maduras salen a la circulación sanguínea hacia los tejidos guiados por moléculas de adhesión y quimiocinas, similares a los utilizados por los linfocitos T (33-40).

Este modelo es apoyado por la escasa presencia de CLI en los tejidos en condiciones basales, excepto en mucosas y por el rápido reclutamiento de las CLI después de una infección o daño tisular. Sin embargo, precursores de CLI pueden salir del hígado fetal o de la médula ósea y completar su maduración en respuesta a las señales locales, como lo hacen los linfocitos T vírgenes que se diferencian en los diferentes subconjuntos de células efectoras (41-42).

Activación de las CLI

Las CLI reaccionan al microambiente a través de los receptores de citocinas. Por ejemplo las células NK y las CLI-1 se expanden y secretan interferón gamma (IFN- γ) en respuesta a IL-12, IL-15 e IL-18 producida por las células mieloides, así como por las células no hematopoyéticas en respuesta típicamente a patógenos intracelulares (47, 48, 50).

Las CLI-2, por otra parte, responden a las citocinas derivadas del epitelio, como IL-25, IL-33, linfopoyetina tímica del estroma (TSLP), IL-4 liberada por los basófilos y productos lipídicos de la ruta del ácido araquidónico, en respuesta a la infección por parásitos, alérgenos y por la lesión de epitelios (53 - 55). La activación de las CLI-2 conduce a la producción de grandes cantidades de IL-4, IL-5, e IL-13.

Las CLI-3 responden principalmente a la IL-1 β e IL-23 producida por las células mieloides en respuesta a la infección bacteriana y fúngica (56-58). Las CLI-3 producen linfotoxinas, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), IL-22 e IL-17 en forma temprana, incluso desde el feto, después del nacimiento y durante los procesos inflamatorios (59, 60).

Las CLI en la reparación de tejidos

Las CLI-2 están implicadas en la reparación tisular mediante la producción de IL-13 y anfirregulina (ligando del receptor del factor de crecimiento epidérmico). En un modelo de ratones infectados con el virus de la influenza H1N1, las CLI-2 contribuyen a la reparación de tisular a través de la anfirregulina. Por otra parte, en lesiones de las vías biliares, que pueden conducir a enfermedad grave del hígado, la activación de las CLI-2 por IL-33 promueve la proliferación de los colangiocitos, permitiendo la restauración del epitelio a través de IL-13 (61, 62).

En el tejido graso, las CLI-2 producen IL-13, que protege de la inflamación inducida por las CLI-3, la cual conduce a síndrome metabólico, resistencia a la

insulina, y diabetes. La IL-13 induce reclutamiento de eosinófilos, activación alternativa de macrófagos (M2) y promueve la producción de matriz extracelular y moco por células del estroma y células epiteliales, respectivamente (63,64).

Las CLI-3 promueven la reparación tisular mediante la producción de linfotoxina (LT α 1 β 2) e IL-22. En modelos de infección con el virus de coriomeningitis linfocítica, donde existe destrucción de las células del estroma linfático, las CLI-3 restauran el estroma a través de LT α 1 β 2. La IL-22 tiene una función general en la protección de las células epiteliales, principalmente a través de la activación de vías anti-apoptóticas (44, 58, 66).

En la enfermedad de injerto contra hospedero, las CLI-3 protegen a las células madre epiteliales intestinales de la muerte celular. En ese contexto, un subconjunto de CLI-3 que producen IL-22 protegen a los hepatocitos de la inflamación aguda del hígado, sin embargo este efecto protector se atribuye a las células TH17, fuente de IL-22 (65).

Las CLI en patología

Los pacientes con enfermedad de Crohn y los modelos murinos de colitis tienen una alta frecuencia de CLI-1, las cuales contribuyen a la patología a través de la producción de IFN- γ (47, 48). Las CLI-3 también se asocian con patología inflamatoria cuando producen tanto IL-17 como IFN- γ durante la colitis y la infección con *Salmonella enterica*, así como con la hiperreactividad de las vías respiratorias inducida por la obesidad a través de la producción de IL-17.

Los ratones deficientes en el factor de transcripción ROR- γ T carecen de CLI-2 pero no otros tipos de linfocitos como células Th2 (66). Las CLI-2 se requieren para expulsar el helminto *Nippostrongylus brasiliensis* del intestino y para inducir fibrosis pulmonar en la infección con *Schistosoma mansoni* a través de la producción

de IL-13, en ratones quiméricos que carecen de ROR- γ t sólo en el compartimento hematopoyético (67).

Las CLI-2 y la IL-13 también están asociados con la fibrosis hepática inducida por tioacetamida, tetracloruro de carbono o *Schistosoma mansoni*, y con fibrosis pulmonar, rinosinusitis crónica, y dermatitis atópica, así como con alérgenos y la exacerbación del asma en ratones (60, 62, 65).

Por último, se ha propuesto que las CLI-2 desempeñan un papel central en la obesidad y en el asma. Las CLI-2 en el tejido graso protegen de la obesidad a través de la liberación de IL-5 e IL-13 y el reclutamiento de eosinófilos (64, 65).

III. JUSTIFICACION.

Es importante recalcar que en aquellos pacientes post infarto cerebral que presentan complicaciones infecciosas, el manejo oportuno de éstas, puede mejorar el pronóstico funcional. Sin embargo, aún no se establece el uso de antimicrobianos profilácticos, por lo cual, el enfoque actual, debe de dirigirse a la búsqueda de biomarcadores inmunológicos que nos permitan identificar a los pacientes post infarto en riesgo de infección, por lo que la identificación de los linfocitos innatos de los grupos 1 y 3, pueden ser una herramienta útil para tal tarea.

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

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

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Con base a lo anteriormente mencionado, el infarto cerebral es una de las principales causas de morbilidad/mortalidad en pacientes en edad productiva; así mismo, es una de las causas de mayor costo en hospitalización (cerca de 73.7 billones de dólares anuales en los Estados Unidos); por lo cual, la detección de dichas células en pacientes con infarto agudo (dentro de las primeras 24 horas), podrá erigirse como un marcador temprano para la detección de los pacientes en riesgo de infección e iniciar tempranamente acciones que modifiquen éste riesgo; ya que las infecciones se encuentran presentes en cerca del 10 al 40% de los pacientes que ingresan por infarto cerebral y constituyen la primer causa de morbi/ mortalidad, así como el aumento en los días de estancia hospitalaria.

V. HIPOTESIS.

Nula. No existe relación entre la presencia de linfocitos innatos de los grupos 1 y 3 con el riesgo de infección en pacientes post infarto.

Alternativa. Existe relación entre la presencia de linfocitos innatos de los grupos 1 y 3 con el riesgo de infección en pacientes post infarto.

V. OBJETIVO.

a. GENERAL.

Identificar en los pacientes post infarto cerebral la presencia de linfocitos innatos de los grupos 1 y 3, por medio de sus biomarcadores de superficie.

b. ESPECIFICOS.

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

VI. MATERIAL Y METODOS.

a. DISEÑO METODOLOGÍCO

i. GRUPO DE ESTUDIO.

Cohorte, prospectivo, comparativo y de correlación.

b. CRITERIOS DE SELECCIÓN.

i. CRITERIOS DE INCLUSION.

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

ii. CRITERIOS DE EXCLUSION.

- Pacientes con ingreso hospitalario con más de 24 horas del inicio de los síntomas.
- Historia de tumor maligno.
- Infarto hemorrágico.
- Cursar con cualquier infección al momento del infarto
- Uso de terapia inmunosupresora.
- Pacientes trasplantados o con uso de inmunosupresores.

- Desnutrición.
- Estados de inmunosupresión por infección del Virus de inmunodeficiencia adquirida.

iii. CRITERIOS DE ELIMINACION.

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

c. VARIABLES.

- **Infección Post infarto.** Cualquier infección que ocurre dentro de la primera semana después del inicio de los síntomas. Considerando dicho diagnóstico con la presencia de dos o más elementos del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (temperatura mayor de 38°C o menor de 36°C, frecuencia cardiaca mayor de 90, frecuencia respiratoria mayor de 22 por minuto o PaCO₂ menor de 32 mmHg, leucocitos mayores de 12 000 o menores de 4000, o más del 10% de bandas) más un foco infeccioso identificado, ya sea por medio de alteraciones en el patrón radiográfico (radiografía de tórax), examen general de orina, urocultivo, cultivo de expectoración o hemocultivo positivo.
- **Edad.** Variable independiente cuantitativa continua. Se considerara la edad en años cumplidos a partir de la fecha de nacimiento.

- **Presión arterial.** Variable dependiente cuantitativa. Es la fuerza o presión que lleva la sangre a todas las partes del cuerpo. Al medir la presión arterial se conoce el resultado de la presión que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias. Se determina mediante el método auscultatorio, mediante un baumanómetro previamente calibrado (el cual debe de cubrir al menos 80% del brazo). La medición debe de realizarse en el paciente tranquilamente sentado, por lo menos 5 minutos, con los pies en el suelo y los brazos a nivel del corazón. La primera medición es la presión sistólica (fase 1) y la segunda medición es la presión diastólica, antes de la desaparición de los ruidos cardiacos (fase 5). De acuerdo a la JNC VII, se considera: Normal menor de 120/80 mmHg, prehipertensión 120-139 ó 80-89 mmHg, Hipertensión estadio I 140-159 o 90-99 mmHg, Hipertensión estadio II mayor de 160 o mayor de 100 mmHg.
- **Glucosa sanguínea.** Variable dependiente cuantitativa. Se toma como rango de referencia en ayuno de 70-100 mg/dl, la definición conceptual es un monosacarido ($C_6H_{12}O_6$) que representa la principal fuente de energía, que se encuentra en el plasma sanguíneo.
- **Género.** Variable nominal dicotómica.
- **Severidad Radiológica del Infarto.** Variable cualitativa ordinal. Se realiza por medio de la escala de ASPECTS, clasificando como un infarto leve de 8 a 10 puntos, un infarto moderado de 5-7 puntos y un infarto extenso cuando es menor de 4 puntos.
- **Severidad Clínica del Infarto.** Variable cualitativa ordinal. Se realiza por medio de la escala de NIHSS, clasificando como infarto

leve o menor: menor de 8 puntos, infarto moderado de 9-15 puntos e infarto severo: mayor de 16 puntos.

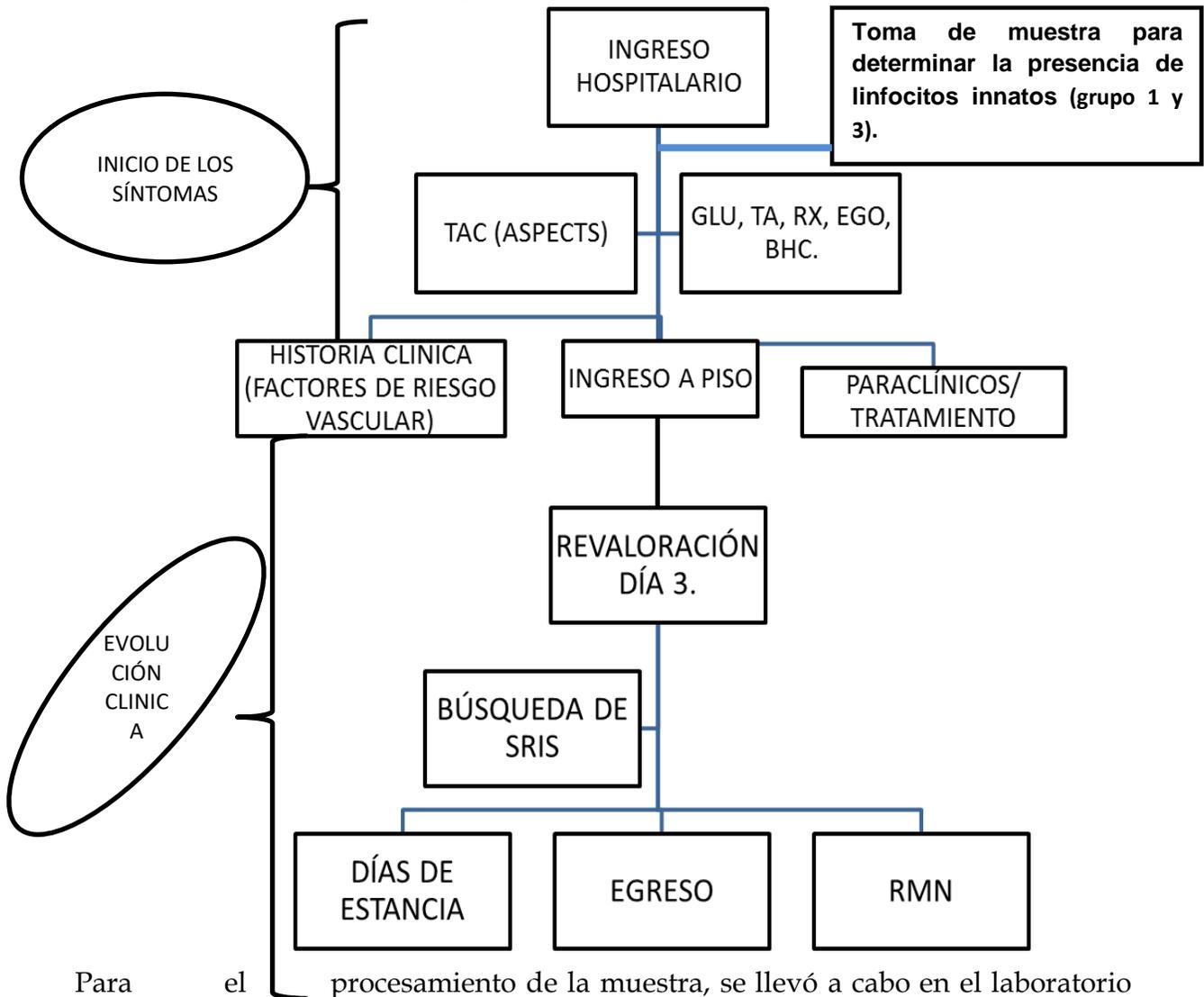
- **Inmunofenotipo CLI1:** CD45+, CD3-, CD94-, CD16-, Lin- (CD4 CD11c CD14 CD19 CD34 BDCA2 FcER1 TCR- $\alpha\beta$ TCR $\gamma\delta$), CRTH2-, CD161+, CD127+, CD117-, CD56-, IFN γ +, Tbet.
- **Inmunofenotipo CLI2:** CD45+, CD3-, CD94-, CD16-, Lin- (CD4 CD11c CD14 CD19 CD34 BDCA2 FcER1 TCR- $\alpha\beta$ TCR $\gamma\delta$), CRTH2+, CD161+, CD127+, IL-5+, IL-13+, GATA3.
- **Inmunofenotipo CLI3:** CD45+, CD3-, CD94-, CD16-, Lin- (CD4 CD11c CD14 CD19 CD34 BDCA2 FcER1 TCR- $\alpha\beta$ TCR $\gamma\delta$), CRTH2-, CD161+, CD127+, CD117+, IL-22, ROR γ t.

d. PROCEDIMIENTOS.

- Técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de la información.
- Previo al inicio del estudio, se realizaron sesiones de trabajo con los participantes en el proyecto a efecto de estandarizar los criterios y las técnicas de medición de las variables, estandarizar el calendario de actividades, así como el número de pacientes en los cuales se llevara a cabo el estudio.
- El proceso de selección de los participantes se realizó a partir de la población que ingresó al servicio de Neurología Clínica del Hospital Juárez de México, después de la aprobación del protocolo por el Comité de Investigación y Ética (CIE) y hasta completar el número de pacientes requeridos o el periodo de tiempo asignado para el ingreso de los pacientes al protocolo (un año - marzo 2016 - marzo 2017). A las

personas que cumplieron los criterios de inclusión, se les explicaron los objetivos del estudio, la relevancia del mismo, invitándolos a participar.

- Las mediciones antropométricas, exploración física, toma de muestras sanguíneas y urinarias, o cualquier procedimiento, sólo se llevaron a cabo después de la firma de la carta de consentimiento informado.
- A continuación, se muestran las actividades que se realizaron en un paciente candidato, posterior a la firma del consentimiento informado:



Para el procesamiento de la muestra, se llevó a cabo en el laboratorio de Inmunobiología en el Departamento de Investigación del Hospital Juárez de México, donde por medio de los marcadores de membrana y análisis por medio de

citometría de flujo, se identificó la presencia o ausencia de los Linfocitos Innatos de los grupos 1 y 3:

Progenitores		Marcadores Fenotípicos	Factores de Transcripción
ILC1	Células NK	NK1.1+, NKp46+, CD49a-, CD49b+, TRAIL-, CD127-, CD69-, CXCR6-, CXCR3- NK1.1+,	T-bet+, Eomes+
	ILC1	NK1.1+, NKp46+, CD49a+, CD49b-, TRAIL+, CD127+/-, CD69+, CXCR6+, CXCR3+	T-bet+, Eomes-
ILC3	NKp46+ ILC3	NK1.1-, NKp46-, CD127+	Rorgt-, T-bet+
	NKp46- ILC3	NK1.1-, NKp46+, CD127+	Rorgt-, T-bet+
	LTi Like	NK1.1-, NKp46-, CD127+, CD4+/-, CCR6+	Rorgt+, T-bet+

Tabla 1 Marcadores de Superficie.

La técnica de la citometría de flujo, lleva los siguientes pasos:

1. Obtener 4 ml de sangre anticoagulada y distribuirla en 2 tubos.
2. Un tubo a la vez, agregar 45 ml de solución de lisis y mezclar de inmediato.
3. Esperar 10 min a temperatura ambiente (para que los eritrocitos se lisen).
4. Centrifugar a 400 xg por 10 min a 4°C y decantar el sobrenadante.
5. Resuspender cada botón celular con 5 ml de solución SSB-BSA y combinar todo en un solo tubo.
6. Centrifugar a 400 xg por 5 min a 4°C y decantar el sobrenadante.
7. Lavar las células con 25 ml de solución SSB-BSA y centrifugar como en el paso anterior.
8. Ajustar la concentración de la suspensión a 5×10^6 células/ml y mantener sobre hielo.
9. Colocar 100 μ de cada anticuerpo conjugado a utilizar (en la dilución previamente optimizada) en un tubo sobre hielo. Correr en paralelo los siguientes

controles: (a) 100 μ l de solución SSB-BSA, sin ningún anticuerpo; (b) 100 μ l de algún anticuerpo conjugado de igual isotipo que cada anticuerpo anterior, pero dirigido contra un epitopo irrelevante.

10. Colocar 100 μ l de la suspensión de leucocitos en los tubos con los anticuerpos y mezclar suavemente.

11. Incubar durante 30 min sobre hielo, protegiendo de la luz.

12. Agregar 1,5 ml de solución SSB-BSA a cada tubo y centrifugar a 400 xg por 5 min a 4°C. Decantar el sobrenadante y repetir este lavado.

13. Resuspender el botón celular en 450 μ l de fijador de formalina-SSB-BSA y mantener a 4°C protegido de la luz, hasta la aplicación en el citómetro, según las instrucciones específicas de cada instrumento.

Análisis multi-paramétrico de las poblaciones de células del sistema inmune innato

Se procederá a realizar el marcaje de moléculas de superficie de las células mononucleares con diferentes anticuerpos marcados con fluorocromos en diluciones previamente estandarizadas, siguiendo los procedimientos de operación normalizados de la UIININ. Se utilizará el citómetro FACSVerse con tres laser y los resultados serán analizados mediante el software FlowJo. Se utilizarán marcadores como CD45, CD3, CD94, CD16, Lin (CD4 CD11c CD14 CD19 CD34 BDCA2 FcER1 TCR- $\alpha\beta$ TCR $\gamma\delta$), CRTH2, CD161, CD127, CD117, CD56, IFN γ , Tbet, IL-5, IL-13, GATA3, IL-22, ROR γ t. Cada tubo de tinción contendrá 5×10^6 células mononucleares y se utilizará un marcador de viabilidad para garantizar que el análisis se realice únicamente con las células vivas.

e. ANALISIS ESTADISTICO.

- a. Se realizó la recolección de datos por medio de una hoja de captura de datos, los cuales posteriormente se incluirán en el programa SSPS.
- b. Las variables numéricas serán analizadas con *t de Student* para datos con distribución paramétrica y con *U de Mann Whitney*, para los no paramétricos.
- c. Las variables cualitativas se calcularán con la prueba de *Ji cuadrada*. Se determinará significancia estadística con un intervalo de confianza (IC) del 95% y una $p < 0.05$.
- d. Para medir la fuerza de asociación, se realizará razón de momios y para correlación se determinará la prueba de correlación de Pearson.

f. RECURSOS.

Los recursos utilizados en el presente protocolo, incluyeron recursos humanos, tecnológicos y de investigación, que involucran:

- Servicio de Neurología del Hospital Juárez de México.
- Laboratorio de Inmunobiología.

Así como otros servicios de apoyo, que incluyen:

- Servicio de Radiología e Imagen.
- Laboratorio Clínico.
- Servicio de Urgencias Adultos.

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

El costo de los estudios (biometría, tomografía, examen general de orina, etc) serán pagados por el paciente, ya que son parte del abordaje inicial de todos los pacientes que ingresan a la unidad hospitalaria con el diagnóstico de Infarto Cerebral. Por otro lado, la identificación de los Linfocitos innatos de los grupos 1 y 3, serán realizados con reactivos remanentes de estudios del Dr. Mario Adán Moreno Eutimio, en el Laboratorio de Inmunobiología.

VII. ASPECTOS ÉTICOS.

Los procedimientos realizados, están de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud y con la declaración de Helsinki de 1975, así como los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica.

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

VIII. ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD.

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

- Todos los pacientes se deben manejar como potencialmente infecciosas, independientemente del diagnóstico, porque al estar en contacto con el material biológico podríamos contaminarnos.
- Se deben utilizar guantes plásticos o de látex durante la toma de la muestra y mientras se esté manipulando material biológico.
- Realizar previa asepsia al área donde se toma la muestra con el fin de no inocular microorganismos que se encuentren como flora normal en la piel al torrente circulatorio o a la muestra extraída. Se debe tener en cuenta que dicha asepsia debe ser de adentro hacia fuera para el objeto de evitar que los microorganismos arrastrados hacia el área donde ya hemos realizado desinfección.
- La jeringa con que se va a extraer la muestra debe ser completamente estéril, no debe ser reutilizada, se puede con esto contaminar la muestra y el paciente.
- Cuando ya se ha extraído la muestra, no se debe tapar la jeringa con el capuchón, ya que se corre el riesgo de pincharse con esta. Antes de esto

hay que tener en la precaución de descartar la precaución de descartar la jeringa para evitar que esta vuelva a ser reutilizada por confusión.

- Las agujas y jeringas utilizadas se deberán ser colocadas en un recipiente de material resistente a punciones y cortaduras. Estos recipientes deben ser preferiblemente amplios de paredes rígidas y semirrígidas, con tapa asegurada para su posterior descarte y contener en su interior una solución descontaminante, y estar ubicados lo más cerca posible del lugar de toma de muestra.
- Durante el procedimiento de toma de muestra es imprescindible el tapabocas para estar exento de cualquier inhalación que pueda contaminarnos o el contacto de material biológico contaminado en las mucosas nasal y bucal que puedan tener micro lesiones.
- Debe utilizarse gorro para evitar así un acercamiento con la muestra y el contacto del cabello con esta, pudiendo haber una diseminación de cualquier microorganismo allí presente.
- Todas las muestras requieren un sitio o zona especial para la recepción para indicar que en estos sitios existe una alta peligrosidad.

X. RESULTADOS.

De marzo del 2016 a marzo del 2017 se reclutaron 19 pacientes, 5 presentaron un proceso infeccioso durante su hospitalización y 14 no lo desarrollaron; de un total de 80 pacientes, 61 pacientes fueron excluidos por haber ingresado después de las primeras 24 horas de evolución, 16 por presentar un proceso infeccioso al momento del ingreso, otro paciente fue excluido durante el seguimiento; además de los 12 pacientes que no aceptaron participar en el estudio (Tabla 2).

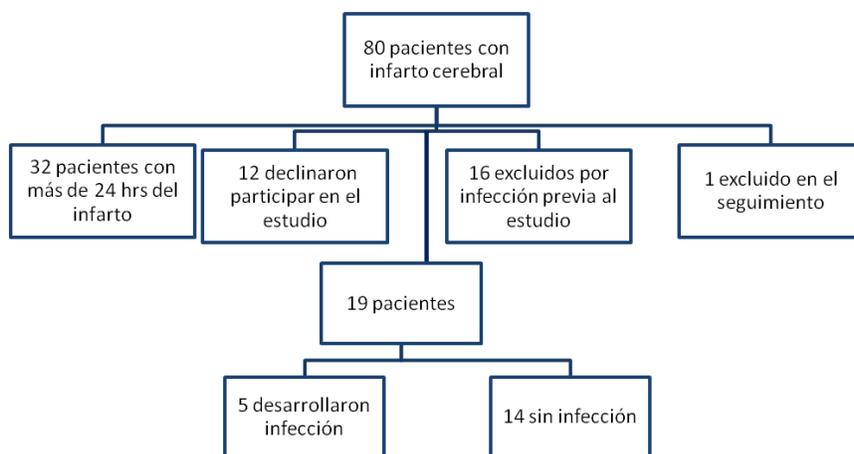
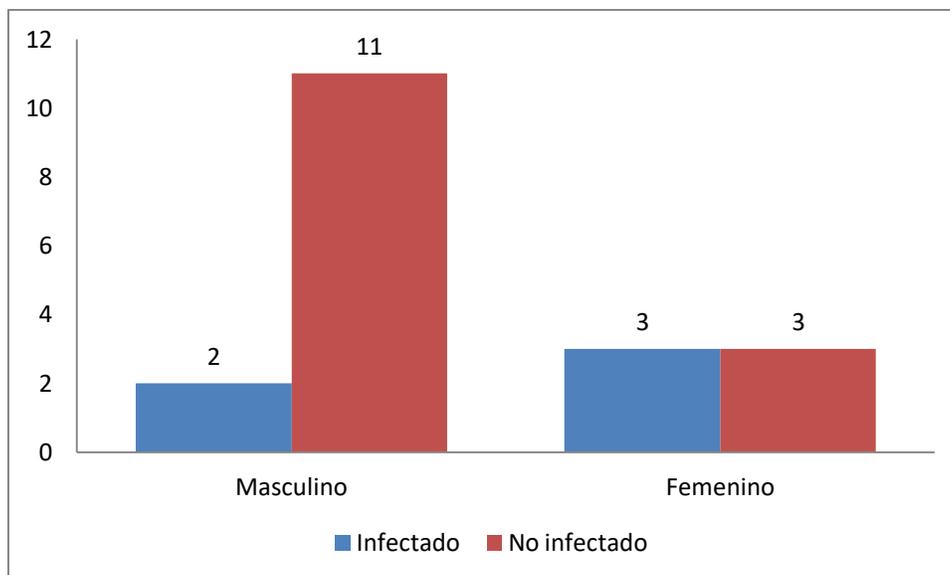


Tabla 2 Distribución de los Pacientes.

El 68% (13 pacientes) correspondieron al género masculino, mientras que el 32% (6 pacientes) al género femenino, como se puede observar en la grafica “Distribución por Género” (Grafico 1).



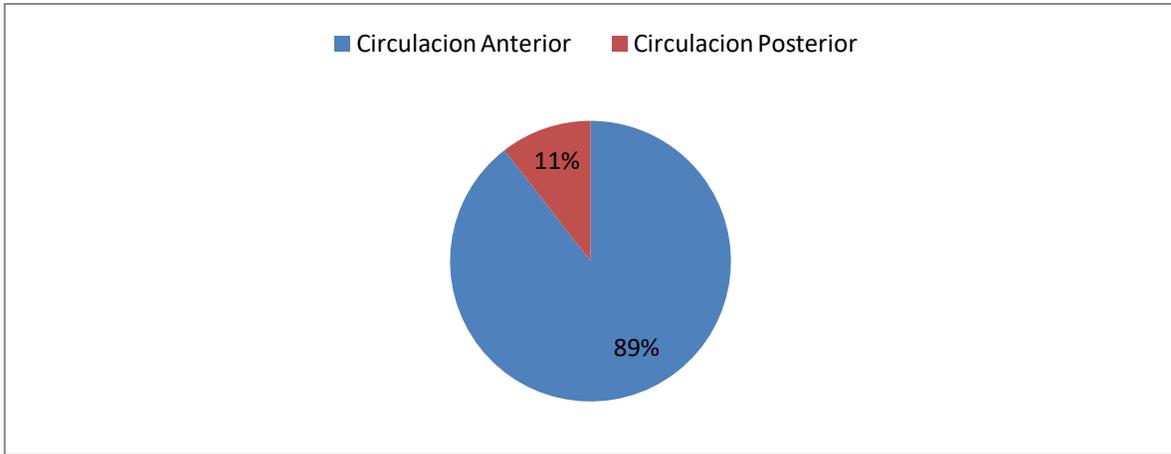
Gráfica 1 Distribución por género.

La media de edad fue de 58.20 años \pm 17.54 para el grupo de pacientes infectados, en comparación con una media de 56.35 \pm 17.24 en el grupo de los no infectados, sin encontrar una diferencia significativa ($p= 0.841$) (Tabla 3).

	Infectados n=5	No infectados n= 14	p
Edad en años μ	58.20 \pm 17.54	56.35 \pm 17.27	0.841

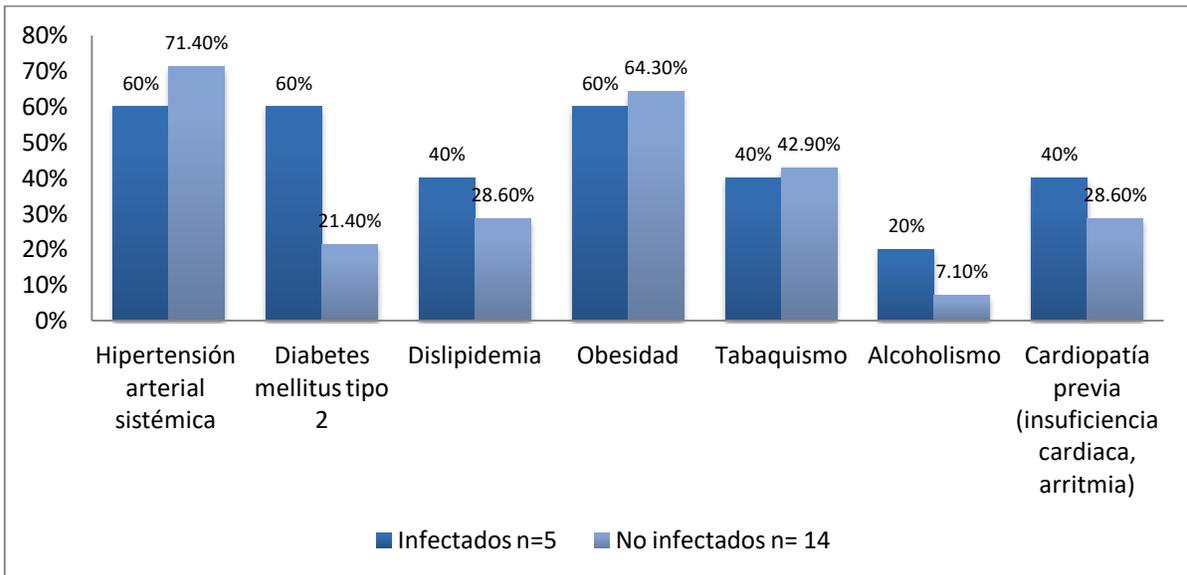
Tabla 3 Edad.

Otra de las características epidemiológicas observadas en el presente estudio, fue la tipo circulación afectada por el infarto (anterior o posterior), encontrándose que los infartos de la circulación anterior son los más comunes con un 89% del total (17 pacientes), en comparación con el 11% de los infartos de la circulación posterior (2 pacientes) (Gráfica 2):



Gráfica 2 Localización del infarto (tipo de circulación).

Realizándose el análisis de los factores de riesgo cardiovascular, se encontró que la Diabetes Mellitus tipo 2 y la Hipertensión Arterial son los factores más comunes, seguidos por obesidad, tabaquismo y el antecedente de cardiopatía previa (tales como insuficiencia cardiaca, arritmia cardiaca, entre otros) (Gráfico 3):



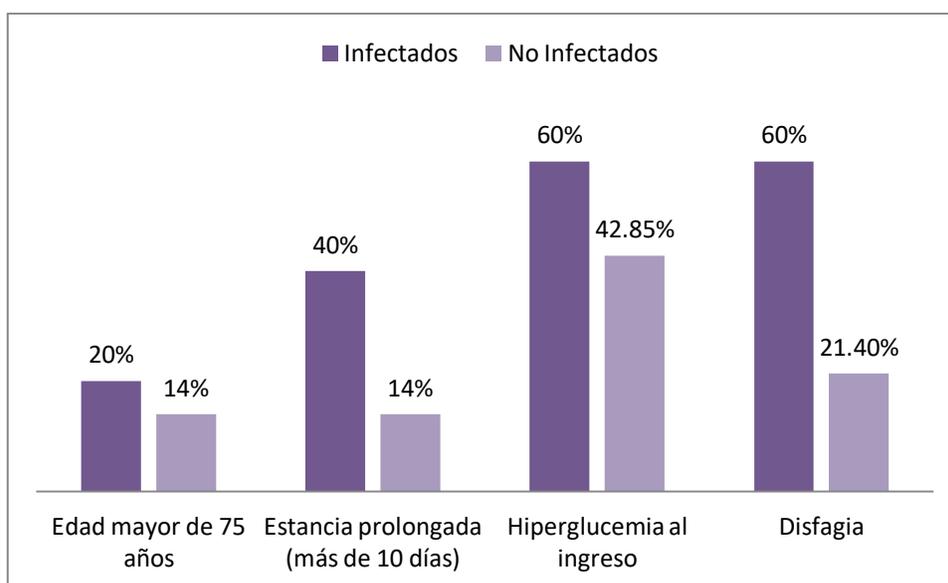
Gráfica 3 Factores de riesgo cardiovascular.

No encontramos algún factor de riesgo vascular que tuviera significancia estadística para el riesgo de infección (Tabla 4).

Factores de riesgo vascular	Factores de Riesgo n = 19		
	Infectados n=5	No infectados n= 14	p
Hipertensión arterial sistémica	3(60%)	10 (71.4%)	0.65
Diabetes mellitus tipo 2	3(60%)	3(21.4%)	1.24
Dislipidemia	2(40%)	4(28.6%)	0.65
Obesidad	3(60%)	9(64.3%)	0.87
Tabaquismo	2(40%)	6(42.9%)	0.91
Alcoholismo	1(20%)	1(7.1%)	0.45
Cardiopatía previa	2(40%)	4(28.6%)	0.65

Tabla 4 Factores de riesgo vascular.

Uno de los objetivos del presente estudio, es investigar los factores clínicos asociados con mayor riesgo de infección, entre los cuales consideramos: edad mayor de 75 años, disfagia, estancia prolongada (más de 10 días de hospitalización), escala de Coma de Glasgow a su ingreso y si la presencia de hiperglucemia a su ingreso (Gráfico 4).



Gráfica 4 Factores clínicos y el riesgo de infección.

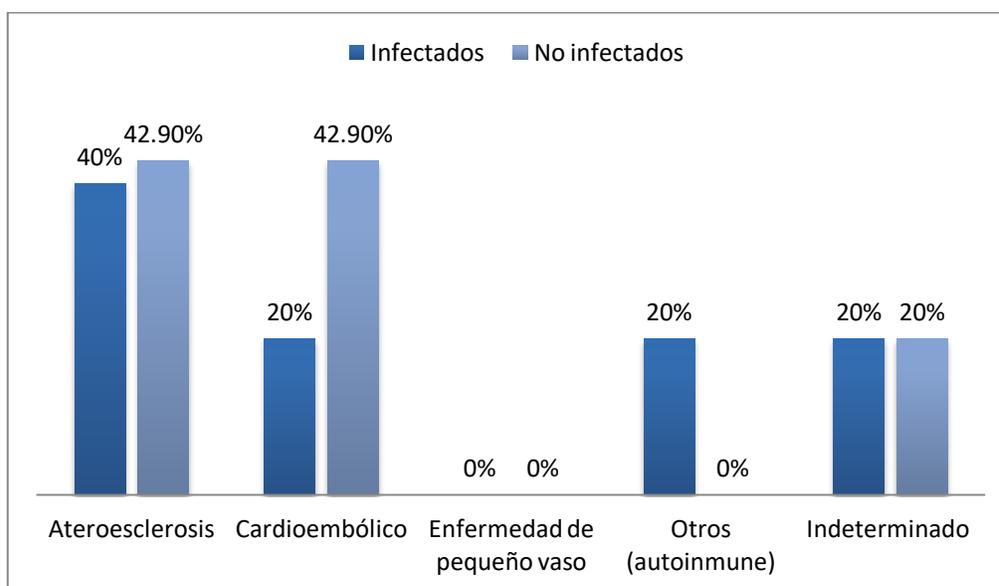
En el presente estudio, se encontró que la presencia de disfagia es un factor clínico significativo para riesgo de infección ($p=0.049$); mientras que la hiperglucemia al

ingreso, la escala de Glasgow al ingreso, la edad y los días de estancia, no fueron estadísticamente significativos.(Tabla 5).

Datos Asociados a Riesgo de Infección	Riesgo de Infección n = 19		
	Infectados n=5	No infectados n= 14	p
Edad mayor de 75 años	1 (20%)	2(14%)	0.779
Disfagia	3 (60%)	3 (21.4%)	0.049
Estancia prolongada (más de 10 días)	2 (40%)	2(14%)	0.447
Glasgow al ingreso (media)	12.4 ± 2.19	13.71 ± 1.68	0.270
Glucosa al ingreso (media)	187.8 ± 107.48	137.36 ± 66.60	0.232
Días de Estancia	9.6 ± 6.18	6.36 ± 3.27	0.152
Edad	58.20 ± 17.54	56.35 ± 17.24	0.841

Tabla 5 Factores clínicos asociados con el riesgo de infección.

Dentro de la etiología del infarto, se observó que la aterosclerosis es la más común, correspondiendo a un 42%, seguida por la etiología cardioembólica con el 36.84%. (Gráfica 5):



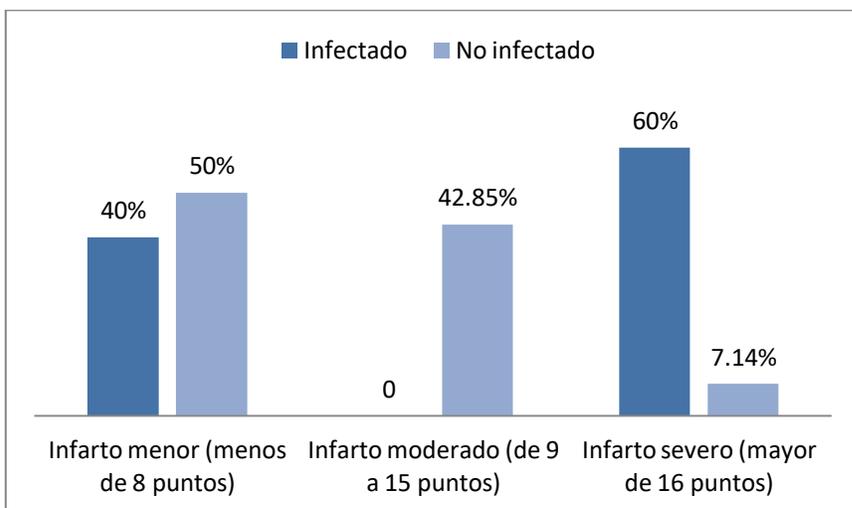
Gráfica 5 Etiología del infarto.

Al comparar ambos grupos, con respecto a la etiología del infarto cerebral, no se encontró significancia estadística (Tabla 6).

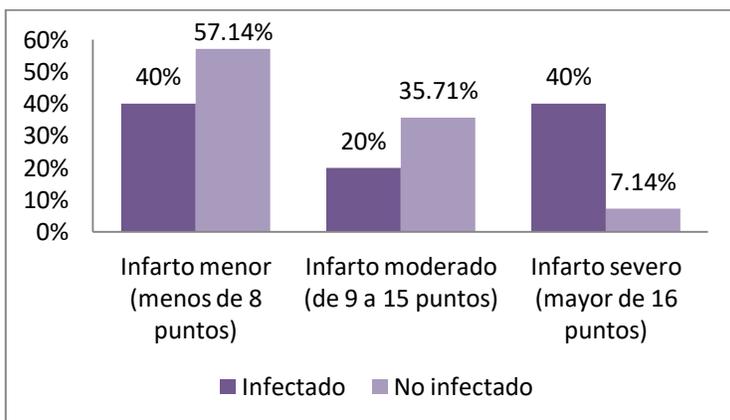
Etiología del infarto cerebral	Etiología del Infarto n = 19		p
	Infectados n=5	No infectados n= 14	
Aterosclerosis	2 (40%)	6 (42.9%)	0.634
Cardioembólico	1 (20%)	6 (42.9%)	
Enfermedad de pequeño vaso	0 (0%)	0 (0%)	
Otros (autoinmune)	1 (20%)	0 (0%)	
Indeterminado	1 (20%)	2 (14%)	

Tabla 6 Etiología del infarto.

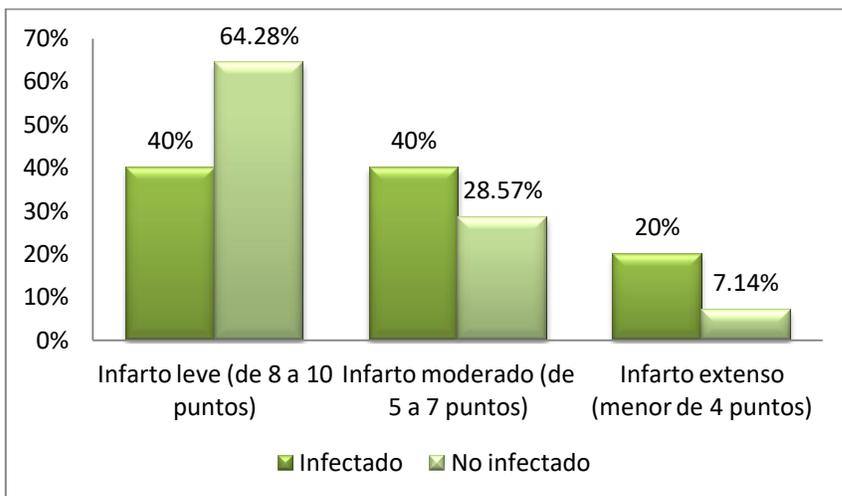
Otras de las variables consideradas en los pacientes fue el realizar el calculo de las escalas clínicas (NIHSS al ingreso y a las 72 horas) y radiológicas (ASPECTS al ingreso), las cuales se distribuyeron de la siguiente manera (Gráficas 6, 7 y 8):



Gráfica 6 Severidad Clínica del infarto al ingreso (Escala de NIHSS).



Gráfica 7 Severidad Clínica del Infarto a las 72 hrs (Escala de NIHSS).



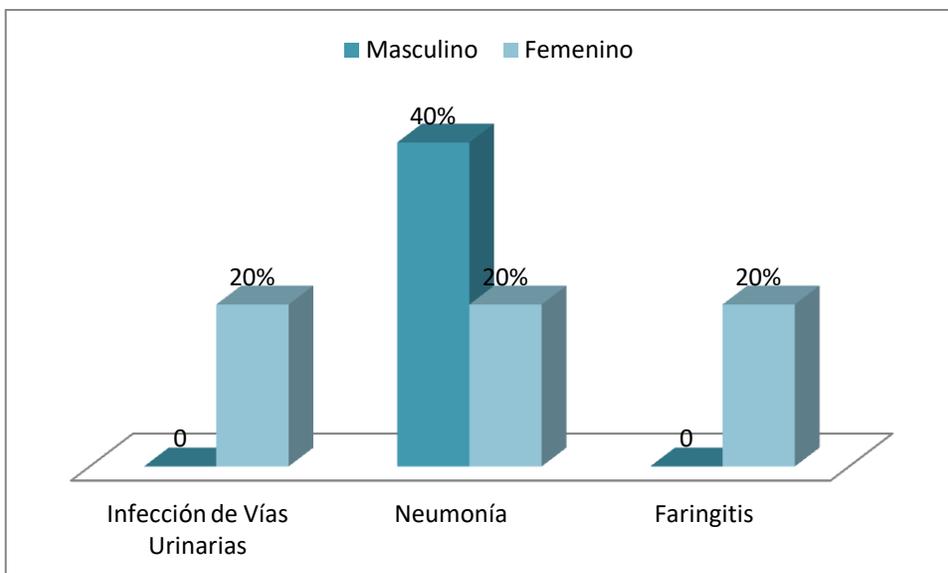
Gráfica 8 Severidad Radiológica del infarto (Escala de ASPECTS).

Sin embargo, a pesar de que la escala de NIHSS y ASPECTS son más severas en el grupo de los pacientes infectados, éstas no fueron significativamente estadísticas (Tabla 7).

Escala de Valoración	Escala de Valoración n = 19		
	Infectados n=5 μ	No infectados n= 14 μ	p
NIHSS al ingreso	12.4 ± 9.76	9.29 ± 4.79	0.35
NIHSS a las 72 hrs	11.80 ± 9.88	7.71 ± 5.32	0.25
ASPECTS al ingreso	7 ± 2.44	7.93 ± 2.09	0.25

Tabla 7 Escalas de severidad clínica y radiológica (NIHSS y ASPECTS).

Al realizar el análisis de las complicaciones infecciosas observadas; se encontró que las más frecuentes son la Neumonía, seguida de la infección de vías urinarias, (Gráfica 9).

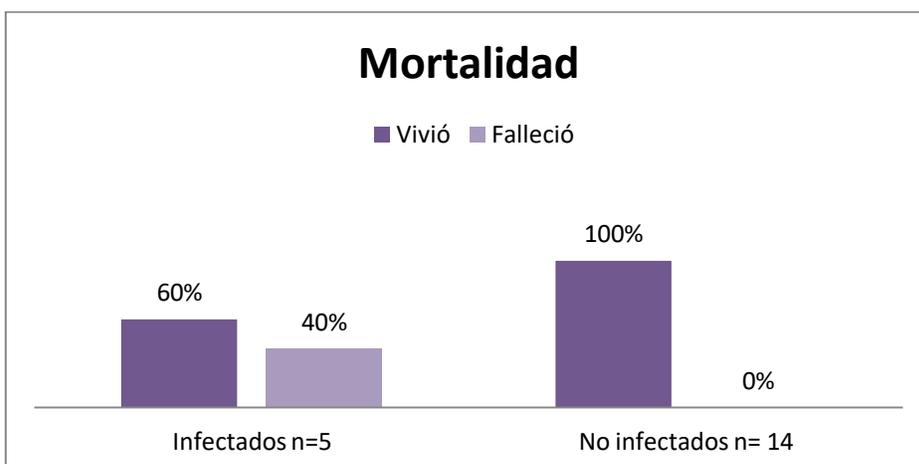


Gráfica 9 Tipo de infección por género.

Al comparar ambos grupos (infectados y no infectados), con respecto a la mortalidad, se puede observar que hubo una significancia estadística importante, ya que del total de las defunciones (2 pacientes), éstos correspondieron al grupo de los infectados (Tabla 8, Gráfica 10).

Mortalidad	Mortalidad n = 19		p
	Infectados n=5	No infectados n= 14	
Vivió	3 (60%)	14(100%)	0.01
Falleció	2(40%)	0(0%)	

Tabla 8 Mortalidad por Grupo.



Gráfica 10 Mortalidad por Grupo.

Finalmente, al buscar asociación entre el desarrollo de infección y la presencia de Linfocitos innatos tipo 1 y 3, se encontró diferencia estadística significativa entre los pacientes que desarrollaron procesos infecciosos y los pacientes que no presentaron infección. Sugiriendo a las células innatas tipo 1 y 3 como marcadores tempranos de infección en los pacientes con infarto cerebral (Tabla 9).

Células Innatas	Células Innatas n = 19		
	Infectados n=5 μ	No infectados n= 14 μ	p
ILC1	8.06 ± 4.12	29.28 ± 9	0.00
ILC3	65.92 ± 8.56	53.39 ± 11.35	0.02

Tabla 9 Presencia de Infección y Linfocitos Innatos tipo 1 y 3.

XI. DISCUSION.

- ❖ La tasa actual de infección en un paciente con infarto cerebral es del 10 al 30%, siendo las principales infecciones la neumonía y la infección de vías urinarias; la primera es la que se ha mostrado en diversos estudios como un factor independiente de mal pronóstico y muerte, así como de aumento en la estancia hospitalaria, sin mejoría en la mortalidad a pesar del uso de antibióticos profilácticos, como se observó en el estudio PASS (Preventive Antibiotics in Stroke Study), STROKE - INF (Prophylactic antibiotics after acute stroke for reducing pneumonia in patients with dysphagia) y ESPIAS (Early Systemic Prophylaxis of infection after stroke) (15-18,25, 68-70).
- ❖ La presencia de infecciones en un paciente con infarto cerebral, es dañina per se, a través de la activación de la respuesta inmune y la predisposición del sistema nervioso central hacia la autoinmunidad (15), ya que la inmunosupresión asociada al infarto cerebral es actualmente la principal explicación para la susceptibilidad para las infecciones posteriores al infarto, con la aspiración y la disfagia como contribuyentes y no causa primaria, como se había establecido previamente en estudios (16, 5, 25).
- ❖ La identificación de marcadores sanguíneos y de estrés (tales como IL- 1ra, IL1RN, Interleucina 10, 6 proteína C reactiva), pueden ayudarnos a identificar a pacientes con alto riesgo de infecciones en el infarto cerebral, identificando de manera temprana a los pacientes con mal pronóstico, siendo hasta el momento una de las herramientas más prometedoras para la identificación de pacientes en riesgo de infección postinfarto cerebral (17-19).

- ❖ Los pacientes con infarto cerebral con factores de riesgo como la alteración del estado de conciencia, la baja respuesta a estímulos, la dificultad para la expectoración y la disfagia, deben de ser identificados tempranamente mediante Escalas como la A2DS2, ya que son herramientas importantes para la prevención de la neumonía por broncoaspiración, una de las principales causas asociadas a la mortalidad de los pacientes con infarto cerebral, por lo que se requiere implementar su uso rutinario en la práctica clínica, como se pudo observar en los estudios realizados inicialmente en Alemania donde fue creada la escala con una población de 15 335 pacientes, parte de Berlin Stroke Register and the Stroke Register of Northwest Germany (en el año 2012); posteriormente realizado en China con 1279 pacientes (2014) con lo que fue validada la prueba por el esfuerzo de la Fourth National Conference on the Diagnosis of Cerebrovascular Diseases by the Chinese Medical Association y revalidado por otro estudio en el 2016 en el mismo país en el Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine con una población de 1239 pacientes con infarto cerebral (20-22).
- ❖ Cuando se compara con otros estudios de infecciones post infarto, como lo son: PASS, STROKE - INF y ESPIAS, se encuentra diferencia entre las medias de edad, siendo un promedio de mayores de 70 años en dichos estudios con una ± 11 años, contra la media del presente estudio 58.20 ± 17.54 años, encontrándose, desafortunadamente una presentación más temprana en nuestro estudio; así mismo, en dichos estudios la proporción hombre: mujer, fue del 50%, mientras que en nuestro estudio se observó una predominancia del sexo masculino (68%) (21,22, 68-70).
- ❖ Por otra parte, cuando se comparan los factores de riesgo cardiovascular en el estudio realizado por la Fourth National Conference on the Diagnosis of Cerebrovascular Diseases by the Chinese Medical Association, PASS, STROKE - INF y ESPIAS se encuentra que los principales factores fueron la

Hipertensión Arterial Sistémica (entre el 50 y 70%), seguido por el tabaquismo (18 al 40%), siendo en menor frecuencia la diabetes mellitus tipo 2 (con una prevalencia aproximada del 20%) y la dislipidemia (20%); al compararse con la población de este estudio, se encuentra que la hipertensión arterial sistémica (prevalencia del 50 al 70% en infectados y no infectados), el tabaquismo (40% en ambos grupos) y la diabetes mellitus tipo 2 (21 al 60%, con mayor prevalencia en los infectados) son los principales factores de riesgo, en concordancia con lo descrito en las poblaciones latinoamericanas (lo cual a su vez ha incrementado el riesgo de infarto en poblaciones cada vez más jóvenes) (9-12,22, 68-70).

- ❖ Respecto a la etiología del infarto cerebral, en los estudios mencionados previamente (Fourth National Conference on the Diagnosis of Cerebrovascular Diseases by the Chinese Medical Association, Berlin Stroke Register and the Stroke Register of Northwest Germany, PASS, STROKE - INF y ESPIAS), no se consideró la etiología del infarto cerebral como una variable con respecto al riesgo de infecciones (9-12, 20, 22, 68-70).
- ❖ Realizando a su vez, la comparación entre la escala de severidad clínica (mediante la escala de NIHSS) del grupo alemán del Berlin Stroke Register and the Stroke Register of Northwest German, PASS, STROKE - INF y ESPIAS, se encuentra una amplia variedad entre el promedio de la escala, con rangos desde 5 (en la mayoría de éstos estudios) hasta 14 puntos (como fue en el caso del estudio ESPIAS); mientras que los pacientes de este estudio, presentaron una media de 12.4 ± 9.76 puntos, encontrándose por lo tanto, una mayor severidad (por puntaje) en nuestro estudio.(9-12, 21, 22, 68-70).
- ❖ En los estudios comentados (PASS, STROKE - INF y ESPIAS), la principal infección estudiada, fue la neumonía, sin embargo, se encontró como infecciones asociadas a los pacientes con infarto cerebral la presencia de

infección de vías urinarias. En comparación con el presente estudio, la Infecciones principales fueron las mismas, con una incidencia del 30% (presentes en 5 pacientes de los 19 reclutados en el estudio), lo cual concuerda con la incidencia de infecciones en los pacientes postinfarto cerebral (9-12, 15, 21, 22, 68-70).

- ❖ El mejor conocimiento de la biología de los linfocitos innatos (inicialmente descritos en tejidos intestinales, linfoides y pulmonar), que afortunadamente se expande día con día, nos ayudará a revelar nuevos mecanismos de inmunidad e inmunopatología en diversas enfermedades en el ser humano, ya que como se ha mencionado previamente, actúan como una respuesta temprana a la infección, con la liberación de citocinas proinflamatorias (en el caso de los linfocitos innatos tipo 1 la liberación del IFN- γ y en el caso de los linfocitos innatos tipo 3, producen linfotoxinas, que son un factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos), con lo cual, su identificación temprano nos puede alertar de complicaciones infecciosas en los pacientes (23, 47, 48, 50, 59, 60, 71, 72).
- ❖ Actualmente, existen nulos estudios acerca del rol de los linfocitos innatos y el infarto cerebral (hasta el momento solo se han hecho modelos “aproximados” donde se sugiere que células con características innatas, juegan un rol en el desencadenamiento de la secuencia proinflamatoria durante la isquemia cerebral); el modelo más cercano con respecto al propósito de éste estudio, fue el realizado en roedores donde se observó que los linfocitos innatos tipo 3, restauran el estroma de los animales afectados por el virus de la coriomeningitis, implicando su aparición cuando se presenta una respuesta inflamatoria en el sistema nervioso central. Éste mecanismo, pudo ser comprobado en nuestro estudio, al observarse la elevación de los linfocitos innatos tipo 1 y 3, en los pacientes con infarto

cerebral, que presentaron infección postinfarto, demostrando su rol como marcadores tempranos de infección (48, 58, 66, 71, 72).

XII. CONCLUSIONES.

- Dentro de las características epidemiológicas encontradas, se observó una media de edad de 58.20 ± 17.4 , de los cuales, existió una proporción de pacientes del sexo masculino (68%).
- Cuando se realiza comparación del tipo de infarto (circulación anterior y circulación posterior), se observa un predominio por la presentación de los infartos de la circulación anterior (en un 89%).
- Al igual que en la literatura y como previamente se mencionó los factores de riesgo cardiovascular encontrados en el presente estudio corresponden principalmente a: hipertensión arterial sistémica, obesidad y tabaquismo; con una menor proporción en diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, la cardiopatía previa y la presencia de alcoholismo.
- Cuando se analizan los factores asociados a la presencia de infección, solo la disfagia, es la única que presentó significancia estadística; dejando a factores como la edad mayor de 75 años, la estancia prolongada (más de 10 días), Glasgow bajo al ingreso e hiperglucemia, como factores que, aunque contribuyentes a la presencia de morbilidades, no se presentan como factores de riesgo significativos para infección postinfarto cerebral.
- Dentro de las principales etiologías del infarto cerebral, la aterosclerosis es la principal, aunque como se pudo observar en nuestro estudio, no se encontró correlación estadística significativa entre la etiología del infarto cerebral y la presencia de infecciones postinfarto cerebral.
- A pesar de que en los pacientes infectados, se observaron infartos extensos por imagen (ASPECTS bajo, con una media de 7 ± 2.44 contra los no

infectados con 7.93 ± 2.09) y severos por clínica (NIHSS elevado, con una media de 12.4 ± 9.76 en los infectados contra los no infectados con 9.29 ± 4.79) no se encontró significancia estadística entre ambos grupos, por lo cual la severidad clínica y por imagen no son factores de riesgo significativos para infección postinfarto cerebral.

- Dentro de las principales infecciones, la neumonía fue la infección predominante (en tres pacientes, correspondiendo al 60%), seguida de la infección de vías urinarias y un caso de faringitis; éste resultado, en plena concordancia con la literatura, en la cual la neumonía es la infección predominante en los pacientes postinfarto cerebral.
- Uno de los resultados más significativos del presente estudio, fue la mortalidad, la cual fue del 40% en el grupo de los infectados, en comparación con el 0% de los no infectados, lo cual nuevamente nos indica (como ya se ha mencionado extensamente), que la presencia de infecciones en un paciente postinfarto cerebral aumenta el riesgo de morbi- mortalidad, costos, discapacidad y estancia hospitalaria.
- A pesar de que se requieren más estudios, con un mayor número de pacientes, se observó que los linfocitos innatos tipo 1 y 3 se mostraron como marcadores significativos y tempranos de infección en los pacientes con infarto cerebral; por lo que la detección de los mismos, en los pacientes que ingresan con el diagnóstico de Infarto cerebral, deben de alertarnos la presencia de complicaciones infecciones asociadas al infarto cerebral.

XIII. SUGERENCIAS PARA ESTUDIOS POSTERIORES.

La determinación de factores de riesgo y marcadores tempranos, asociados con las enfermedades que afectan a nuestra población y que aumentan morbi/ mortalidad (como es el caso de las infecciones), así como costos en materia de salud, debería de ser uno de los principales pilares para la prevención y tratamiento oportuno de las mismas, los estudios de marcadores tempranos inmunológicos, como el presente, junto con otros estudios realizados previamente, abren las puertas para un amplio margen de posibilidades en la prevención de las enfermedades. Sin embargo, aún se requiere más educación en la población para el tratamiento temprano del infarto cerebral.

XIV. BIBLIOGRAFIA.

1. Ergul A, Abdelsaid M, Fouda AY, Fagan SC. Cerebral neovascularization in diabetes: implications for stroke recovery and beyond. *J Cereb Blood Flow Metab* [Internet]. Nature Publishing Group; 2014;34(4):553–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24496174>
2. Rasmussen PA. Stroke Management and The Impact of Mobile Stroke Treatment Units. *Cleve Clin J Med*. 2015;82(2):17–21.
3. Marsh JD, Keyrouz SG. Stroke prevention and treatment. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2010;56(9):683–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.12.072>
4. Polívka J, Rohan V, Ševčík P, Polívka J. Personalized approach to primary and secondary prevention of ischemic stroke. *EPMA J* [Internet]. 2014;5:9. Available from: <http://www.epmajournal.com/content/5/1/9>
5. Shim R, Wong C. Ischemia, Immunosuppression and Infection – Tackling the Predicaments of Post-Stroke Complications. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2016;17(1):64. Available from: <http://www.mdpi.com/1422-0067/17/1/64>
6. Chen G-C, Lu D-B, Pang Z, Liu Q-F. Vitamin C intake, circulating vitamin C and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2013;2(April):e000329. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3886767&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
7. Arauz A, Ruíz A. Enfermedad Vasculiar Cerebral. *Rev la Fac Med la UNAM*. 2012;55(3):11–21.
8. Rost NS. Clinical Neurogenetics: Stroke. *Neurol Clin*. 2013;31(4):915–28.

9. Smajlović D. Strokes in young adults: epidemiology and prevention. *Vasc Health Risk Manag* [Internet]. 2015;11:157–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4348138/>
10. Arboix A. Cardiovascular risk factors for acute stroke: Risk profiles in the different subtypes of ischemic stroke. *World J Clin Cases* [Internet]. 2015;3(5):418. Available from: <http://www.wjgnet.com/2307-8960/full/v3/i5/418.htm>
11. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014. 2160-2236 p.
12. Camargo ECS, Bacheschi L a., Massaro AR. Stroke in Latin America. *Glob Heart* [Internet]. World Heart Federation (Geneva); 2015;15:283–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gheart.2014.01.006>
13. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Demaerschalk BM, Khatri P, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(3):870–947.
14. Khatri P. Evaluation and management of acute ischemic stroke. *Continuum (Minneapolis)*. 2014;20(2 Cerebrovascular Disease):283–95.
15. Becker K. Activation of immune responses to brain antigens after stroke. *J Neurochem*. 2012;141(4):520–9.
16. Westendorp WF, Vermeij J-D, Dippel DWJ, Dijkgraaf MGW, van der Poll T, Prins JM, et al. Update of the Preventive Antibiotics in Stroke Study (PASS): statistical analysis plan. *Trials* [Internet]. 2014;15(1):382. Available from: <http://www.trialsjournal.com/content/15/1/382>
17. Worthmann H, Tryc AB, Dirks M, Schuppner R, Brand K, Klawonn F, et al. Lipopolysaccharide binding protein, interleukin-10, interleukin-6 and C-

- reactive protein blood levels in acute ischemic stroke patients with post-stroke infection. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2015;12(1):13. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4307994&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
18. Becker J, Fomby P, Cherlin AJ. Stroke, IL-1ra, IL1RN, Infection and Outcome. *Neurocrit Care*. 2014;21(1):181-204.
 19. Meisel A, Meisel C, Harms H, Hartmann O, Ulm L. Predicting post-stroke infections and outcome with blood-based immune and stress markers. *Cerebrovasc Dis*. 2012;33(6):580-8.
 20. Li L, Zhang L-H, Xu W-P, Hu J-M. Risk assessment of ischemic stroke associated pneumonia. *World J Emerg Med* [Internet]. 2014;5(3):209-13. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4163809&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 21. Hoffmann S, Malzahn U, Harms H, Koennecke HC, Berger K, Kalic M, et al. Development of a clinical score (A2DS2) to predict pneumonia in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2012;43(10):2617-23.
 22. Zhang X, Yu S, Wei L, Ye R, Lin M, Li X, et al. The A2DS2 score as a predictor of pneumonia and in-hospital death after acute ischemic stroke in Chinese populations. *PLoS One*. 2016;11(3):1-9.
 23. Cortez V, Robinette M, Colonna M. Innate Lymphoid Cells: New insights into function and development. *Curr Opin Immunol*. 2015;73(4):389-400.
 24. Moro K, Koyasu S. Innate lymphoid cells, possible interaction with microbiota. *Semin Immunopathol*. 2015;37(1):27-37.
 25. Westendorp WF, Nederkoorn PJ, Vermeij J-D, Dijkgraaf MG, van de Beek D. Post-stroke infection: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol* [Internet]. BioMed Central Ltd; 2011;11(1):110. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3185266&tool>

=pmcentrez&rendertype=abstract

26. Geografía, I.N.d.E.y. Principales causas de mortalidad por residencia habitual, grupos de edad y sexo del fallecido. 2014; Available from: <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/tabulados/PC.asp?t=14&c=11817>.
27. CENETEC. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento del Infarto Agudo al Miocardio con Elevación de Segmento ST en el Adulto Mayor. 2013; Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud:[Available from: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/imss_357_13_iamconelevacionst/imss_357_13_iamconelevacionst_grr.pdf.
28. Kawaguchi, M., et al., Inflammasome activation of cardiac fibroblasts is essential for myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circulation*, 2011. **123**(6): p. 594-604.
29. Lotze, M.T. and K.J. Tracey, High-mobility group box 1 protein (HMGB1): nuclear weapon in the immune arsenal. *Nat Rev Immunol*, 2005. **5**(4): p. 331-42.
30. Scheibner, K.A., et al., Hyaluronan fragments act as an endogenous danger signal by engaging TLR2. *J Immunol*, 2006. **177**(2): p. 1272-81.
31. Zhang, P., et al., Cutting edge: cardiac myosin activates innate immune responses through TLRs. *J Immunol*, 2009. **183**(1): p. 27-31.
32. Webster, K.A., Mitochondrial membrane permeabilization and cell death during myocardial infarction: roles of calcium and reactive oxygen species. *Future Cardiol*, 2012. **8**(6): p. 863-84.

33. Chen, W. and N.G. Frangogiannis, Fibroblasts in post-infarction inflammation and cardiac repair. *Biochim Biophys Acta*, 2013. **1833**(4): p. 945-53.
34. Palazzo, A.J., et al., Coronary endothelial P-selectin in pathogenesis of myocardial ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol*, 1998. **275**(5 Pt 2): p. H1865-72.
35. Nunez, J., et al., Prognostic value of leukocytosis in acute coronary syndromes: the cinderella of the inflammatory markers. *Curr Med Chem*, 2006. **13**(18): p. 2113-8.
36. Ma, Y., A. Yabluchanskiy, and M.L. Lindsey, Neutrophil roles in left ventricular remodeling following myocardial infarction. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 2013. **6**(1): p. 11.
37. Cheng, X., et al., The Th17/Treg imbalance in patients with acute coronary syndrome. *Clin Immunol*, 2008. **127**(1): p. 89-97.
38. Hansson, G.K. and P. Libby, The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol*, 2006. **6**(7): p. 508-19.
39. Paulsson, G., et al., Oligoclonal T cell expansions in atherosclerotic lesions of apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000. **20**(1): p. 10-7.
40. Maisel, A., et al., Experimental autoimmune myocarditis produced by adoptive transfer of splenocytes after myocardial infarction. *Circ Res*, 1998. **82**(4): p. 458-63.
41. Edfeldt, K., et al., Expression of toll-like receptors in human atherosclerotic lesions: a possible pathway for plaque activation. *Circulation*, 2002. **105**(10): p. 1158-61.

42. Libby, P., M. Nahrendorf, and F.K. Swirski, Leukocytes Link Local and Systemic Inflammation in Ischemic Cardiovascular Disease: An Expanded "Cardiovascular Continuum". *J Am Coll Cardiol*, 2016. **67**(9): p. 1091-103.
43. Mebius, R.E., P. Rennert, and I.L. Weissman, Developing lymph nodes collect CD4+CD3- LTbeta+ cells that can differentiate to APC, NK cells, and follicular cells but not T or B cells. *Immunity*, 1997. **7**(4): p. 493-504.
44. Adachi, S., et al., Three distinctive steps in Peyer's patch formation of murine embryo. *Int Immunol*, 1997. **9**(4): p. 507-14.
45. Moro, K., et al., Innate production of T(H)2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit(+)-Sca-1(+) lymphoid cells. *Nature*, 2010. **463**(7280): p. 540-4.
46. Neill, D.R., et al., Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. *Nature*, 2010. **464**(7293): p. 1367-70.
47. Bernink, J.H., et al., Human type 1 innate lymphoid cells accumulate in inflamed mucosal tissues. *Nat Immunol*, 2013. **14**(3): p. 221-9.
48. Fuchs, A., et al., Intraepithelial type 1 innate lymphoid cells are a unique subset of IL-12- and IL-15-responsive IFN-gamma-producing cells. *Immunity*, 2013. **38**(4): p. 769-81.
49. Spits, H. and J.P. Di Santo, The expanding family of innate lymphoid cells: regulators and effectors of immunity and tissue remodeling. *Nat Immunol*, 2011. **12**(1): p. 21-7.
50. Klose, C.S., et al., Differentiation of type 1 ILCs from a common progenitor to all helper-like innate lymphoid cell lineages. *Cell*, 2014. **157**(2): p. 340-56.
51. Constantinides, M.G., et al., A committed precursor to innate lymphoid cells. *Nature*, 2014. **508**(7496): p. 397-401.

52. Wong, S.H., et al., Transcription factor RORalpha is critical for nuocyte development. *Nat Immunol*, 2012. **13**(3): p. 229-36.
53. Van Dyken, S.J., et al., Chitin activates parallel immune modules that direct distinct inflammatory responses via innate lymphoid type 2 and gammadelta T cells. *Immunity*, 2014. **40**(3): p. 414-24.
54. Motomura, Y., et al., Basophil-derived interleukin-4 controls the function of natural helper cells, a member of ILC2s, in lung inflammation. *Immunity*, 2014. **40**(5): p. 758-71.
55. Kim, B.S., et al., Basophils promote innate lymphoid cell responses in inflamed skin. *J Immunol*, 2014. **193**(7): p. 3717-25.
56. Hughes, T., et al., Interleukin-1beta selectively expands and sustains interleukin-22+ immature human natural killer cells in secondary lymphoid tissue. *Immunity*, 2010. **32**(6): p. 803-14.
57. Coccia, M., et al., IL-1beta mediates chronic intestinal inflammation by promoting the accumulation of IL-17A secreting innate lymphoid cells and CD4(+) Th17 cells. *J Exp Med*, 2012. **209**(9): p. 1595-609.
58. Buonocore, S., et al., Innate lymphoid cells drive interleukin-23-dependent innate intestinal pathology. *Nature*, 2010. **464**(7293): p. 1371-5.
59. Sawa, S., et al., RORgammat+ innate lymphoid cells regulate intestinal homeostasis by integrating negative signals from the symbiotic microbiota. *Nat Immunol*, 2011. **12**(4): p. 320-6.
60. Mortha, A., et al., Microbiota-dependent crosstalk between macrophages and ILC3 promotes intestinal homeostasis. *Science*, 2014. **343**(6178): p. 1249288.

61. Monticelli, L.A., et al., Innate lymphoid cells promote lung-tissue homeostasis after infection with influenza virus. *Nat Immunol*, 2011. **12**(11): p. 1045-54.
62. Li, J., et al., Biliary repair and carcinogenesis are mediated by IL-33-dependent cholangiocyte proliferation. *J Clin Invest*, 2014. **124**(7): p. 3241-51.
63. Molofsky, A.B., et al., Innate lymphoid type 2 cells sustain visceral adipose tissue eosinophils and alternatively activated macrophages. *J Exp Med*, 2013. **210**(3): p. 535-49.
64. Nussbaum, J.C., et al., Type 2 innate lymphoid cells control eosinophil homeostasis. *Nature*, 2013. **502**(7470): p. 245-8.
65. Zenewicz, L.A., et al., Interleukin-22 but not interleukin-17 provides protection to hepatocytes during acute liver inflammation. *Immunity*, 2007. **27**(4): p. 647-59.
66. Halim, T.Y., et al., Retinoic-acid-receptor-related orphan nuclear receptor alpha is required for natural helper cell development and allergic inflammation. *Immunity*, 2012. **37**(3): p. 463-74.
67. Hams, E., et al., IL-25 and type 2 innate lymphoid cells induce pulmonary fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014. **111**(1): p. 367-72.
68. Torres F, Cervera A, Planas AM, Mensa J. The Early Systemic Prophylaxis of Infection After. *Stroke*. 2005;1495-501.
69. Westendorp WF, Vermeij J, Zock E, Hooijenga IJ, Kruyt ND, Bosboom HJLW, et al. The Preventive Antibiotics in Stroke Study (PASS): a pragmatic randomised open-label masked endpoint clinical trial. *The Lancet*. 2015;6736(14):1-8.

70. Kalra L, Irshad S, Hodsoll J, Simpson M, Gulliford M, Smithard D, et al. Prophylactic antibiotics after acute stroke for reducing pneumonia in patients with dysphagia (STROKE-INF): a prospective , cluster-randomised, open-label , masked endpoint, controlled clinical trial. *The Lancet*. 2015;6736(15):1-10.
71. Albertsson A-M, Bi D, Duan L, et al. The immune response after hypoxia-ischemia in a mouse model of preterm brain injury. *Journal of Neuroinflammation*. 2014;11:153. doi:10.1186/s12974-014-0153-z.
72. Gelderblom M, Arunachalam P, Magnus T. $\gamma\delta$ T cells as early sensors of tissue damage and mediators of secondary neurodegeneration. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2014;8:368. doi:10.3389/fncel.2014.00368.

XV. ANEXOS.

a. HOJA DE CAPTURA DE DATOS.

HOSPITAL JUAREZ DE MÉXICO.

SECRETARIA DE SALUD

Hoja de Captura de datos.

Número de Paciente: _____

Fecha: _____ Numero de Expediente: _____ Fecha de Nac: _____

Nombre: _____ Edad: _____

Domicilio: _____ Teléfono: _____

Diagnóstico: _____

Tiempo de evolución _____

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

Exploración física:

Tensión Arterial: _____ Glucosa: _____

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

ASPECTS al ingreso: _____

Días de estancia hospitalaria: _____

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

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

Linfocito Innato identificado: Si No. Pronóstico: Vivió. Defunción.

Resonancia al egreso: _____

b. HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



Hospital Juárez de México
Dirección de Investigación



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del protocolo:

Identificación de Células Linfoides Innatas (grupos 1 y 3) y su asociación con la evolución y el riesgo de infecciones en pacientes con infarto cerebral.

**Investigador principal: Dra. Angélica Ernestina Ruiz Franco. Celular: (55) 20495887.

**Teléfono 57477632 **Dirección: Avenida Instituto Politécnico Nacional 1260.

**Sede y servicio donde se realizará el estudio: Hospital Juárez de México, servicio de Neurología clínica y División de Investigación

**Nombre del paciente: _____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

El presente estudio, consiste en la revisión de sus antecedentes familiares y personales, para determinar los factores de riesgo para infarto cerebral, posteriormente se realizara la toma de una muestra de sangre para determinar la presencia o ausencia de ciertas células que se activan en infecciones.

****1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.**

La presencia o ausencia de éstas células nos permitirá identificar pacientes que pudieran estar en riesgo de infecciones.

****2. OBJETIVO DEL ESTUDIO**

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos Identificar en los pacientes post infarto cerebral la presencia de linfocitos innatos (grupos 1 y 3), por medio de sus biomarcadores de superficie, es decir, encontrar en la muestra de sangre, la presencia de una células especiales.

****3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO**

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

HJM-DIE-003-A

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



Hospital Juárez de México
Dirección de Investigación



****4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos, y toma de muestra sanguínea, de 4cc, en tubo morado. Si usted está de acuerdo en participar, el personal del estudio le tomará muestra(s) de sangre venosa de su antebrazo de aproximadamente 4 ml. Los riesgos asociados con la toma de sangre de su brazo incluyen dolor, moretones, mareos y, en raras ocasiones, infección. Se tomarán precauciones para evitar estas dificultades. Éstas serán procesadas en la División de investigación del HJM en el departamento de Inmunobiología.

****5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO.**

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

Este estudio consta de las siguientes fases:

La primera implica la realización de un interrogatorio de antecedentes familiares y personales, hábitos higiénico - dietéticos.

Posterior a la toma de sangre se puede presentar (*dolor o se puede llegar a formar una equimosis o morete etc.*). Explicar con qué frecuencia se pueden presentar estos riesgos.

La segunda parte del estudio consistirá en la revisión de sus estudios paraclínicos.

En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario o requiera otro tipo de atención, ésta se le brindará en los términos que siempre se le ha ofrecido.

****6. ACLARACIONES**

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.

No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación. Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, -aun cuando el investigador responsable no se lo solicite-, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.

No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.

No recibirá pago por su participación.

En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

Usted también tiene acceso a los Comités de Investigación y Ética en Investigación del Hospital Juárez de México a través del Dr. José Moreno Rodríguez, Director de Investigación o la Dr. José María Tovar

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



Hospital Juárez de México
Dirección de Investigación



Rodríguez presidente del Comité de Ética en Investigación. En el edificio de Investigación del Hospital Juárez de México.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

****Firma del participante o del padre o tutor Fecha**

****Testigo 1 Fecha (parentesco)**

****Testigo 2 Fecha (parentesco)**

****Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):**

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del investigador Fecha

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



Hospital Juárez de México
Dirección de Investigación



****7. CARTA DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO**

Título del protocolo:

Identificación de Células Linfoides Innatas (grupos 1 y 3) y su asociación con la evolución y el riesgo de infecciones en pacientes con infarto cerebral.

Investigador principal: Dra. Angélica Ernestina Ruiz Franco

Sede donde se realizará el estudio: Hospital Juárez De México

Nombre del participante: _____

Por este conducto deseo informar mi decisión de retirarme de este protocolo de investigación por las siguientes razones: (Este apartado es opcional y puede dejarse en blanco si así lo desea el paciente)

Si el paciente así lo desea, podrá solicitar que le sea entregada toda la información que se haya recabado sobre él, con motivo de su participación en el presente estudio.

Firma del participante o del padre o tutor Fecha

Testigo Fecha

Testigo Fecha

c.c.p El paciente.

(Se deberá elaborar por duplicado quedando una copia en poder del paciente)