



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado
Hospital General de México
“Dr. Eduardo Liceaga”

P R O T O C O L O

**“Correlación de la respuesta citoinmunológica
peritoneal con el comportamiento clínico en la
peritonitis secundaria”**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL**

P r e s e n t a

Dra. Leticia Elizabeth Mota Garduño

**Presidente de Tesis en Cirugía General
Dr. César Athié Gutiérrez**

**Asesor de Tesis
Dr. Noé Isaías Gracida Mancilla
Médico Adscrito al Servicio de Cirugía General**

Ciudad Universitaria, CD. MX. 10 de Noviembre de 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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. César Athié Gutiérrez
PRESIDENTE DE TESIS EN CIRUGÍA GENERAL

Dr. Noé Isaías Gracida Mancilla
Médico Adscrito Cirugía General
ASESOR DE TESIS

Dra. Leticia Elizabeth Mota Garduño
AUTOR

ÍNDICE

Resumen	5
Introducción	7
Planteamiento del problema	15
Justificación	15
Hipótesis	16
Objetivos	16
Material, pacientes y métodos	17
Resultados	23
Discusión	27
Conclusiones	31
Bibliografía	32
Anexos	34

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Algoritmo de análisis para linfocitos T por citometría de flujo

Figura 2. Diferencias entre los dos grupos (leve y severo) de la escala SOFA

Figura 3. Diferencias entre los grupos con concentración de procalcitonina baja y alta.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Escala de severidad APACHE II

Tabla 2. Escala de severidad SOFA.

Tabla 3. Mortalidad de acuerdo a SOFA durante la estancia hospitalaria

Tabla 4. Criterios y puntaje de acuerdo a la escala de Mannheim

Tabla 5. Mortalidad esperada de acuerdo con la puntuación Mannheim

Tabla 6. Características clínicas y demográficas de los pacientes con abdomen agudo quirúrgico

RESUMEN

Introducción. La sepsis abdominal (SA) se define como infección en la cavidad peritoneal, que origina una enfermedad sistémica y se estima que es la segunda causa más común de sepsis. El cuadro clínico se caracteriza por dolor abdominal acompañado de fiebre, náusea y vómito con datos de irritación peritoneal. La peritonitis secundaria puede evolucionar a una sepsis abdominal cuando se presenta síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). Para evaluar su severidad se cuenta con varias escalas clínicas como son APACHE II, SOFA e índice de peritonitis de Mannheim (IPM). La respuesta inmunológica celular en la peritonitis se encuentra descrita en modelos murinos; en humanos la información es limitada.

Justificación. Las poblaciones celulares en líquido peritoneal se han descrito en casi todas las patologías que conllevan a ascitis, en estudios que para determinar la asociación con el pronóstico de la enfermedad. No se encuentra mucha información sobre la respuesta inmune en la peritonitis secundaria, por lo que se propone que las poblaciones de linfocitos T en líquido peritoneal podrían relacionarse con la severidad de la patología y podrían formar parte del pronóstico en pacientes con peritonitis secundaria. En caso de que exista dicha relación, nos ayudaría a tomar decisiones terapéuticas en el momento oportuno.

Objetivo. Determinar si existe correlación entre las diferentes poblaciones de linfocitos T y citocinas en el líquido peritoneal, con la severidad de la patología y concentraciones de procalcitonina en pacientes con sepsis abdominal por peritonitis secundaria.

Material y métodos. Estudio transversal piloto de pacientes con peritonitis secundaria en el servicio de urgencias del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”; registro de datos clínicos y de laboratorio, para determinar el diagnóstico y medir la severidad de la SA con base en el cálculo de escalas clínicas (SOFA y APACHE II), escala quirúrgica (IPM), biomarcadores (niveles séricos de PCT). En el transoperatorio se tomó una muestra de líquido peritoneal para la determinación de poblaciones de células TCD4 y citocinas mediante citometría de flujo. Se construyó una base de datos en Microsoft Excel, se

utilizaron medidas de tendencia central para descripción de variables. Se realizaron correlaciones de Spearman. Se determinaron puntos de corte, de acuerdo con la mortalidad esperada en la literatura, de las escalas para hacer grupos: APACHE II: leve ≤ 14 y severo ≥ 15 , SOFA: leve ≤ 3 y severo ≥ 4 , y Mannheim leve ≤ 20 , moderado 21-29 y severo ≥ 30 , para la concentración de procalcitonina se agrupó como concentración baja ($< 2 \text{ ng/ml}$) y alta ($\geq 2 \text{ ng/ml}$). Se compararon estos grupos con las citocinas y linfocitos entre ellos mediante U de Mann-Whitney y Kruskal Wallis según el número de grupos. La significancia estadística se estableció cuando $P < 0.05$.

Resultados. Se obtuvieron datos de 39 pacientes, 41% fueron hombres y 59% mujeres con una edad media de 43.74 ± 18.53 . La patología más frecuente fue apendicitis (62%). Las escalas de severidad se correlacionaron bien entre sí, todas con $R > 0.5$ y $P < 0.001$. La escala SOFA y Mannheim son proporcionales al número de células por ml ($R = 0.317$, $R = 0.363$, $P < 0.05$). Dentro de los grupos de severidad, en la escala de Mannheim, SOFA y procalcitonina, se encontró un mayor porcentaje de linfocitos TCD4 en el grupo con riesgo bajo que en el grupo con riesgo alto; y un mayor número de células por ml en los pacientes con riesgo alto que con riesgo bajo. En los grupos de Mannheim la concentración de IL-6 es mayor ($11,476.53 \text{ pg/ml}$) en el grupo severo que en el grupo leve ($1,210.17 \text{ pg/ml}$).

Conclusión. Las escalas de severidad son un buen indicador del número de células por mL, linfocitos TCD4 e IL-6 en el líquido peritoneal de pacientes con peritonitis secundaria. La escala de severidad de Mannheim es un buen indicador para el porcentaje de linfocitos TCD4 y células por mL en el líquido peritoneal de pacientes con peritonitis secundaria. La escala de severidad APACHE II no es un buen indicador de la respuesta inmunológica en líquido peritoneal en la peritonitis secundaria. La procalcitonina es un buen marcador de la respuesta en peritonitis secundaria, independientemente de si es sepsis sistémica o no.

Palabras clave: sepsis abdominal, procalcitonina, linfocitos, escalas de severidad en sepsis.

I. INTRODUCCIÓN

a. Definición

La sepsis abdominal (SA) es una respuesta desregulada ante una infección, donde el sistema inmune monta una estrategia de defensa exagerada que resulta en un proceso de inflamación generalizada sostenida, que lleva a alteraciones de perfusión, que ocasionan fallas de diferentes sistemas orgánicos y puede ocasionar la muerte. La sepsis puede aparecer como consecuencia de una infección en cualquier órgano o sistema. La sepsis abdominal por peritonitis secundaria es una de las formas más comunes y la más agresiva de las formas de sepsis.

La peritonitis se define como infección en la cavidad peritoneal y se divide en:

- Primaria: infección del líquido peritoneal sin que haya ocurrido perforación de una víscera, puede ocurrir por diseminación hematológica o a través de un conducto (por ejemplo, catéter intraperitoneal). Los pacientes con aumento de líquido peritoneal (ascitis, diálisis peritoneal) tienen mayor susceptibilidad por alteración y mala respuesta en los mecanismos de defensa.
- Secundaria: resulta de la perforación de una víscera intraabdominal.
- Terciaria o persistente: son peritonitis secundarias que no remiten o cuando se desarrolla una superinfección de toda la cavidad peritoneal. Se caracteriza por alta mortalidad, y normalmente existe inmunosupresión subyacente¹⁻³.

En la peritonitis secundaria más de 400 especies de bacterias pueden invadir la cavidad. En casos de perforación de esófago y estómago predominan organismos grampositivos; mientras que, si la perforación es en la parte distal del tubo digestivo, predominan los gramnegativos y anaerobios, siendo los más comunes *Bacteroides fragilis* y *Escheria coli*⁴.

La mortalidad varía del 20 al 60 % y, aunque no se conoce con exactitud la incidencia de sepsis abdominal, se estima que es la segunda causa más común

de sepsis⁵.

b. Cuadro clínico

El cuadro clínico inicial es diferente de acuerdo con la etiología, pero una vez establecida la peritonitis se caracteriza por dolor abdominal acompañado de fiebre, náusea y vómito. A la exploración física se observan datos de irritación peritoneal: rebote positivo, espasmo reflejo tónico de músculos abdominales, íleo paralítico y en la peritonitis circunscrita se pueden auscultar roces y crepitaciones⁶.

La peritonitis secundaria puede evolucionar a sepsis abdominal, la cual es una peritonitis más síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), diagnosticado de acuerdo con criterios específicos que evidencian el involucro sistémico inflamatorio y de perfusión de la enfermedad^{7,8}.

c. Estudios paraclínicos

La biometría hemática reporta datos que apoyan el diagnóstico, como es leucocitosis $> 11.400/\mu\text{L}$ o $< 4.300/\mu\text{L}$ con una sensibilidad de 57% y una especificidad de 55%, si a esto se le agrega una desviación a la izquierda (presencia de más de 74% de neutrófilos en el diferencial o más de 11% de bandas), la sensibilidad aumenta a 93%⁹.

La Proteína C Reactiva (PCR) tiene una sensibilidad del 78 % y especificidad del 60 % para diferenciar infecciones bacterianas a otras causas del SIRS, la procalcitonina, por su parte tiene una sensibilidad del 85 % y especificidad del 83 %. Una PCR $> 20 \text{ mg/L}$ y procalcitonina $> 2 \text{ ng/mL}$ sugieren una infección grave o enfermedad inflamatoria¹⁰.

La radiografía simple de abdomen es útil para identificar aire libre en cavidad, para identificar rápidamente perforaciones¹¹, abscesos, incluso tumores si éstos provocan desplazamiento de una asa intestinal llena de aire, la sensibilidad y especificidad es baja, por lo que se deben solicitar otros estudios radiológicos para complementar el diagnóstico^{12,13}. Otros estudios de imagen son el ultrasonido abdominal, tomografía axial computada y resonancia magnética abdominal, todas encaminadas a determinar la etiología de la peritonitis.

d. Respuesta inmunológica

El peritoneo combate una infección de tres maneras; la primera por la absorción de bacterias al sistema linfático, la segunda por fagocitosis por macrófagos o poliformonucleares (PMN), y la tercera, a través de varios factores que actúan para localizar la infección en forma de un absceso¹⁴.

Durante la primera etapa de peritonitis, los PMN y células mononucleares activadas migran hacia la cavidad abdominal por quimiotaxis por la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), proteína inflamatoria de macrófagos 2 (MIP-2), y quimiocinas, como la interleucina 8 (IL-8), el leucotrieno B4 (LTB-4), todo esto por acción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y la interleucina 1 beta (IL-1 β) producida por las células mesoteliales, mastocitos y macrófagos. El TNF α y la interleucina 6 (IL-6) juegan un papel regulador en la depuración de bacterias. La interleucina 12 (IL-12) juega un papel más importante en la sepsis abdominal, es producida por monocitos y macrófagos, y aumenta la actividad de las células mononucleares y PMN. La IL-12 también activa a las células asesinas naturales (natural killers, NK), las cuales son una fuente importante de interferón gamma (INF γ) para activar a las células T. La deposición de fibrina es un hallazgo típico en la peritonitis. Las endotoxinas y las citocinas proinflamatorias activan la cascada de coagulación durante la peritonitis, lo que conlleva a la formación de fibrina con el objetivo de reducir el movimiento bacteriano y aumentar el atrapamiento de bacterias. La deposición de fibrina puede resultar en la formación de adhesiones peritoneales que pueden causar varias complicaciones postoperatorias como obstrucción intestinal, infertilidad y dolor crónico¹⁵.

En cuanto a los linfocitos T y B peritoneales, su fenotipo y función son muy divergentes y se encuentran linfocitos no-típicos (como linfocitos B1, T gamma-delta, TCD4-CD8, o con la expresión constitutiva de CD25)¹⁴.

e. La procalcitonina como marcador de sepsis

Los signos clínicos tempranos de sepsis, como fiebre, taquicardia y leucocitosis no son específicos y se superponen con signos de respuesta inflamatoria sistémica no relacionados con origen infeccioso. Otros signos como

hipotensión, trombocitopenia y aumento en la concentración de lactato son datos de progresión a falla orgánica. El retraso en el diagnóstico y tratamiento de la sepsis aumentan la morbilidad y mortalidad. Se han investigado diferentes biomarcadores en sangre periférica para diagnosticar sepsis, estimar su severidad y pronóstico. La procalcitonina es un polipéptido de 116 aminoácidos que tiene ventajas sobre otros biomarcadores, ya que tiene un corto tiempo de inducción después del estímulo bacteriano y vida media prolongada.

La procalcitonina es un marcador útil para diferenciar sepsis de respuesta inflamatoria sistémica de origen no infeccioso, un punto de corte entre 1.0 y 2.0 ng/mL es útil para discriminar pacientes con sepsis de aquellos que cursan con respuesta inflamatoria sistémica. A pesar de ser un marcador diagnóstico de sepsis, debe interpretarse en contexto con la historia clínica, exploración física y estudio microbiológico cuando sea posible.²⁷

f. Escalas de gravedad de sepsis

La escala denominada APACHE II (por Acute Physiology Chronic Health Evaluation)¹⁷ es un sistema de clasificación de la severidad de enfermedades ampliamente utilizado. Desarrollado por Knaus y col. en 1985¹⁶. Considera parámetros de disfunción de diferentes sistemas orgánicos y con base en ello emite un puntaje que va de 0 a 67 puntos (Tabla 1).

La escala de evaluación secuencial de falla orgánica (SOFA, por sus siglas en inglés) es una escala de severidad de la morbilidad y estimación de la mortalidad. Incluye 6 variables, cada una representa a un sistema, dando valores de 0 a 24¹⁸ (Tabla 2). La mortalidad de acuerdo con la escala de SOFA se ilustra en la tabla 3.

Tabla 1. Escala de severidad APACHE II

Variable	+ 4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura	>41	39-40.9	—	38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	< 29.9
TAM	>160	130-159	110-129	—	70-109	—	50-69	—	< 49
FC	>180	130-159	110-129	—	70-109	—	50-69	40-54	< 39
FR	>50	35-49	—	25-34	12-24	10-11	6-9	—	< 5
A a PO2	> 500	350-499	200-349	—	<200	—	—	—	—
Po2	—	—	—	—	> 70	61-70	—	55-60	< 55
PH Arterial	> 7.7	7.6-7.69	—	7.5-7.59	7.33-7.49	—	7.25-7.32	7.15-7.24	< 7.15
HCO3	> 52	41-51.9	—	32-40.9	23-31.9	—	18-21.9	15-17.9	< 15
Sodio	> 180	160-179	155-159	150-154	130-149	—	120-129	111-119	< 110
Potasio	> 7	6-6.9	—	5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9	—	< 2.5
Creatinina	> 3.5	2-3.4	1.5-1.9	—	0.6-1.4	—	< 0.6	—	—
Hto	> 60	—	50-59.9	46-49.9	30-45.9	—	20-29.9	—	< 20
Recuento Leucocitos	> 40	—	20-39.9	15-19.9	3-14.9	—	1-2.9	—	< 1
Glasgow	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Puntaje fisiológico agudo	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Tabla 2. Escala de severidad SOFA.

	0	1	2	3	4
Respiración^a PaO ₂ /FIO ₂ (mm Hg) o SaO ₂ /FIO ₂	>400	<400 221-301	<300 142-220	<200 67-141	<100 <67
Coagulación Plaquetas 10 ³ /mm ³	>150	<150	<100	<50	<20
Hígado Bilirubina (mg/dL)	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12,0
Cardiovascular^b Tensión arterial	PAM ≥70 mmHg	PAM <70mm Hg	Dopamina a <5 o dobutamina a cualquier dosis	Dopamina a dosis de 5,1-15 o Epinefrina a ≤ 0,1 o Norepinefrina a ≤ 0,1	Dopamina a dosis de >15 o Epinefrina > 0,1 o Norepinefrina a > 0,1
Sistema Nervioso Central Escala de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Creatinina (mg/dL) o flujo urinario (mL/d)	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 <500	>5,0 <200

PaO₂: presión arterial de oxígeno; FIO₂: fracción de oxígeno inspirado; SaO₂, Saturación arterial de oxígeno periférico; PAM, presión arterial media; ^aPaO₂/FIO₂ es relación utilizada preferentemente, pero si no esta disponible usaremos la SaO₂/FIO₂; ^bMedicamentos vasoactivos administrados durante al menos 1 hora (dopamina y norepinefrina como ug/kg/min) para mantener la PAM por encima de 65 mmHg.

Tabla 3. Mortalidad de acuerdo con SOFA durante la estancia hospitalaria

Puntos de SOFA	Mortalidad
0 – 6	< 10 %
7 – 9	15 – 20 %
10 – 12	40 – 50 %
13 – 14	50 – 60 %
15	> 80 %
15 – 24	> 90 %

El índice de peritonitis de Mannheim (IPM). Es una escala de peritonitis que considera datos clínicos preoperatorios y hallazgos transoperatorios para construir un algoritmo que arroja un puntaje que nos ayuda a predecir la mortalidad de acuerdo con la puntuación obtenida con los criterios¹⁹(Tabla 4). En la tabla 5 se observa la mortalidad esperada de acuerdo con su puntuación.

Tabla 4. Criterios y puntaje de acuerdo con la escala de Mannheim.

Criterio	Puntuación si está presente
Edad > 50 años	5
Sexo femenino	5
Falla orgánica*	7
Enfermedad maligna	4
Duración de peritonitis > 24 h	4
Origen no colónico de sepsis	4
Peritonitis generalizada	6
Exudado claro	0
Exudado purulento	6
Exudado fecal	12

*Se define como falla orgánica si la creatinina ≥ 1.32 mg/dL, urea ≥ 100.3 mg/dL, PaO₂ pulmonar < 50 mmHg, PaCO₂ ≥ 50 mmHg, choque hipo o hiperdinámico según la definición de Shoemaker, obstrucción intestinal > 24 h o íleo mecánico completo.

Tabla 5. Mortalidad esperada de acuerdo con la puntuación Mannheim²⁰

Puntos	Mortalidad
0 – 5	0 %
6 – 13	20 %
14 – 21	13 %
22 - 29	26 %
30 – 39	64 %

g. Tratamiento

El tratamiento de la SA por peritonitis secundaria consiste en eliminar el foco de infección quirúrgicamente, reanimación dentro de las primeras 6 horas y terapia antimicrobiana²¹.

La relaparotomía puede realizarse en pacientes con peritonitis secundaria para remover detritus residual o como control de una patología adicional en la cavidad abdominal. No existe evidencia entre mejoría en la morbimortalidad entre pacientes con relaparotomía programada o por demanda²². Los marcadores que indican una infección intraabdominal persistente, falla orgánica o ambos son buenos predictores para realizar una relaparotomía. En un metaanálisis, realizado por Lamme y col., sobre los predictores clínicos para realizar una relaparotomía, observaron que la edad, comorbilidades, la fuente de peritonitis gastrointestinal alta, peritonitis generalizada, eliminación del foco de infección, bilirrubina, creatinina, lactato, el índice PaO₂/FiO₂ y albúmina tienen una predicción moderada para predecir la necesidad de realizar una relaparotomía.

h. Marcadores inmunológicos para pronóstico

En varios estudios se han intentado relacionar varios marcadores inmunológicos con la severidad y mortalidad de peritonitis. En una revisión realizada por van Till y col. se encontró que entre los factores que se asocian a un aumento en la severidad/mortalidad se encuentran la IL-10 (en sangre y en líquido

peritoneal), IL-1 β (sangre y líquido peritoneal), IL-6 (sangre y líquido peritoneal) TNF α (sangre y líquido peritoneal), G-CSF (sangre), IL-12 (sangre), IL-18 (sangre), IL-8 (sangre); y entre aquellos que se asocian a una disminución de la severidad/mortalidad se encuentran INF γ (sangre y líquido peritoneal). Pero la información en cuanto a las determinaciones y mediciones de celularidad es casi nula.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existe correlación entre la celularidad inmunológica peritoneal determinada por las poblaciones celulares de linfocitos T y B, con la severidad de la sepsis abdominal en pacientes con peritonitis secundaria?

III. JUSTIFICACIÓN

Las poblaciones celulares en líquido peritoneal se han descrito en varias patologías, como el cáncer gástrico²⁴, cáncer ovárico²⁵, cáncer de endometrio²⁶, y otros tipos de cáncer donde se desarrolle ascitis; todos asociados con el pronóstico de la enfermedad. La severidad de la sepsis esta relacionada con la intensidad de la respuesta inflamatoria. La producción excesiva de citocinas pro-inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a), interleucinas (IL) 1b, IL-6, IL-8 inducen al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y cumplen un papel importante en la progresión a falla orgánica.

Actualmente el uso de escalas de severidad (APACHE II, SOFA, Mannheim) consideran edad, antecedentes patológicos, determinantes fisiológicos y función orgánica para determinar la gravedad y predecir la evolución de un paciente.

No se encuentra mucha información sobre la respuesta inmune en la peritonitis secundaria, por lo que nosotros proponemos que las poblaciones de linfocitos T y B en líquido peritoneal podrían relacionarse con la severidad de la patología, determinada por escalas de severidad y nivel de procalcitonina, y formar parte de un dato pronóstico en pacientes con peritonitis secundaria. En caso de que exista dicha relación, nos ayudará a tomar decisiones terapéuticas en el momento oportuno.

IV. HIPÓTESIS

Ho: No existe correlación entre las poblaciones de linfocitos y citocinas en líquido peritoneal y la severidad de la sepsis abdominal en pacientes con peritonitis secundaria.

Ha: Existe correlación entre las poblaciones de linfocitos y citocinas en líquido peritoneal y la severidad de la sepsis abdominal en pacientes con peritonitis secundaria.

V. OBJETIVOS

a. General:

Determinar si existe correlación entre la severidad de la sepsis abdominal, con las poblaciones de linfocitos T y citocinas en el líquido peritoneal, en pacientes con diagnóstico de abdomen agudo quirúrgico con peritonitis secundaria.

b. Específicos:

- Determinar por citometría de flujo las poblaciones de linfocitos T CD4+ y CD8+ en líquido peritoneal.
- Determinación de citocinas IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF, INF e IL-17 en sobrenadante de líquido peritoneal.
- Correlacionar las variables medidas con el diagnóstico, escalas APACHE II, SOFA, Mannheim y determinación de procalcitonina preoperatoria.

VI. MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS

Tipo y diseño de estudio: Transversal, observacional.

a. Pacientes

1. Población y tamaño de muestra. La población son pacientes que acuden al servicio de Urgencias del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". Se obtuvo una muestra no probabilística por conveniencia.

2. Criterios de selección.

- Inclusión: Pacientes hombres y mujeres mayores de 18 años de edad con diagnóstico de sepsis abdominal por peritonitis secundaria que acepten participar en el estudio y firmen el consentimiento informado.
- Exclusión: Pacientes con tratamiento con antibióticos mayor a 24 h previos a su ingreso a Urgencias, enfermedades autoinmunes o endocrinas previas, diálisis peritoneal y pacientes que no deseen participar en el estudio.
- Eliminación: Muestra insuficiente.

b. Material y métodos

- 1. Recolección de datos clínicos y escalas APACHE II, SOFA y Mannheim.** Durante el abordaje al paciente se le invitó a participar en el proyecto de investigación y se realizó un breve cuestionario (Anexo 1) y exploración física. Los datos de las escalas se calcularon con los resultados de los laboratorios prequirúrgicos (Biometría hemática, química sanguínea, gasometría y procalcitonina).
- 2. Obtención de muestra de líquido peritoneal.** Se obtuvo una muestra de líquido peritoneal transoperatorio en tubos con heparina de 10 mL (BD

Vacutainer®). Se centrifugó a 400g durante 5 min para obtener el sobrenadante y botón celular. El botón celular se lavó dos veces con medio RPMI 1640 (GIBCO) con EDTA 2Mm, azida de sodio al 1 % y suero fetal bovino al 4%. Se lisaron eritrocitos y se filtró a través de una malla de nylon de 70 µm (Cell Strainer Fisher Scientific) para posteriormente realizar conteo celular en cámara de Neubauer con azul tripano al 0.4% en una dilución 1:10. Se eliminaron muestras coaguladas o con viabilidad celular <80 %.

3. **Determinación de citocinas en sobrenadante de líquido peritoneal.** En el sobrenadante del líquido peritoneal, se tomaron 50 µl para la determinación de las siguientes citocinas: IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF, INF e IL-17 mediante el *kit* comercial de citocinas Th1/Th2/Th17 BD™ *Cytometric Bead Array*. Brevemente, la técnica consiste en perlas de captura con un fluorocromo con diferente intensidad media de fluorescencia para cada citocina, se incuba con la muestra problema y posteriormente, se agrega el anticuerpo de detección acoplado a otro fluorocromo, siendo la intensidad media de fluorescencia de este último la concentración de cada citocina. El rango de detección va de 0 a 5000 pg/ml, las concentraciones de cada muestra se obtienen aplicando la fórmula obtenida de la regresión logística de 4 o 5 parámetros calculada de la curva tipo (Swart, 2010).
4. **Determinación de linfocitos en líquido peritoneal.** Un millón de células fueron teñidas con anticuerpos de superficie para las diferentes poblaciones celulares: linfocitos TCD4 (Anti-CD3 Alexa Fluor 700® y Anti-CD4 FITC), Linfocitos TCD8 (Anti-CD3 Alexa Fluor 700® y Anti-CD8 PE). Se incubaron 30 minutos y posteriormente fueron fijadas con paraformaldehído al 1% en regulador de fosfatos durante 20 minutos a 4°C. Se realizó un lavado con 1 ml de solución de bloqueo y centrifugado a 300xg durante 5 minutos y resuspendidos en 200 µl de solución de bloqueo para la lectura en citómetro de flujo (Sony SH800). El algoritmo de análisis se describe en la figura 1.

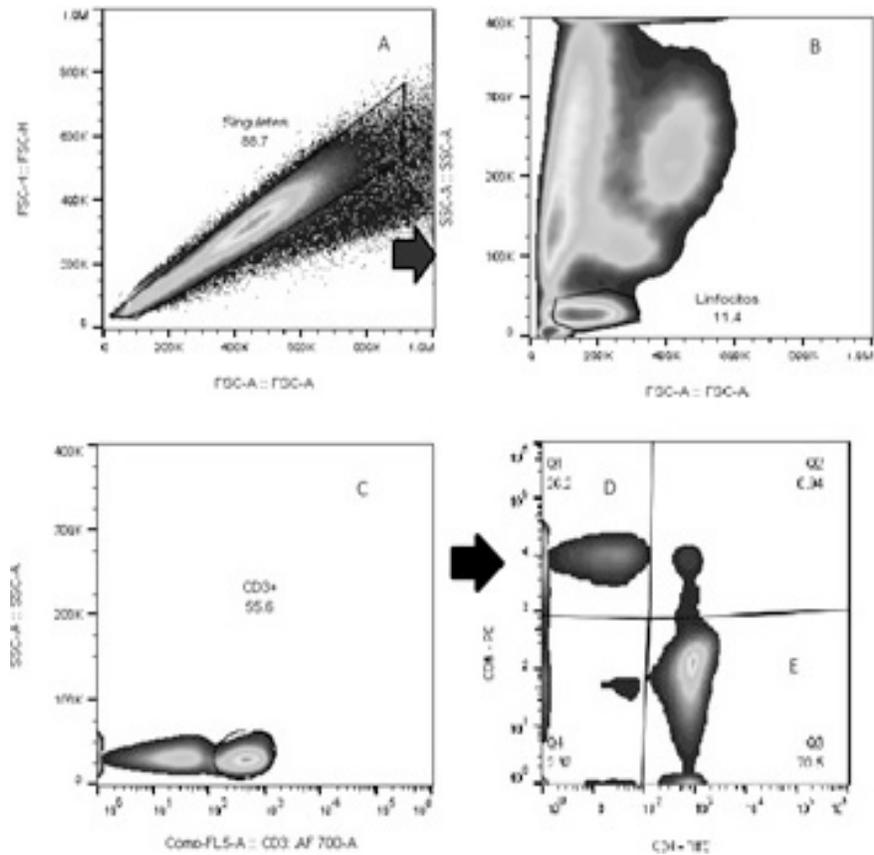


Figura 1. Algoritmo de análisis para linfocitos T por citometría de flujo. Primero se realizó una gráfica de tamaño área contra altura (A) para obtener singuletes, posteriormente una de tamaño contra complejidad (B) y se seleccionó la población de interés, en este caso los linfocitos, y finalmente, se seleccionó la población CD3⁺ (C). De la población CD3⁺ se realizaron análisis para obtener los linfocitos TCD8⁺ (D), los CD4⁺ (E).

5. Operacionalización de las variables

NOMBRE	DESCRIPCIÓN	TIPO	CODIFICACIÓN
Edad	Número de años cumplidos a la fecha.	Cuantitativa discreta	
Sexo	Sexo biológico determinado por caracteres sexuales.	Cualitativa dicotómica	1. Masculino 2. Femenino
Diagnóstico posoperatorio.	Diagnóstico previo a la realización de la intervención quirúrgica.	Cualitativa nominal	1. Apendicitis 2. Oclusión intestinal 3. Colecistitis aguda 4. Perforación de víscera hueca.
APACHE II	Escala empleada como predictor de mortalidad. Puntuación hasta 67	Cualitativa nominal	Leve \leq 14 puntos Severo \geq 15 puntos
SOFA	Escala empleada como predictor de disfunción orgánica. Puntuación de hasta 24	Cualitativa nominal	Leve \leq 3 puntos Severo \geq 4 puntos
Mannheim	Escala predictiva que evalúa la morbimortalidad por peritonitis bacteriana.		Leve \leq 20 puntos Moderado 21-29 puntos Severo \geq 30 puntos
Procalcitonina	Concentración de procalcitonina antes y después de la intervención quirúrgica de urgencia.	Cuantitativa continua	
Células T CD4	Porcentaje de células que presenten marcadores CD3 y CD4 (%)	Cuantitativa continua	
Células T CD8	Porcentaje de células que presenten marcadores CD3 y CD8 (%)	Cuantitativa continua	
Células B1	Porcentaje de células que presenten marcadores para células B1 CD20, CD27, CD43(%)	Cuantitativa continua	

c. Análisis estadístico

Se construyó una base de datos en Microsoft Excel, se utilizaron medias, desviación estándar, frecuencias y porcentajes para la descripción de variables clínicas y demográficas. Se realizaron correlaciones de Spearman para las tres escalas y las citocinas y linfocitos. Se determinaron puntos de corte, de acuerdo con la mortalidad esperada en la literatura, de las escalas para hacer grupos: APACHE II: leve ≤ 14 y severo ≥ 15 , SOFA: leve ≤ 3 y severo ≥ 4 , y Manheim leve ≤ 20 , moderado 21-29 y severo ≥ 30 , así como la concentración de procalcitonina se utilizó como variable categórica siendo concentración baja ($< 2 \text{ ng/ml}$) y alta ($\geq 2 \text{ ng/ml}$). Se compararon estos grupos con las citocinas y linfocitos entre ellos mediante U de Mann-Whitney y Kruskal Wallis según el número de grupos. La apariencia macroscópica del líquido peritoneal se utilizó como una variable ordinal de la siguiente manera: sin alteración=1, seroso=2, purulento=3 y necrótico=4. La significancia estadística se estableció cuando $P < 0.05$. El análisis estadístico se realizó con el software IBM SPSS V23.

d. Aspectos éticos y de bioseguridad.

El proyecto de investigación se llevó a cabo de acuerdo a lo emitido por la declaración de Helsinki en su última versión, las Guías para la investigación clínica y epidemiológica del Consejo para Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (Council for International Organizations of Medical Sciences o CIOMS por sus siglas en inglés), el código de ética de la Asociación Médica mundial, el Reporte Belmont, las guías de Buenas Prácticas Clínicas, la Ley Federal de protección de Datos personales en Posesión de los particulares y la General de Salud. Antes de realizar cualquier procedimiento en los pacientes se solicitó su autorización mediante la firma de un Consentimiento Informado (Anexo 2).

Los objetos punzocortantes empleados para la toma de muestras biológicas fueron dispuestos de acuerdo con la NOM-087-ECOL-SSA1-2002. Los residuos derivados del proceso de toma de muestras biológicas fueron depositados en

recipiente rígido con tapa hermética encontrado en el Servicio de Cirugía General del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” y en el Laboratorio de Inmunología Clínica I en la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN.

Los residuos derivados de este proceso fueron:

- Jeringas de 10 mL conteniendo sangre y líquido peritoneal
- Agujas de 24 gauges (G) y 32 mm contaminadas con sangre (punzocortante), dicho residuo será depositado en recipiente rígido de polipropileno resistente a fracturas con resistencia de penetración mínima de 12.5 Newtons.
- Torundas de algodón contaminadas con sangre.
- Gasas previamente estériles contaminadas con sangre.

VII. RESULTADOS

Se obtuvieron 39 pacientes y sus características clínicas y demográficas se resumen en la tabla 6.

Tabla 6. Características clínicas y demográficas de los pacientes con abdomen agudo quirúrgico.

	Frecuencia
Sexo	
Femenino	16 (41%)
Masculino	23 (59%)
Edad	43.74 ± 18.53
Órgano afectado	
Apéndice	24 (62%)
Colón	4 (10 %)
Biliar	3 (8%)
Intestino delgado	3 (8%)
No identificado	2 (5%)
Epiplón	1 (2%)
Ovario	1 (2%)
Riñón	1 (2%)
Líquido peritoneal	
Sin alteración	12 (31%)
Seroso	8 (21%)
Purulento	17 (43%)
Necrótico	2 (5%)

Se muestran frecuencias absolutas y porcentajes. La edad se representa con media y desviación estándar.

a. Correlaciones

Se encontró que las escalas se correlacionan bien entre sí, APACHE II con Mannheim (R=0.614, P<0.001), APACHE II con SOFA (R=0.683, P<0.001) y Mannheim con SOFA (R=0.596, P<0.001). Se realizaron correlaciones de las tres escalas con las citocinas y linfocitos, encontrándose lo siguiente: la escala de SOFA es proporcional al número de células por ml (R=0.317, P=0.049) y la escala

de Mannheim es inversamente proporcional a el porcentaje de linfocitos TCD4 (R=-0.403, P=0.013) y directamente proporcional al número de células por mL (R=0.363, P=0.023). Para la escala de APACHE II ninguna citocina ni linfocito se correlacionó de manera significativa.

La apariencia macroscópica del líquido peritoneal se correlacionó negativamente con los linfocitos TCD4 (R=-0.534) Lo cual es esperado pues la apariencia macroscópica es un criterio en la escala de Mannheim. La escala de Mannheim se correlaciona positivamente con INF (R=0.342, P=0.036) y el número de células por ml (R=0.355, P=0.026).

b. Comparación de grupos por escala.

Para los dos grupos en la escala de APACHE II, leve <14 y severo ≥15, y Mannheim, leve <21, moderado 21-29 y severo >30; no se encontraron diferencias en ninguna citocina ni linfocitos.

En los grupos para la escala SOFA, se encontró un mayor porcentaje de linfocitos TCD4 en el grupo con riesgo de mortalidad leve que en el grupo de con riesgo severo (36.23 vs 13.46). La concentración de IL-6 es mayor (11,476.53 pg/ml) en el grupo severo que en el grupo leve (1,210.17 pg/ml), al igual que las células por ml (40.28×10^6 vs 1.83×10^6 , respectivamente). Lo anterior se muestra en la figura 2.

c. Procalcitonina

Solo se logró obtener la concentración prequirúrgica de procalcitonina en 28 pacientes. Se encontró una correlación positiva con la escala de Mannheim (R=0.432, P=0.022), con la concentración de IL-6 (R=0.377, P=0.048) y TNF (R=0.443, P=0.018), así como una correlación inversamente proporcional al porcentaje de linfocitos TCD4 (R=-0.504, P=0.007). Al hacer las comparaciones entre el grupo con concentración baja de procalcitonina (<2ng/ml) y alta (≥2 ng/ml), observamos que en el grupo alto tiene un mayor puntaje (mediana 17.5, 5-32) en la escala de Mannheim que en grupo bajo (mediana 6, 0-26, P=0.025), así como células por ml (3.397×10^7 (1.8×10^5 - 2.955×10^8) vs 9×10^5 (3.375×10^4 - 9.64×10^7),

P=0.015) y concentración de TNF (19.33 ng/ml (11.76-209.19) vs 11.33 ng/ml (0.76-1900.14), P=0.019). En cuanto a la comparación del porcentaje de linfocitos TCD4, el grupo bajo tiene un mayor porcentaje que el grupo alto (42.28% (8.09-63.98) vs 15.97% (5.54-5025), P=0.009). Lo anterior resumido en la figura 3.

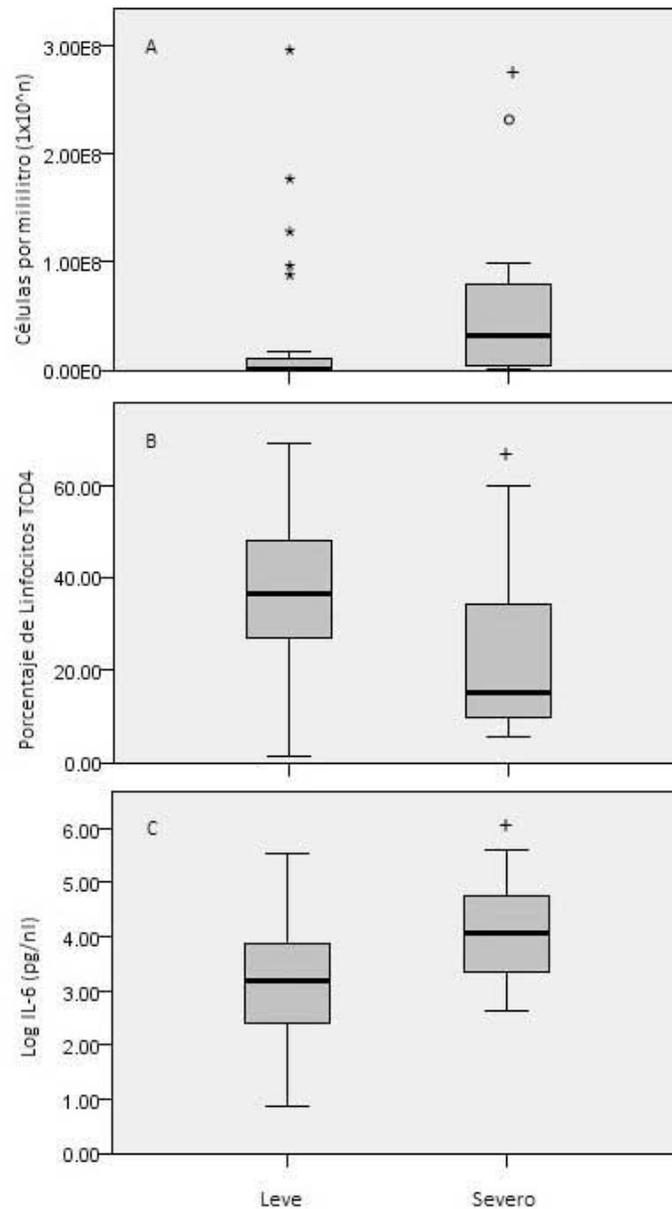


Figura 2. Diferencias entre los dos grupos (leve y severo) de la escala SOFA. Se muestran las diferencias en células por ml (A), porcentaje de linfocitos TCD4 (B) e IL-6 expresada en logaritmo (pg/ml). Se utilizó U de Mann-Whitney. +P<0.05.

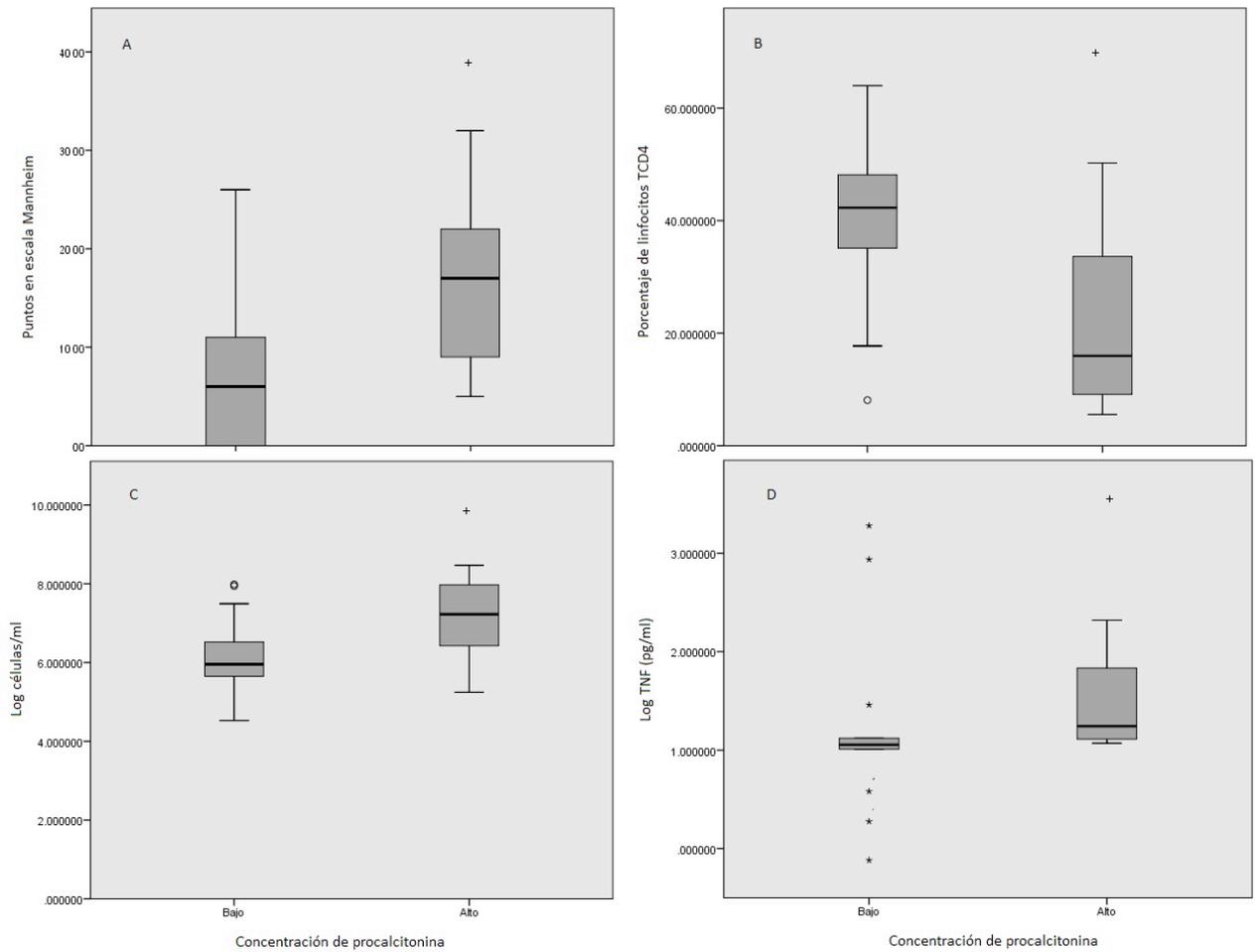


Figura 3. Diferencias entre los grupos con concentración de procalcitonina baja y alta. Se muestran las diferencias en la puntuación en la escala de Mannheim (A), porcentaje de linfocitos TCD4 (B), en células por ml (C), y TNF(D) expresada en logaritmo (pg/ml). Se utilizó U de Mann-Whitney. +P<0.05.

VIII. DISCUSIÓN

Las escalas de severidad que se estudiaron se relacionan entre sí de forma significativa, resultados esperados ya que evalúan variables relacionadas con falla orgánica y toman en cuenta parámetros comunes

En nuestro estudio, la cantidad de linfocitos TCD4 se correlaciona de forma inversamente proporcional con las escalas SOFA, Mannheim, concentraciones de procalcitonina así como con las características macroscópicas del líquido peritoneal. Estos resultados pueden explicarse porque en la sepsis se induce una respuesta inflamatoria sistémica excesiva, que depende de la función inmunológica del paciente, durante el curso de la enfermedad se presenta disfunción de las células T, en un intento por contrarrestar la respuesta inflamatoria a través de la inhibición de células T y de producción de anticuerpos de las células B.²⁸ Por este motivo encontramos menor cantidad de células TCD4 cuando tenemos valores más altos en las escalas de severidad (SOFA y Mannheim), ya que estas indican falla orgánica o se relacionan con patologías más graves, de la misma forma que niveles más altos de procalcitonina están relacionados con sepsis grave.²⁹

PD-1 (Programmed Death 1) es un receptor co-inhibidor, miembro de la superfamilia B7-CD28. Su expresión puede ser inducida en la superficie de los linfocitos TCD4 y TCD8. PD1 y sus dos ligandos; PD-21 (B7-H1) y PD-L2 (B7-DC); son capaces de inhibir el estímulo antigénico persistente a través de la regulación de activación, tolerancia e inmunopatología en células T.

Durante la respuesta inflamatoria, la expresión de PD1 aumenta, causando inhibición de la función de las células T; como proliferación, activación citotóxica y producción de citocinas; lo que lleva a un estado de “extenuación” de células T, volviéndose incapaces de participar en una respuesta inmune efectiva. La sobre-expresión de PD-1 en células T circulantes en pacientes con sepsis, se relaciona

con disminución en la capacidad proliferativa de las células T, aumenta el índice de enfermedades nosocomiales y la mortalidad.

En un estudio realizado por Dong-Na Gao et al.³⁰ se midió el porcentaje de células TCD4 en sangre periférica en pacientes con sepsis, encontrándose los niveles más bajos en casos de choque séptico, demostrando que PD1 regula la actividad de las células T, con relación inversamente proporcional entre el porcentaje de células TCD4 y severidad de la sepsis. Lo que concuerda con nuestros resultados, a pesar de que nosotros medimos TCD4 en líquido peritoneal.

Los niveles de procalcitonina se relacionaron con el índice pronóstico de Mannheim y en consecuencia con la cantidad de células por mililitro de líquido peritoneal y la cantidad de células TCD4. La procalcitonina tiene una cinética muy relacionada con el inicio y la evolución de la infección, evidenciando elevación en su concentración en las primeras 3-6 horas³¹. Estos resultados concuerdan con otros estudios, en los que se evidencia una correlación positiva y significativa entre los valores de procalcitonina y mayor gravedad del índice de Mannheim³¹. Estos valores elevados de procalcitonina preoperatoria son de ayuda para el pronóstico de la gravedad del proceso abdominal, teniendo la ventaja de que, al ser un biomarcador sistémico, es fácil de determinar junto con los estudios preoperatorios. Valores elevados en el preoperatorio nos orientan hacia un mal pronóstico del cuadro clínico. Otros estudios han sugerido el concepto de aclaramiento de procalcitonina para el pronóstico de sepsis, demostrando que el cambio dinámico de la procalcitonina es más significativo que el valor absoluto.²⁸ De las escalas de severidad evaluadas en nuestro estudio, únicamente se encontró relación entre procalcitonina con el índice de Mannheim, esta escala toma en cuenta hallazgos transoperatorios, por lo que podría indicar que este biomarcador sistémico tiene mejor relación con la severidad de la patología intraabdominal en casos de peritonitis secundaria, que con la severidad de la sepsis a nivel sistémico y sus repercusiones en otros órganos, ya que no mostró relación con las escalas APACHE II y SOFA, al menos en nuestra población.

La síntesis de procalcitonina está inducida directamente por antígenos microbianos e indirectamente por respuesta inmune a IL-1 β , TNF- α e IL-6³². Encontramos relación de los niveles de procalcitonina con IL-6 y TNF. Estudios que han estudiado marcadores en sepsis, tanto sistémicos en sangre como peritoneales, han demostrado que los mediadores peritoneales se encuentran en niveles de 10 a 1000 veces más altos que en los valores sistémicos en pacientes con peritonitis, lo que sugiere que la medición de citocinas peritoneales podría ser un método para determinar y dar seguimiento a la reacción inflamatoria en un paciente²⁹. Al demostrar la asociación en la elevación de estas citocinas en líquido peritoneal con la procalcitonina y la escala de SOFA, podemos identificar a los pacientes con peritonitis secundaria en quienes debemos mantener vigilancia estrecha cuando los síntomas o las pruebas complementarias no son concluyentes e identificar a quienes requieren tratamiento quirúrgico temprano.

En nuestro estudio encontramos relación de las escalas de severidad con la severidad en peritonitis secundaria, así como con la respuesta inmunológica en la respuesta inflamatoria, en nuestro caso secundaria a infección. No existe actualmente un biomarcador ideal para identificar a los pacientes con mayor riesgo de complicaciones, sin embargo, podemos reunir información a partir de los biomarcadores con los que contamos, para ayudarnos en el diagnóstico de los pacientes que cursan con sepsis e identificar de forma temprana a quienes requieren manejo quirúrgico o médico intensivo, sin esperar a que se encuentren en una etapa más avanzada de la patología y por lo tanto con pronóstico desalentador.

La expresión de niveles altos de PD1 puede servir como marcador fisiopatológico en sepsis. Mientras que un alto porcentaje de CD4 puede considerarse como factor protector.

Bloquear PD-1 ha demostrado restaurar la función de las células T. Con base en estos estudios, se considera que la terapia inmunoadyuvante con anticuerpos anti-

PD-1 es capaz de revertir el estado de inmunosupresión inducida por sepsis y mejorar la supervivencia en estos pacientes²⁸.

Dentro de las limitaciones de este trabajo se encuentran una muestra pequeña, la dificultad para reunir todos los datos necesarios para la medición de escalas de severidad, debido a las características de la patología algunos pacientes no permanecen hospitalizados tanto tiempo como para realizar estudios de control postquirúrgico.

A partir de este trabajo podemos investigar la relación con la evolución postoperatoria, tanto por estudios de laboratorio, como por clínica y la recuperación de los pacientes y determinar si existe algún biomarcador del líquido peritoneal relacionado con la evolución y recuperación, así como la medición de procalcitonina una vez controlado el foco infeccioso. También sería de interés relacionar los hallazgos en líquido peritoneal y la severidad de la patología con lo reportado en estudios de patología (biopsias y piezas quirúrgicas), y con el tiempo en la remisión total de la respuesta inflamatoria.

IX. CONCLUSIONES

Las escalas de severidad son un buen indicador del número de células por ml, linfocitos TCD4 e IL-6 en el líquido peritoneal de pacientes con peritonitis secundaria.

La escala de severidad de Mannheim es un buen indicador para el porcentaje de linfocitos TCD4 y células por ml en el líquido peritoneal de pacientes con peritonitis secundaria, encontrándose menor cantidad de células TCD4 conforme progresa la sepsis, lo que indica contraregulación de la respuesta inflamatoria, como un intento por limitar el daño. Sirviendo como factor protector el hallazgo de niveles altos de TCD4.

La escala de severidad APACHE II no es un buen indicador de la respuesta inmunológica en líquido peritoneal en la peritonitis secundaria.

La procalcitonina es un buen marcador de la respuesta en peritonitis secundaria, ya que se relaciona con la severidad en la escala de Mannheim, la cual toma en cuenta hallazgos transoperatorios y nos indica la gravedad de la patología con la que nos enfrentamos.

La procalcitonina y el índice de Mannheim nos ayudan a identificar de forma temprana a los pacientes que requieren tratamiento urgente y mayor apego y vigilancia debido a patología abdominal quirúrgica, ya que sus valores se relacionan de forma significativa con las células encontradas en el líquido peritoneal de pacientes con peritonitis secundaria.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Shands JW. Empiric antibiotic therapy of abdominal sepsis and serious perioperative infections. *Surg Clin North AM* 1993; 73:291-306.
- 2 McClean KL, Sheehan GJ, Harding GKM. Intraabdominal Infection. A review. *Clin Infect Dis* 1994; 19:100-16.
- 3 Malagoni MA. Evaluation and management of tertiary peritonitis. *AM Surg* 2000; 66:157-161.
- 4 González-Ojeda A, Velázquez-Ramírez GA. Peritonitis secundaria. *Revista de Investigación Clínica*. 2005;57(5):706-15.
- 5 Van Ruler O, Boermeester MA. Surgical treatment of secondary peritonitis. *Leitthema*. 2016.
- 6 Chávez Pérez JP. Sepsis Abdominal. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int*. 2002; 16(4):124-135.
- 7 American College of Chest Physicians, Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992;20:864-74.
- 8 Duarte MJ, Espinosa LR, Sánchez RG, De Santiago LJ, Días MS, Eng CEL. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Aspectos fisiopatológicos. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int*. 2009;23(4):225-33.
- 9 Caterino JM, Scheatzle MD, Forbes ML, D'Antonio JA. Bacteremic elder emergency department patients: procalcitonin and white count. *Acad Emerg Med* 2004; 11: 393-396
- 10 Julián Jiménez A, Palomo de los Reyes MJ, Ortíz Díaz-Miguel R, Pedrosa Guerrero A, Parejo Miguez R, Salcedo Martínez R. Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en el paciente con sepsis en urgencias. *Emergencias*. 2009;21:23-7.
- 11 Sartelli et al. Current concept of abdominal sepsis: WSES position paper. *World Journal of Emergency Surgery*. 2014; 9:22.
- 12 Barranco F. Principios de Urgencias, Emergencias y Cuidados Críticos [Libro en línea]. España: UniNet.edu, 1999, 12.12.2012. Capítulo 3.6: Atención al paciente postoperado abdominal y sus complicaciones. [Consulta 18.04.2013]. Formato html, Disponible en <http://archive-edu.com/page/943262/2012-12-12/http://tratado.uninet.edu/c0306i.html>. ISSN en trámite.
- 13 Galindo F, Vasen W, Faerberg A. Peritonitis y abscesos intraabdominales. *Cirugía Digestiva*, F. Galindo, www.sacd.org.ar, 2009; II-277, pág. 1-19
- 14 Heel KA, Hall JC. Peritoneal defences and peritoneum-associated lymphoid tissue. *Br J Surg*. 1996;83:1031-6.
- 15 van Till O, van Veen S, van Ruler O, Lamme B, Gouma D, Boermeester M. The innate immune response to secondary peritonitis. *Shock*. 2007;28(5):504-17.
- 16 Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Critical Care Medicine*. 1985;13(10):818-29.
- 17 Whizar-Lugo VM. Apache II y III en pacientes mexicanos. *Anestesia en México*. 2005;17(3):94-95.

- 18 Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med.* 1998;26(11):1793-800.
- 19 Billing A, Frölich D, Schildberg FW. Prediction of outcome using the Mannheim peritonitis index in 2003 patients. *Br J Surg.* 1994;81:209-13.
- 20 Biondo A. Comparative study of left colonic peritonitis severity score and Mannheim peritonitis index. *Br J Surg.* 2006;93(5):616-22.
- 21 Van Ruler O, Boermeester MA. Surgical treatment of secondary peritonitis. *Leitthema.* 2016.
- 22 Lamme B, Mahler CW, van Ruler O, Gouma DJ, Reitsma JB, Boermeester MA. Clinical predictors of ongoing infection in secondary peritonitis: systematic review. *World J Surg.* 2006;30:2170-81.
- 23 Kiewiet J, van Ruler O, Boermeester M, Reitsma J. A decision rule to aid selection of patients with abdominal sepsis requiring a relaparotomy. *BMC Surgery.* 2013;13:28.
- 24 Deng K, Zhu H, Chen M, Wu J, Hu R, Tang C. Prognostic significance of molecular analysis of peritoneal fluid for patients with gastric cancer: a meta-analysis. *PLoS One.* 2016;11(3):e0151608.
- 25 Naz S, Hashmi AA, Ali R, Faridi N, Hussian SD, Edhi MM, Khan M. Role of peritoneal washing cytology in ovarian malignancies: correlation with histopathological parameters. *World J Surg Oncol.* 2015;13:315.
- 26 Cetinkaya K, Atalay F. Peritoneal cytology in endometrial cancer. *Tumori.* 2015;101(6):697-700.
- 27 Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 426-35.
- 28 Chen K, Zhou QX, Shan HW, Li WF, Lin ZF. Prognostic value of CD4 CD25 Tregs as a valuable biomarker for patients with sepsis in ICU. *World J Emerg Med* 2015; 6 (1):40-43
- 29 Xiao Z, Wilson C, Robertson HL, Roberts DJ, Ball CG, Jenne CN, Kirkpatrick AW. Inflammatory mediators in intra-abdominal sepsis or injury – a scoping review. *Critical Care* 2015; 19:373.
- 30 Gao DN, Yang ZX, Qi QH. Roles of PD-1, Tim-3 and CTLA-4 in immunoregulation in regulatory T cells among patients with sepsis. *Int J Clin Exp Med* 2015;8 (10):18998-19005
- 31 Viñas X, Rodríguez R, Porta S, Salazar D, Macarulla E, Besora P, Álvarez F, Iglesias C, Feliu X. Estudio prospectivo de la procalcitonina como marcador diagnóstico de gravedad en la peritonitis secundaria. *Cir Esp* 2009;86(1):24-28.
- 32 Watkins R, Lemonovich T. Serum procalcitonin in the diagnosis and management of intra-abdominal infections. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 10(2), (2012)

ANEXOS

Anexo 1. Hoja de recolección de datos

Expediente:	Nombre		Sexo		Edad		Teléfono		F. Inicio		F. Ingreso	
Antes Paco	Ocupación				Peso		Talla		Entorno		Agrados	
TAS 1	TAO 1	F.C.	F.R.	LAB GAB.	Temp	Diuresis	SafmO2	LACT	PVC	PIA	Glasgow	
RESUCLT	Cristal	Coloides	CE	Plasma	CPK MB	CPK MB	PCR	PCT	DO	DOFA	Dobuta	
RESPUESTA 1 (TAS)	TAS 6	F.C.	TAD 6	PVC	DISE. HES.	SERV02	LACT	LACT	PASA OL.	PASA OL.	No pasa (inactivo)	
RESPUESTA 12 (TAS)	TAS 12	F.C.	TAD 12	PVC	DISE. HES.	SERV02	LACT	LACT	PASA OL.	PASA OL.	No pasa (inactivo)	
Lact	band (%)	Lact (%)	band (%)	HD	ME	TP	% TP	INR	TTP	OR		
SIC	LYES	CREAT.	AL. UR.	Colect.	CPK	CPK MB	PCR	PCT	DO	TPC		
PT	Alb	BD	BI	TGP	TGO	FA	GGT	DHL	Amilasa	Lipasa		
ME	K	CI	Ca	P	ME							
FIQZ	MOD	EMH	FAO2	SAR02	EDU.	PVCO2	PVCO2	SARVOZ	DAVOZ	IK	LAC	EB
Diag. Pre	Diag. Post											
EX TÓRAX	RX Abd.		USG		TAC		RMN		Cultivos			
Antib 1	Antib 2	Antib 3	Aminas	Glicémicos	Sedantes	Relajantes	Esteroides	Opíacos	Anti H+			
Aines 1	Aines 2	Promotilidad	Antimotilidad	Antihipert 1	Antihipert 2	Antihipert 3	Diuréticos	Coagulación	Neurológicos			
FALLA ORG.	Renal	Pulmonar	Hemodinámica	Hepática	Hematológica	Digestiva	Neurológica	MANHEIM	CONUT			
SEVERIDAD	APACHE	SOFA	MOOS	MPM	SAPS3	BRUSELAS	BRUSELAS	MANHEIM	CONUT			
CIRUGIA INICIAL (Fecha)	Órgano(s)		Líquido	Cantidad	Extensión	Causa	Cirurgano					
Retraso 2	Reparación	Lavado	Drenajes	# Pieza	Reporte	Residente		Protocolo				
OBSERVACIONES												

Anexo 2. Consentimiento informado.



CONSENTIMIENTO INFORMADO

Folio 001

Título: Correlación de la respuesta citoimmunológica peritoneal con el comportamiento clínico en la peritonitis secundaria

Investigador principal: Dr. Noé I. Gracida Mancilla

Presidente del comité de ética: Dra. Estela García Elvira

Introducción. La peritonitis es un problema muy grave en cirugía, ya que pueden desarrollarse muchas complicaciones, en las cuales a veces, es necesario realizar una o varias cirugías más.

Objetivo. Determinar si las poblaciones de células presentes en el líquido que se encuentra en el abdomen se relacionan con la necesidad una reintervención.

Procedimientos: Se extraerán 6-10 mL de sangre de su brazo y 2-5 mL del líquido que se encuentra en la cavidad abdominal. No se entregarán resultados de éste último.

El proyecto de investigación corresponde a una investigación con mínimo riesgo.

Su participación es totalmente voluntaria y si decide no participar no afecta en ninguna manera su tratamiento en el hospital.

No recibirá pago por su participación ni se requiere de ningún pago de su parte.

La información que recojamos por este proyecto de investigación se mantendrá confidencial de acorde a la ley. Cualquier información acerca del paciente tendrá un número en vez de su nombre.

Puede retirarse del estudio en el momento que lo desee.

Los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos.

Esta propuesta ha sido revisada y aprobada por el Comité de Bioética del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” que es un comité cuya tarea es asegurarse de que se protege de daños a los participantes en la investigación.

He sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento informado al paciente y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el individuo ha dado consentimiento libremente.

Dirección testigo

1: _____

Nombre y firma del testigo

1: _____

Dirección testigo

2: _____

Nombre y firma del testigo

2: _____

He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación.

Nombre y firma del

participante: _____

En caso de dudas contactar a Dra. Leticia Elizabeth Mota Garduño (Teléfono 5517020826).