



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
“DR. EDUARDO LICEAGA”

TESIS

IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES SEROLÓGICOS Y CELULARES PREDICTORES DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON SEPSIS DEL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN:

MEDICINA DE URGENCIAS.

PRESENTA:

DR. MARCO ANTONIO TRUJILLO FLORES

TUTOR PRINCIPAL DE TESIS: José Israel León Pedroza

Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

CODIRECTOR DE TESIS: Graciela Merinos Sánchez

Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

CODIRECTOR DE TESIS: Diego Armando Santillán Santos

Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

CIUDAD DE MÉXICO. JULIO 2018.



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.

DR. JORGE ARIEL SOSA BOLIO

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

DRA. GRACIELA MERINOS SÁNCHEZ

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

DR. JOSÉ ISRAEL LEÓN PEDROZA

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

DR. DIEGO ARMANDO SANTILLÁN SANTOS

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

Este trabajo fue realizado en el servicio de urgencias del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, bajo el asesoramiento dirección y análisis estadístico del Dr. José Israel León Pedroza y el apoyo administrativo de la Dra. Graciela Merinos Sanchez titular del curso de Medicina de Urgencias del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” y el Dr. Diego Armando Santillán Santos adscrito y parte del comité de investigación del servicio Urgencias del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Agradecimientos:

Quiero agradecer, primero que a nadie, a Dios que me permite tener la oportunidad de terminar un sueño que se veía lejano y que ahora es una realidad.

A mis padres, Carlos e Imelda, que hicieron de mi una persona integra, de los cuales deben de estar orgullosos, y más mi padre que se nos adelanto en el camino, donde quiera que este.

A mis hermanos, Carlos y Victor, que fueron parte importante para que no cayera, por los consejos y el apoyo incondicional que me brindaron este tiempo fuera de casa.

A mi esposa Berenice y mi hijo Rafael, que me apoyaron hasta el final, a pesar de no estar con ellos durante estos 3 años, fueron mi motivación de seguir adelante, de luchar hasta el final, y que, a pesar de lo complicado del camino, siempre se veía la luz al final del mismo.

Finalmente, a mis maestros que me apoyaron desde el inicio hasta el final de este camino, que se han vuelto un modelo a seguir y su perseverancia para ser el mejor.

Muchas gracias por todo su amor, cariño, paciencia, confianza y motivación, este trabajo también se los dedico a todos ustedes.

IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES SEROLOGICOS Y CELULARES PREDICTORES DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON SEPSIS DEL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”

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

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

DISEÑO DE ESTUDIO. Se trata de un estudio de cohorte (observacional, analítico, pragmático) en dos fases: la primera fase, motivo de este trabajo inicial, será retrospectiva; y la segunda fase será prospectiva.

METODOLOGÍA. *Fase I: análisis de datos disponibles - estudio retrospectivo.* Se llevará al cabo en primer lugar una fase retrospectiva en la cual se realizará la caracterización clínico-epidemiológica de pacientes, para estimar mejor el número de pacientes que se espera puedan ser reclutados en el estudio. *Fase II: cohorte prospectiva.* Se reclutarán a todos los pacientes que lleguen al servicio de Urgencias a partir de la fecha de aprobación del presente proyecto y que cumplan los criterios de participación detallados previamente. Al ingresar un paciente en Urgencias con sospecha de foco infeccioso, se procederá a obtener los signos vitales y somatometría de forma habitual y se procederá a obtener los siguientes tubos de una muestra de sangre obtenida por punción venosa y/o una punción arterial. La descripción demográfica de los pacientes se realizará a través de medidas de tendencia central y dispersión. Para el desarrollo del modelo multivariado, se realizará una ponderación de las variables proporcional al tamaño del efecto (Razón de Riesgos o Razón de Momios). Los biomarcadores se compararán entre los grupos de mortalidad a 28 y 90 días con los grupos de supervivientes a 28 y 90 días con t de Student si la distribución es normal (antes o después de transformación logarítmica) y con U de Mann-Wittney en caso contrario.

RESULTADOS. Se compararon las escalas y biomarcadores en los pacientes con (lactato > 2 mmol/L) y sin hiperlactatemia (lactato ≤ 2 mmol/L), y se encontró que aquellos con hiperlactatemia presentaban mayor SOFA (mediana de 4 vs. 6; p=0.003), mayor puntaje de APACHE II (12.7 vs. 19.2; p<0.001) y mayor procalcitonina (2.33 vs 19.68; p = 0.003). No hubo diferencia estadísticamente significativa en el recuento de leucocitos (14,942 vs 16,961; p=0.287).

CONCLUSIÓN. En conclusión, obtuvimos que los biomarcadores y escalas pronosticas ayudan a tener un panorama acerca de la mortalidad de los pacientes, y más en un estado séptico, y que algunos como el lactato y procalcitonina, y escalas pronosticas como SOFA y APACHE-II, ayudan a la predicción de mortalidad, y en conjunto aumentan la predicción del mismo.

Palabras clave: Sepsis, Biomarcador, Mortalidad, SOFA, APACHE-II, lactato, procalcitonina.

IDENTIFICATION OF SEROLOGICAL AND CELLULAR BIOMARKERS PREDICTORS OF MORTALITY IN PATIENTS WITH SEPSIS OF THE EMERGENCY SERVICE OF THE GENERAL HOSPITAL OF MEXICO "DR. EDUARDO LICEAGA ".

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

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

STUDY DESIGN. This is a cohort study (observational, analytical, pragmatic) in two phases: the first phase, the reason for this initial work, will be retrospective; and the second phase will be prospective.

METHODOLOGY. *Phase I: analysis of available data - retrospective study.* In the first place, a retrospective phase will be carried out in which the clinical-epidemiological characterization of patients will be carried out, in order to better estimate the number of patients expected to be recruited in the study. *Phase II: prospective cohort.* All patients who arrive at the Emergency Department will be recruited from the date of approval of this project and who meet the participation criteria detailed previously. When a patient is admitted to the Emergency Room with suspected infectious focus, the vital signs and somatometry will be obtained in the usual way and the following tubes will be obtained from a blood sample obtained by venous puncture and / or an arterial puncture. The demographic description of the patients will be carried out through measures of central tendency and dispersion. For the development of the multivariate model, a weighting of the variables will be carried out, proportional to the size of the effect (Risk Ratio or Moment Ratio). The biomarkers will be compared between the 28- and 90-day mortality groups with the groups of survivors at 28 and 90 days with Student's t-test if the distribution is normal (before or after logarithmic transformation) and with Mann-Wittney U in case contrary.

RESULTS. Scales and biomarkers were compared in patients with (lactate > 2 mmol / L) and without hyperlactatemia (lactate ≤ 2 mmol / L), and it was found that those with hyperlactatemia had higher SOFA (median of 4 vs. 6; = 0.003), higher APACHE II score (12.7 vs. 19.2, p <0.001) and higher procalcitonin (2.33 vs 19.68, p = 0.003). There was no statistically significant difference in the leukocyte count (14,942 vs 16,961, p = 0.287).

CONCLUSION. In conclusion, we obtained that the biomarkers and prognostic scales help to have a panorama about the mortality of patients, and more in a septic state, and that some like lactate and procalcitonin, and prognostic scales like SOFA and APACHE-II, help to the prediction of mortality, and together they increase the prediction of it.

Key words: Sepsis, Biomarker, Mortality, SOFA, APACHE-II, lactate, procalcitonin.

ÍNDICE

PÁGINA

)	Glosario.....	8
)	Marco teórico.....	9
)	Justificación.....	13
)	Planteamiento del problema.....	13
)	Hiptesis.....	13
)	Objetivos.....	14
)	Metodología.....	15
)	Criterios de inclusión.....	16
)	Criterios de exclusión.....	17
)	Definición de las variables.....	17
)	Procedimiento.....	20
)	Análisis estadístico.....	21
)	Resultados.....	24
)	Discusión.....	31
)	Conclusión.....	33
)	Bibliografía.....	34

GLOSARIO

IMC	Índice de Masa Corporal
FC	Frecuencia Cardíaca
PAS	Presión Arterial Sistólica
PAD	Presión Arterial Diastólica
FR	Frecuencia Respiratoria
PAM	Presión Arterial Media
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
FiO2	Fracción Inspirada de Oxígeno
pCO2	Presión Parcial Arterial de Dióxido de Carbono
pO2	Presión Parcial Arterial de Oxígeno
HCO3	Bicarbonato de Sodio
SatO2	Saturación Arterial de Oxígeno
BT	Bilirrubina Total

MARCO TEORICO

SEPSIS.

Sepsis es un proceso de disfunción orgánica debida a la respuesta maladaptativa de un hospedero frente a un reto infeccioso, proceso que aumenta la morbimortalidad a corto, mediano y largo plazo en quienes lo padecen. La sepsis es la principal causa de muerte por infección, especialmente si no se reconoce y se trata oportunamente, por lo que se trata de una verdadera urgencia médica. La palabra sepsis en griego significa “putrefacción” y fue Hipócrates hacia el 460 a.C el primero en describir este proceso en el humano.

Durante años, se ha intentado establecer una definición operacional que permita discriminar entre todos los pacientes infectados a aquellos que presentarán esta disfunción orgánica con suficiente sensibilidad y especificidad; sin embargo, las definiciones que se han propuesto hasta el momento distan de ser perfectas. Hasta hace algunos años, el criterio de clasificación de sepsis exigía iniciar el algoritmo diagnóstico a través de cumplir criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) (1) (Fig. 1).

Fig. 1. SEGUNDA DEFINICIÓN DE SEPSIS.



Kaukonen y cols., evaluaron a pacientes infectados con falla orgánica (que correspondería a una definición conceptual de sepsis), encontrando que 12.1% de estos pacientes nunca cumplieron 2 o más

Tabla 1. Criterios qSOFA (Quick SOFA)

Frecuencia respiratoria > 22 / min.
Estado de alerta alterado.
Presión arterial sistólica < 100 mm Hg.
Tomado de: JAMA. 2016;315(8):801-10.

de los criterios del SIRS(2). Esto fue el principal motivador para proponer una definición de sepsis que no requiera pasar por los criterios de SIRS: la tercera definición propone usar escalas de evaluación de daño orgánico en todos los pacientes infectados para detectar a los pacientes con sepsis(3). Tales escalas son el SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) y una variante breve conocida como qSOFA (*quick-SOFA*) (Tabla 1). Se define disfunción orgánica como un incremento en el puntaje total del SOFA de 2 o más puntos como consecuencia de la infección. Esta nueva definición se pone el énfasis en la disfunción orgánica y no en la respuesta inflamatoria sistémica.

La manifestación más grave de la sepsis es el choque séptico, el cual se define como la sepsis con disfunción hemodinámica que conduce a hipoperfusión tisular. Su presencia aumenta significativamente la mortalidad y su mejor tratamiento hasta el momento consiste en intervenciones sistemáticas para asegurar una presión arterial mínima que alcance a ser perfusoria para mantener una adecuada uresis y a minimizar o tratar el daño producido por las múltiples fallas orgánicas.

La concentración sérica de lactato se ha utilizado como un marcador de la disfunción celular en la sepsis, aunque otros múltiples factores además de la hipoperfusión por disfunción hemodinámica pueden afectarla, tales como la hipoxemia, los cambios metabólicos en células inmunológicas y la reducción de la depuración hepática. No obstante, la hiperlactatemia sí ha sido útil en predecir mortalidad.

INMUNOLOGÍA DE LA SEPSIS

La respuesta inmune del huésped y su desregulación en la sepsis depende principalmente de la expresión y secreción de una variedad de citocinas pro y antiinflamatorias, que además muestran un papel fundamental en la activación inflamatoria crónica asociada a la obesidad y sus anomalías metabólicas posteriores, como la resistencia a la insulina. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF) es la citocina proinflamatoria más representativa con un papel destacado en la respuesta inflamatoria de la sepsis. Según estudios previos, esta respuesta inflamatoria es promovida, al menos en parte, por las citocinas producidas por los macrófagos del tejido adiposo, que experimentan alteraciones cuantitativas y cualitativas en la obesidad y la sepsis. Los macrófagos de tejido adiposo se subdividen en dos poblaciones principales: los macrófagos M1 clásicamente activados que producen citocinas proinflamatorias y los macrófagos M2 activados alternativamente que secretan citocinas antiinflamatorias. Otro factor fisiopatológico importante asociado con los efectos perjudiciales de la sepsis y la obesidad en la estructura y función de diversos órganos es el estrés oxidativo, impulsado por el desequilibrio de oxidantes tisulares (radicales libres o especies reactivas de oxígeno) y las defensas antioxidantes a favor del primero.

La sepsis se caracteriza por una respuesta proinflamatoria inicialmente que evoluciona a una respuesta antiinflamatoria compensadora que es responsable del segundo pico de mortalidad. Una de las vías implicadas en esta respuesta antiinflamatoria es el receptor de muerte programada 1 (PD-1) y sus ligandos PD-L1 y PD-L2, que controlan la activación de las células

T. Al inhibir la respuesta inmune, se limita el daño tisular ante la agresión de microorganismos que pueden originar un proceso infeccioso. El descubrimiento de esta vía de regulación fue descrito por primera vez en la década de los años 70's tras el estudio realizado por Lafferty y colaboradores donde se planteó que las células T son activadas por dos señales, una mediada por el reconocimiento de un antígeno a través del receptor de la célula T y la segunda conocida como coestimuladora, que permite el adecuado desarrollo de una respuesta efectora. Posterior a esto se han abierto nuevas ventanas de investigación para la expresión de predicción de mortalidad en paciente con proceso séptico.

La proteína PD-1 de 288 aminoácidos y se encuentra localizada en el cromosoma 2 (2q37.3) y es codificada por el gen *Pdcd1*, que está constituido por 5 exones los cuales tienen una actividad específica. Se compone además de un dominio globular extracelular, uno transmembranal y otro intracelular. A esta proteína se le han descrito 2 ligandos conocidos como PD-L1 y PD-L2 también denominados B7-H1 y B7-DC respectivamente. El PD-L1 está compuesto por 290 aminoácidos y se codifica por el gen *Cd274* el cual está localizado en el cromosoma 9 y el PD-L2 se codifica en el gen *Pdcd1lg2* que se encuentra junto con el gen *Cd274*.

El PD-L1 se expresa en tejido linfoide como no linfoide por lo que nos sugiere que la vía PD-1/PD-L1 puede modular la respuesta inmune ya sea en órganos linfoides como en órganos blanco. Su expresión es sobreexpresada en respuesta a varios estímulos como anticuerpos anti-IgM, anti-CD40, anti-CD3, LPS, INF- γ , IL-4, IL-12 y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). El PD-L2 es inducido en las células T, B, los macrófagos y las células dendríticas. El PD-L1 al interactuar con sus ligandos envía señales con lo que se traduce en una disminución de la producción de citocinas como INF- γ , TNF- α e IL-2 ejerciendo efecto en la diferenciación y supervivencia celular por la inhibición temprana de las señales de activación a través de CD28 o IL-2 efectuando efectos antiapoptóticos sobre el ciclo celular y sobre la activación de los genes de citocinas.

FACTORES QUE PODRÍAN MODIFICAR LA RESPUESTA INMUNE EN SEPSIS

Obesidad.

La obesidad a menudo se define como una condición de acumulación anormal o excesiva de grasa en el tejido adiposo, en la medida en que la salud puede verse afectada. La enfermedad subyacente es el balance de energía positiva indeseable y el aumento de peso. En México,

siete de cada 10 adultos (prevalencia combinada de 72.5%) tiene exceso de peso (sobrepeso u obesidad). La interacción entre la obesidad y las enfermedades infecciosas se ha investigado cada vez más, en particular después de los datos emergentes que indican una asociación entre la obesidad y los malos resultados en la infección por gripe pandémica H1N1. Actualmente, la obesidad se considera un factor de riesgo establecido para mayor incidencia y mayor gravedad de infecciones tanto comunitarias como nosocomiales. El impacto negativo de la obesidad en los pacientes sépticos es un área de creciente interés de investigación en los últimos años; sin embargo, no existe evidencia concluyente sobre este tema y aún quedan varias brechas fisiopatológicas por cubrir. Tanto la obesidad como la sepsis representa un estado de incremento en el estrés oxidativo, por lo que su concomitancia incrementa

Datos aún no publicados de nuestro grupo de investigación evidencia que la obesidad puede representar un estado de inmunosupresión de la inmunidad adaptativa.

Factores hormonales.

Los estrógenos tienen un efecto modulador inmune(4). El embarazo se ha reconocido como un factor protector de mortalidad en sepsis (5). En modelos animales, se ha demostrado que los estrógenos disminuyen el daño orgánico en sepsis (6). Sin embargo, en situaciones clínicas de características pragmáticas, no se ha caracterizado el probable papel fisiopatológico o desempeño pronóstico de los factores hormonales en la sepsis.

BIOMARCADORES EN SEPSIS: PRESENTE Y FUTURO.

Múltiples biomarcadores se han utilizado en sepsis. Inicialmente se intentaron desarrollar biomarcadores que diferencien entre pacientes con sepsis de aquellos que tienen respuesta inflamatoria sistémica no infecciosa. Siguiendo los cambios en la definición de sepsis, actualmente los desarrollos biomédicos están dirigidos a encontrar biomarcadores que diferencien al paciente infectado que desarrollará sepsis en comparación con aquél que tendrá evolución favorable sin falla orgánica. Entre estos biomarcadores se encuentran procalcitonina (PCT) que es de amplio uso clínico, interleucina-6 (IL-6), paraoxonasa tipo 1 (PON-1), que este es una enzima que se sintetiza principalmente en el hígado, que neutraliza los lipopolisacáridos e inhibe la síntesis de algunas citocinas proinflamatorias.

Se ha estudiado diferenciar entre los procesos de SIRS y sepsis mediante el análisis fenotípico de las moléculas expresadas en los leucocitos, tales como CD16, CD64, CD69, TREM-1, CCR7, CD107a y HLA-DR.

JUSTIFICACIÓN

Debido a la elevada incidencia de pacientes con sepsis y agregando sus múltiples factores que desencadenan su alta mortalidad, se trata de buscar una herramienta accesible, que no genere grandes costos, y que sea rápido para poder detectar a los pacientes con mal pronóstico relacionada a la mortalidad, para poder incidir de manera temprana en el tratamiento y desenlace del paciente, es por eso que mediante técnicas inmunoquímicas y celulares, se buscarán biomarcadores séricos y celulares para poder establecer un punto de corte para aquellos pacientes que presenten alta mortalidad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el estudio multicéntrico de Carrillo-Esper y cols.(7), en México se encontró que el 27.3% de todos los ingresos a una Unidad de Cuidados Intensivos fue por sepsis, los cuales tuvieron una tasa de mortalidad del 30.7%. El foco infeccioso más común fue sepsis abdominal (47%), pulmonar (33%), tejidos blandos (8%) y renal (7%). Sin embargo, no existe en nuestro país una cohorte con caracterización inmunológica, proteómica y hormonal que permita evaluar la interacción de estos factores en el pronóstico de los pacientes con sepsis.

La predicción de mortalidad en pacientes con sepsis es una necesidad inminente para la optimización de recursos y para normar la conducta terapéutica en los servicios de Urgencias y de Terapia Intensiva. Los puntajes actualmente existentes, tales como SOFA o APACHE predicen mortalidad a través de evaluar cuán alejadas están de variables fisiológicas y de laboratorio

HIPÓTESIS

Si entre los pacientes con sepsis, aquellos que tienen riesgo incrementado de mortalidad presentan características inmunológicas distintivas tanto a nivel molecular como de fenotipo celular que los diferencien de aquellos que tendrán un buen pronóstico vital, entonces al realizar la caracterización fenotípica celular de los linfocitos y monocitos circulantes, así como la cuantificación de citocinas intracelulares y en circulación sistémica, se encontrarán diferencias predictoras de mortalidad con una Razón de Odds mayor o igual a 2.0 (con intervalos de confianza al 95% que no atraviesen la unidad); y al realizar el área bajo la curva de los valores de las variables continuas, se encontrará un área bajo la curva mayor o igual de 0.6 (con intervalos de confianza al 95% que no atraviesen el 0.5).

Una vez identificados estos biomarcadores predictores de mortalidad, hipotetizamos que la construcción de un modelo de predicción de mortalidad será validable en una población independiente con una sensibilidad superior al 0.9 y especificidad superior al 0.8, con área bajo la curva mayor o igual a 0.7 con intervalos de confianza al 95% que no atraviesen el 0.5.

OBJETIVOS

Objetivo general

-) Realizar la caracterización clínica, serológica, celular y molecular de una cohorte de pacientes con sepsis, para identificar los predictores de mortalidad y desarrollar una escala de predicción de mortalidad.

Objetivos específicos

-) Caracterizar la epidemiología de la sepsis y choque séptico en el servicio de Urgencias del Hospital General de México.
-) Identificar en la fase retrospectiva los factores clínicos que se asocian a incremento de riesgo de mortalidad, a través de determinar las razones de riesgo (Hazard Ratios) de manera uni y multivariada.
-) Realizar el seguimiento clínico de los pacientes con sepsis para caracterización de sus desenlaces clínicos independientemente de su destino después de egresar del servicio de Urgencias.
-) Realizar inmunotipificación de linfocitos, monocitos y plaquetas por citometría de flujo en pacientes con sepsis.
-) Realizar la cuantificación de citocinas intracelulares y extracelulares por inmunoensayo múltiple (perfil multi-analito) marca LUMINEX® (TermoFisher).
-) Desarrollar una escala de predicción de mortalidad y comparar su desempeño pronóstico con las escalas ya conocidas y validadas: APACHE-II y SOFA.
-) Validar la escala de predicción desarrollada en una nueva cohorte de validación.

METODOLOGÍA

Tipo y diseño de estudio

Se trata de un estudio de cohorte (observacional, analítico, pragmático) en dos fases: la primera fase, motivo de este trabajo inicial, será retrospectiva; y la segunda fase será prospectiva.

Población

Personas hospitalizadas en el servicio de urgencias del Hospital General de México

Tamaño de la muestra

El biomarcador de mayor uso es la procalcitonina, la cual tiene un tamaño del efecto medido por d de Cohen de 2.1 para diferenciar sepsis de otro origen de respuesta inflamatoria sistémica, como quemaduras. (Cabral L, Afreixo V, Almeida L, Paiva JA. PLoS One 2016; 11(12): e016875).

Sin embargo, Chang y cols (Chang K, Svabek C, Vazquez-Guillamet C et al. Crit Care 2014; 18: R3) encontraron que el tamaño del efecto de la sepsis sobre la expresión de PD-1 en linfocitos T de sangre periférica es de 0.6.

Por tanto nosotros consideramos una diferencia estandarizada de 0.9 desviaciones estándar en los biomarcadores a encontrar.

De aquí que:

$$n = \frac{2(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2 \sigma^2}{d^2}$$

Donde:

$z_{\alpha/2} = 1.96$ (valor de z en la distribución normal para 0.975, permitiendo un error de 0.025 en cada cola (a dos colas el error total es 0.05, lo que da una confianza del 95%).

$z_{\beta} = 0.84$ (valor de z para un poder del 80%).

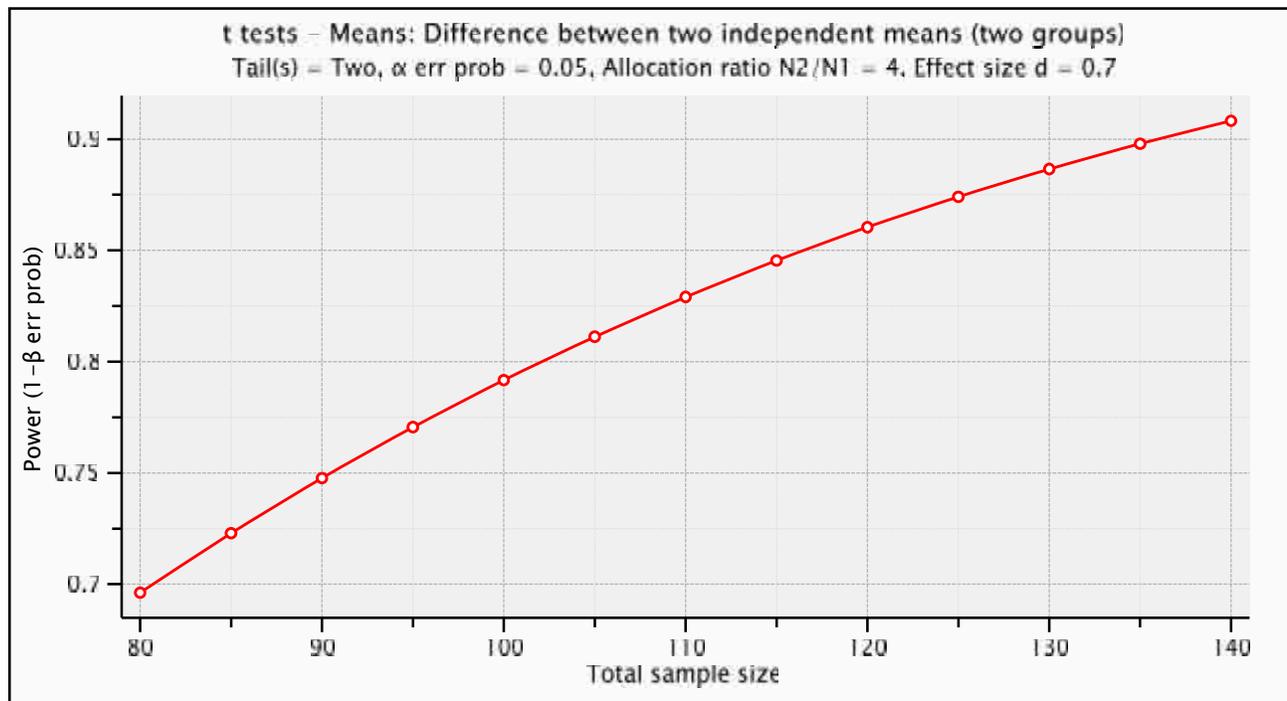
$\sigma = 1$ (diferencia estandarizada).

$d = 0.9$ (tamaño del efecto esperado)

Se tiene que la n esperada para evaluar este tamaño del efecto es de 19.35 (se redondea a 20).

Sin embargo, teniendo en cuenta que la mortalidad para sepsis es entre el 20 y 30%, se estima que se deberá reclutar al menos 4 veces más para que si la mortalidad es del 25%, se tengan 20 casos de mortalidad, es decir se requerirán 80 pacientes en total.

Esto, graficado en el software de acceso público G*Power, se puede observar que teniendo un tamaño de muestra total de alrededor de 100 pacientes se tiene el poder estadístico deseado del 80%. Para alcanzar un poder estadístico de 90% se requerirán cerca de 135 pacientes.



CRITERIOS

Crterios de Inclusión:

-) Paciente que ingresa al servicio de urgencias con foco infeccioso activo documentado o sospechado como causa directa o indirecta del ingreso hospitalario.
-) Mayor de 18 años de edad.
-) Paciente que otorga su consentimiento informado para la participación en el estudio de investigación, para la toma y conservación de muestras sanguíneas y para el seguimiento presencial y/o telefónico. En caso de que el paciente no se encuentre en condiciones neurológicas de otorgar su consentimiento informado, lo otorgue su familiar responsable.

Criterios de Exclusión:

-) Paciente con diagnóstico previo conocido de cualquier enfermedad oncológica, incluyendo mieloma, leucemias y linfomas, excepto si ha estado en remisión por más de 5 años y sin evidencia clínica o por exámenes paraclínicos de reactivación.
-) Paciente con serología positiva previa para VIH, independientemente de su estado inmunológico actual o tratamiento antirretroviral, excepto si tiene una prueba confirmatoria negativa (PCR o Westernblot) en los últimos 3 meses.
-) Paciente con enfermedades autoinmunes o autoinflamatorias previamente diagnosticadas: artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, síndrome antifosfolípidos, diabetes tipo 1, tiroiditis autoinmune, síndromes familiares periódicos, enfermedad de Sjögren, cualquier tipo de vasculitis, enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerosa.
-) Pacientes que en los últimos 3 meses hayan estado en tratamiento con cualquier inmunosupresor o inmunoestimulante, incluyendo esteroides sistémicos, metotrexate, tiopurinas (azatioprina, mercaptopurina), ciclosporina, ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo, tacrolimus, everolimus, cualquier tratamiento con anticuerpos monoclonales.

Criterios de Eliminación:

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

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

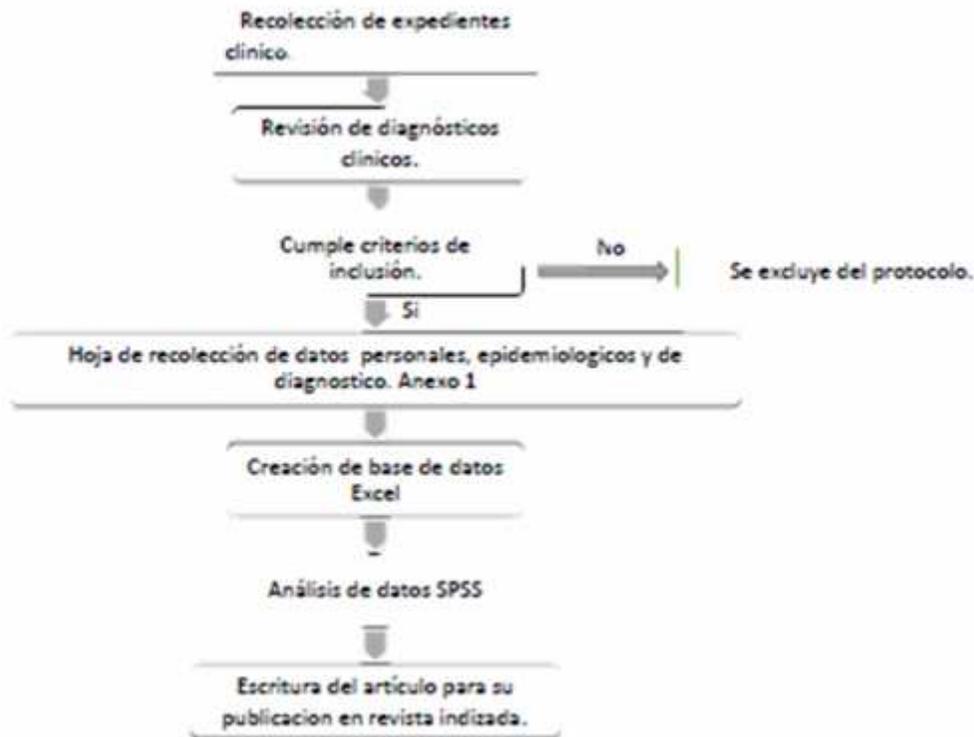
Tabla de operacionalización de las variables

Variable	Tipo de variable	Unidad de medición	Definición operacional
VARIABLE DE DESENLACE PRIMARIO			
Mortalidad al día 90	Cualitativa nominal dicotómica.	Adimensional.	Se define como 0 si el paciente está vivo en el día 90 o 1 si el paciente falleció.
Fecha y hora de muerte	Cualitativa nominal.	Adimensional.	Fecha de muerte en formato dd/mm/aa hh:ss. Se utilizará para calcular las curvas de Kaplan Meier de mortalidad. Tomará valor de 0 si el paciente no presentó el evento de mortalidad.

VARIABLES DE DESENLACE SECUNDARIO			
Expediente	Cualitativa nominal.	Adimensional.	Expediente asignado en el sistema del Hospital General de México.
Iniciales	Cualitativa nominal.	Adimensional.	Iniciales del paciente (2-7 caracteres), iniciando por el primer apellido. Se omitirán iniciales de preposiciones y artículos (ejemplo, si el nombre es de la Rosa Sánchez María de los Ángeles se capturará RSMA).
Edad	Cuantitativa continua.	Años.	Edad en años cumplida al ingreso.
Sexo	Cualitativa dicotómica.	Adimensional.	Sexo biológico declarado por el paciente o su familiar al ingreso.
Fecha y hora de ingreso	Cualitativa nominal.	Adimensional.	Fecha de ingreso en formato dd/mm/aa/hh:ss.
Circunferencia abdominal	Cuantitativa continua.	cm	Medición con cinta métrica flexible circunferencial del abdomen a nivel del mayor diámetro que sea transversal al eje del cuerpo.
Talla	Cuantitativa continua.	m	Medición en altímetro del servicio de Urgencias al momento de su ingreso, o en su defecto, medición con cinta métrica estando en decúbito dorsal.
Peso	Cuantitativa continua.	kg	Medición en báscula en el servicio de Urgencias. En caso de pacientes con inmovilidad, se estimará el peso por el abordaje de Rabito et al. (ver anexo)
Frecuencia cardíaca	Cuantitativa continua.	Latidos por min.	Máxima frecuencia cardíaca documentada en las primeras 6 horas después del ingreso hospitalario, medida de manera electrónica por monitor electrocardiográfico y verificada por el médico de turno.
Frecuencia respiratoria	Cuantitativa continua.	Respiraciones por min.	Máxima frecuencia respiratoria documentada en las primeras 6 horas después del ingreso hospitalario,

			medida de manera electrónica por monitor no invasivo y verificada por el médico de turno.
Temperatura	Cuantitativa continua.	Grados Celcius	Máxima temperatura documentada en las primeras 6 horas después del ingreso hospitalario, medida por termometría axilar electrónica.
Componente verbal – escala de coma de Glasgow	Cualitativa ordinal.	Adimensional.	5 – Lenguaje orientado. 4 – Lenguaje desorientado. 3 – Palabras aisladas. 2 – Sonidos incomprensibles. 1 – Sin respuesta verbal.
Componente motor – escala de coma de Glasgow	Cualitativa ordinal.	Adimensional.	6 – Obedece órdenes. 5 – Localiza un estímulo nociceptivo. 4 – Retira al estímulo nociceptivo. 3 – Rigidez de decorticación. 2 – Rigidez de decorticación. 1 – Sin respuesta motora.
Componente ocular – escala de coma de Glasgow	Cualitativa ordinal.	Adimensional.	4 – Apertura palpebral espontánea. 3 – Apertura palpebral al estímulo verbal. 2 – Apertura palpebral al estímulo nociceptivo. 1 – Sin respuesta de apertura palpebral.

PROCEDIMIENTO



FASE I: ANÁLISIS DE DATOS DISPONIBLES - ESTUDIO RETROSPECTIVO.

Se llevará al cabo en primer lugar una fase retrospectiva en la cual se realizará la caracterización clínico-epidemiológica de pacientes, para estimar mejor el número de pacientes que se espera puedan ser reclutados en el estudio.

Los datos que se recabarán del expediente se detallan en el apéndice A.

FASE II: COHORTE PROSPECTIVA.

1. Se reclutarán a todos los pacientes que lleguen al servicio de Urgencias a partir de la fecha de aprobación del presente proyecto y que cumplan los criterios de participación detallados previamente.
2. Al ingresar un paciente en Urgencias con sospecha de foco infeccioso, se procederá a obtener los signos vitales y somatometría de forma habitual y se procederá a obtener los siguientes tubos de una muestra de sangre obtenida por punción venosa y/o una punción arterial.

Tubo	Destino	Objetivo
Tubo con K2 EDTA (BD Vacutainer - lila) – (1).	Laboratorio central U-204, HGMEL.	Determinación de biometría hemática y velocidad de eritrosedimentación.
Tubo con K2 EDTA (BD Vacutainer - lila) – (2).	Laboratorio 103, SEPI ESM	Determinación de fenotipo inmunológico de linfocitos.
Tubo con heparina de litio y sodio (BD Vacutainer - verde).	Laboratorio 103, SEPI ESM	Pruebas funcionales de activación linfocitaria.
Tubo seco o partículas de sílica y gel separador de suero (BD Vacutainer SST-II Advance - amarillo) – (1).	Laboratorio central U-204, HGMEL.	Determinación de metabolitos séricos de rutina.
Tubo seco o partículas de sílica y gel separador de suero (BD Vacutainer SST-II Advance - amarillo) – (2).	Laboratorio central U-204, HGMEL.	Determinación de procalcitonina y hormonas.
Jeringa para gases arteriales con heparina de litio 80 U.I. y Ca++ (BD Preset Eclipse Syrinx).	Laboratorio central U-204, HGMEL.	Determinación de gases arteriales o venosos y lactato.
Tubo con buffer de citrato de sodio con citrato de sodio 0.109M, 3.2% (BD Vacutainer - azul).	Laboratorio central U-204, HGMEL.	Determinación de tiempos de coagulación y fibrinógeno.
Botella para hemocultivo aeróbico.	Laboratorio central U-204, HGMEL.	Hemocultivo.
Botella para hemocultivo anaeróbico.	Laboratorio central U-204, HGMEL.	Hemocultivo.

Además, se tomarán los cultivos necesarios según el foco infeccioso (urocultivo, cultivo de secreciones, cultivos de herida, cultivo de líquido cefalorraquídeo, líquido peritoneal o ascitis, esputo, aspiración traqueal o lavado bronquial).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La descripción demográfica de los pacientes se realizará a través de medidas de tendencia central y dispersión, como sigue: las variables continuas se describirán con media y desviación estándar; las variables ordinales semicuantitativas se describirán con mediana y rango intercuartil. Las variables nominales dicotómicas se describirán como porcentajes con intervalo de confianza al 95%.

Los factores de riesgo de mortalidad se analizarán utilizando de forma univariada y de forma ajustada en un modelo multivariado con la máxima bondad de ajuste. Para las evaluaciones univariadas se utilizarán las razones de riesgo y razones de momios para mortalidad durante los siguientes 28 y 90 días después de la inclusión y se considerarán estadísticamente significativas aquellas variables en las que su intervalo de confianza al 95% para la razón de riesgo no atraviese la unidad. Para el análisis multivariado, se realizará regresión logística multivariada. Se realizará una curva de Kaplan Meier para la mortalidad en función de los biomarcadores que hayan demostrado significancia estadística.

Para el desarrollo del modelo multivariado, se realizará una ponderación de las variables proporcional al tamaño del efecto (Razón de Riesgos o Razón de Momios).

Los biomarcadores se compararán entre los grupos de mortalidad a 28 y 90 días con los grupos de supervivientes a 28 y 90 días con t de Student si la distribución es normal (antes o después de transformación logarítmica) y con U de Mann-Wittney en caso contrario.

Se utilizará el software SPSS 22.0 (IBM Co). Se asegurará una confianza del 95%.

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

El proyecto se realizará en apego a la Ley General de Salud y su reglamento en Materia de Investigación, a las Guías de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) sobre las Buenas Prácticas Clínicas (GCP) y la NOM-012-SSA3-2012. A todos los participantes de la fase prospectiva se solicitará su consentimiento informado, y se les dará a conocer los resultados de todos los estudios que se les practiquen. En caso de encontrar alguna anomalía adicional, se les ofrecerá atención médica por parte de especialistas adscritos al Hospital General de México. Se procederá en apego a los códigos internacionales de ética en Investigación, tales como la declaración de Helsinki y las Pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).

RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

Obtención de grado académico de médico especialista de al menos 4 residentes.

Presentación de resultados a diferentes cortes en al menos 3 congresos nacionales y 1 congreso internacional.

Publicación de al menos 4 artículos en revistas internacionales.

Iniciar líneas de investigación para futuras generaciones.

RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)

Humanos: Se utilizarán los recursos humanos disponibles de residentes e internos de pregrado que aceptan entrar en el proyecto.

Materiales: Se solicitarán estudios de laboratorios habituales a los pacientes y se solicitará a laboratorio central, estudios específicos para el protocolo de investigación. Se cuenta con acceso a citómetro de flujo

Financieros: No se cuenta con financiamiento extrainstitucional y después de la aprobación del proyecto se presentará al Fondo Sectorial de Investigación en Salud (FOSIS)

RECURSOS NECESARIOS

Se solicitará que los estudios de laboratorio no habituales (perfil hormonal, tiroideo, etc.) sean cubiertos por recursos hospitalarios, y solo los habituales serán cubiertos por los pacientes.

RESULTADOS

Se reclutaron 61 pacientes, 36 (59%) pertenecía al sexo masculino y 25 (41%) del sexo femenino, con edad promedio de 56 años. El sitio de infección más frecuente fue el urinario (32.8%), seguido de tejidos blandos (27.9%) y abdominal (19.8%). La presión arterial media promedio fue de 65.6 mmHg, y el promedio de la cuenta de leucocitos fue mayor a 16,000 cel/cm³. La concentración de procalcitonina promedio fue de 14.1 mg/dL y la de lactato fue de 3.6 mmol/L. La mediana del puntaje en la escala SOFA fue de 5 (IC95% 5-7) puntos y la del puntaje APACHE II fue de 16 (IC95% 15-20) puntos. La glucosa promedio se encontró elevada (221.6 con IC95% para la media de 178.3 - 264.8). Asimismo, se encontró elevación de azoados (urea promedio 110.9 mg/dL, con IC95% para la media de 84.9 - 136.9 y creatinina de 3.8 mg/dL, con IC95% para la media de 2.5 - 5.0) (Tabla 1).

La correlación de las variables APACHE II, procalcitonina, lactato y SOFA demostró que la correlación estadísticamente significativa entre todas las variables de predicción de gravedad analizadas: la correlación entre SOFA y APACHE II fue de $R=0.699$ ($p<0.001$), entre procalcitonina y APACHE II fue de $R=0.378$ ($p=0.009$), entre lactato y APACHE II fue de $R=0.484$ ($p<0.001$), entre procalcitonina y SOFA fue de $R=0.356$ ($p=0.014$), entre lactato y SOFA fue de $R=0.576$ ($p<0.001$) y entre lactato y procalcitonina fue de $R=0.380$ ($p=0.008$) (Grafica 1 y tabla 2).

Al analizar el comportamiento del lactato entre los diferentes cuartiles de APACHE II se encontró que el cuartil de pacientes con mayor APACHE II tiene mayor elevación de lactato, mientras que en los primeros cuartiles de APACHE II se observa la menor concentración de lactato. El análisis ANOVA evidencia significancia estadística ($p=0.001$) y el análisis post-hoc demostró que la concentración sérica de lactato en el cuarto cuartil es estadísticamente diferente de los primeros dos cuartiles (Gráfica 2).

Se evaluó la capacidad diagnóstica de las variables SOFA, APACHE II, leucocitos y procalcitonina, como predictores de hiperlactatemia, mediante el área bajo la curva, obteniendo los siguientes resultados: procalcitonina 0.717 (IC95%: 0.557 – 0.876; $p = 0.014$), leucocitos 0.700 (IC95%: 0.536 – 0.864; $p=0.024$), APACHE II 0.674 (IC95% 0.515 – 0.832; $p = 0.050$) y SOFA 0.792 (IC95%: 0.65 – 0.929; $p=0.001$) (Gráfica 3 y tabla 3).

Se compararon las escalas y biomarcadores en los pacientes con (lactato > 2 mmol/L) y sin hiperlactatemia (lactato ≤ 2 mmol/L), y se encontró que aquellos con hiperlactatemia presentaban mayor SOFA (mediana de 4 vs. 6; p=0.003), mayor puntaje de APACHE II (12.7 vs. 19.2; p<0.001) y mayor procalcitonina (2.33 vs 19.68; p = 0.003). No hubo diferencia estadísticamente significativa en el recuento de leucocitos (14,942 vs 16,961; p=0.287) (Tabla 4).

De manera similar, se dividió a los pacientes en dos grupos en función de la mediana del puntaje de APACHE-II y se analizaron las escalas y biomarcadores en los pacientes con los puntajes < 16 puntos y ≥16 puntos, y se encontró que los pacientes con mayor APACHE-II tienen mayor SOFA (3 vs. 5; p=0.001) y mayor concentración de lactato (2.4 vs. 4.6; p=0.003). No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la cuenta de leucocitos (15,710 vs. 16,935; p=0.486) y de procalcitonina (12.2 vs 16.0; p=0.627) (Tabla 5).

De manera similar, se dividió a los pacientes en dos grupos en función de la presencia o no de leucocitosis (definida con punto de corte de 12 mil cel/mm³) y se encontró que los pacientes con leucocitosis tienen mayor concentración de procalcitonina (2.6 vs 16.9; p = 0.006). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el SOFA (7 vs 5; p=0.261), lactato (2.6 vs 3.8; p=0.193) ni en el APACHE II (18.2 vs 17; p=0.631) (Tabla 6).

Tabla 1. Características demográficas de la población.

VARIABLE	RESULTADO (n =61)	INTERVALO DE CONFIANZA 95%
Edad, años media (DE)	56 (13.2)	52.6 - 59.3
Sexo masculino, n (%)	36 (59)	(53 – 65)
Sexo femenino, n (%)	25 (41)	(35 – 47)
Sitio de infección, n (%)		
Urinario	20 (32.8)	27.3 – 38.3
Tejidos blandos	17 (27.9)	22.9 – 32.9
Abdominal	12 (19.7)	15.7 – 23.7
Pulmonar	9 (14.8)	11.6 – 18.9
Neuroinfección	2 (3.3)	2.5 – 4.1
Bacteriemia asociada a catéter	1 (1.6)	1.2 – 2.0
Peso, kg, media (DE)	68.7 (13.5)	65.4 – 72.1
Talla, m, media (DE)	1.67 (0.07)	1.65 – 1.68
IMC, kg/m ² , media (DE)	24.7 (4.4)	23.7 -25.8
FC, latidos/min, media (DE)	103.2 (20.4)	98.1 – 108.3
PAS, mmHg, media (DE)	88.1 (36)	79.1 – 97.1
PAD, mmHg, media (DE)	54.4 (23)	48.6 – 60.1
FR, respiraciones/min, media (DE)	23.3 (4.3)	22.3 – 24.4
Temperatura, °C, media (DE)	36.3 (0.8)	36.1 – 36.5
PAM, mmHg, media (DE)	65.6 (26.7)	58.9 – 72.3
Glasgow, mediana (RIQ)	15 (13, 15)	13 - 15
Leucocitos, cel/mm ³ , media (DE)	16 332.8 (6 801.2)	14 626.0 – 18 039.6
Hemoglobina, g/dL, media (DE)	12.2 (3.5)	11.3 – 13.1
Hematocrito, % media (DE)	36.4 (10.1)	33.9 – 39.0
Plaquetas, media (DE)	296 377 (147 552.8)	259 348.3 – 333 405.8
Procalcitonina, ng/mL, media (DE)	14.1 (26)	6.7 – 21.6
Glucosa, mg/dL, media (DE)	221.6 (172.4)	178.3 - 264.8
Urea, mg/dL, media (DE)	110.9 (103.4)	84.9 - 136.9
Creatinina, mg/dL, media (DE)	3.8 (5)	2.5 - 5.0
pH, media (DE)	7.30 (0.18)	7.25 – 7.34
pCO ₂ , mmHg, media (DE)	32 (9.8)	29.5-34.4
pO ₂ , mmHg, media (DE)	64.4 (37.3)	55.1-73.8
HCO ₃ , mmol/L, media (DE)	16.5 (6.6)	14.8- 18.1
SatO ₂ , %, media (DE)	76.3 (22.1)	70.8 - 81.9
FiO ₂ , media (DE)	0.26 (0.11)	0.23 – 0.29
Lactato, mmol/L, media (DE)	3.6 (2.9)	2.8 - 4.3
pO ₂ /FiO ₂ , media (DE)	251.6 (131.5)	218.6 - 284.6
Sodio, mmol/L, media (DE)	133.3 (5.6)	131.9 - 134.7
Potasio, mmol/L, media (DE)	4.4 (1.1)	4.1 – 4.7
BT, mmol/L, media (DE)	1.8 (3.3)	0.9 - 2.6
SOFA, mmol/L, mediana (RIQ)	5 (4, 8)	5 -7
APACHE II, mmol/L, mediana (RIQ)	16 (10, 20)	15 – 20

IMC: Índice de Masa Corporal. FC: Frecuencia Cardíaca. PAS: Presión Arterial Sistólica. PAD: Presión Arterial Diastólica. FR: Frecuencia Respiratoria. PAM: Presión Arterial Media. SOFA: Sequential Organ Failure Assessment. APACHE II. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation. FiO₂: Fracción Inspirada de Oxígeno. pCO₂: Presión Parcial Arterial de Dióxido de Carbono. pO₂: Presión Parcial Arterial de Oxígeno. HCO₃: Bicarbonato de Sodio. SatO₂: Saturación Arterial de Oxígeno. BT: Bilirrubina Total.

Gráfica 1. Correlaciones entre biomarcadores y escalas.

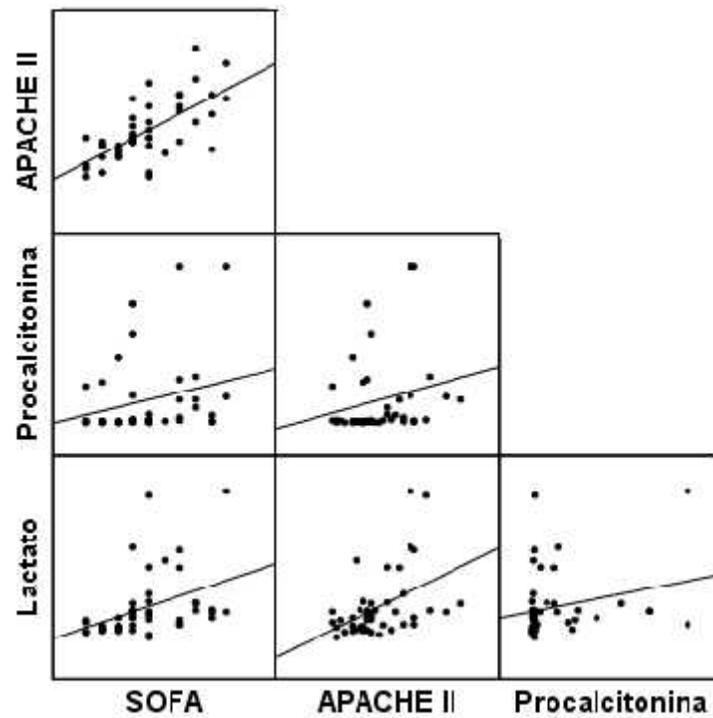
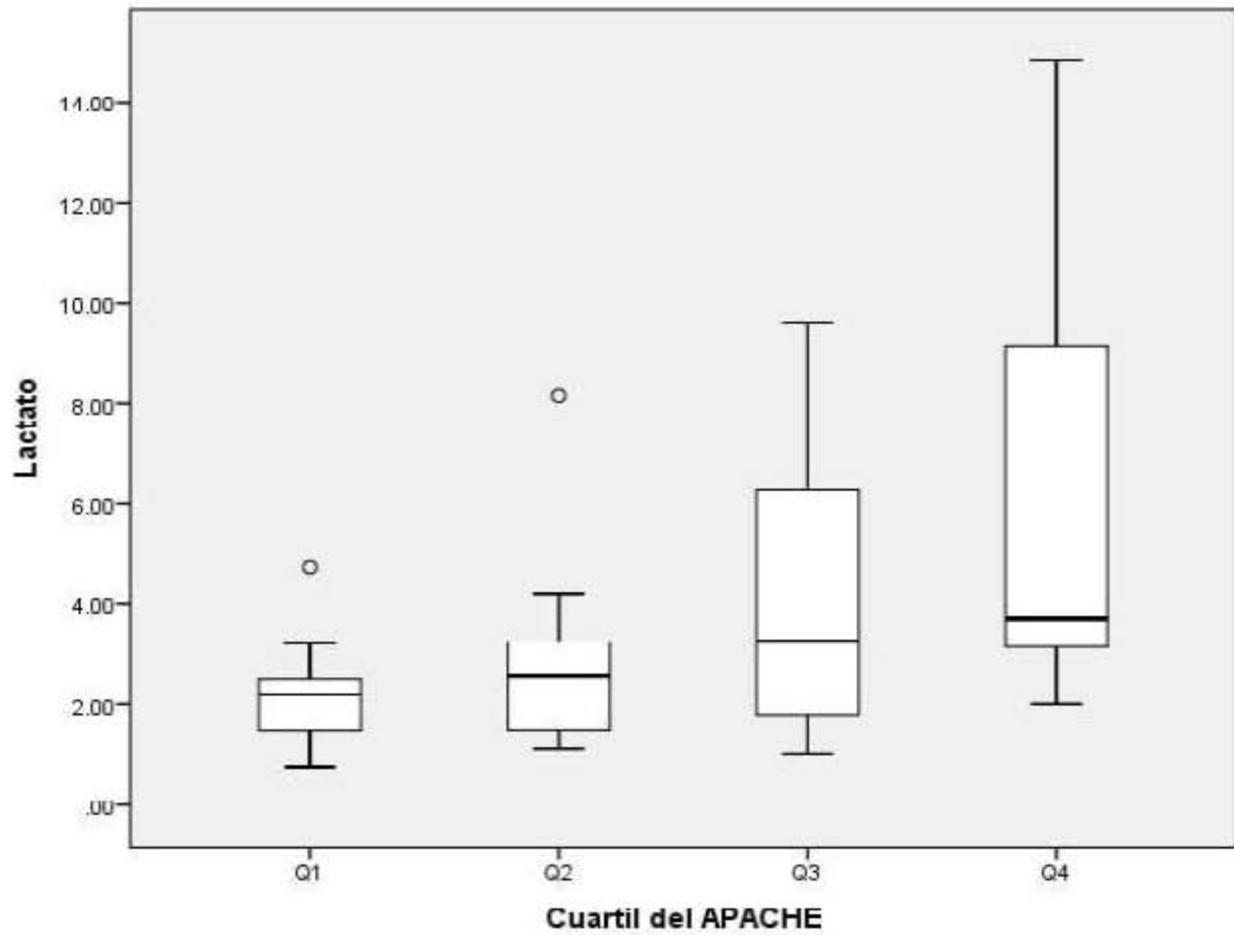


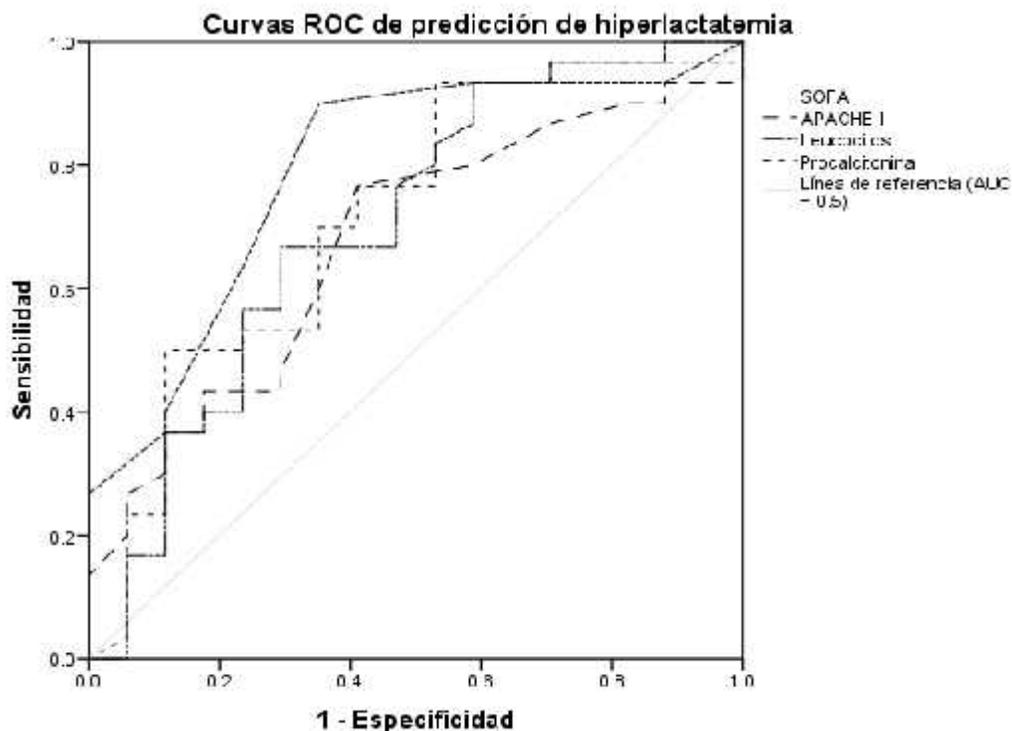
Tabla 2. Correlaciones entre biomarcadores y escalas.

	APACHE	SOFA	Procalcitonina	Lactato
APACHE				
SOFA	R = 0.699 p < 0.001			
Procalcitonina	R = 0.378 p = 0.009	R = 0.356 p = 0.014		
Lactato	R = 0.484 p < 0.001	R = 0.576 p < 0.001	R = 0.380 p = 0.008	
Rho de Spearman.				

Grafica 2. Correlación de la escala de APACHE II y lactato



Gráfica 3 y tabla 3. Predicción de hiperlactatemia por biomarcador o escala



	Área bajo ROC	Intervalo de Confianza	p
Procalcitonina	0.717	0.557 – 0.876	0.014
Leucocitos	0.700	0.536 – 0.864	0.024
APACHE-II	0.674	0.515 – 0.832	0.050
SOFA	0.792	0.65 – 0.929	0.001

Tabla 4. Diferencias en biomarcadores y escalas en pacientes con y sin hiperlactatemia.

	Lactato ≤ 2 mmol/L (n=19)	Lactato > 2 mmol/L (n = 42)	p(*)
SOFA, mediana (IQR)	4 (3,4)	6 (5,9)	0.003
APACHE-II, media (DE)	12.7 (4.9)	19.2 (8.1)	<0.001
Leucocitos, media (DE)	14 942.11 (7 088.2)	16 961.9 (6 658.3)	0.287
Procalcitonina, media (DE)	2.33 (6.57)	19.68 (29.76)	0.003

* t de Student para leucocitos, APACHE-II y procalcitonina; U de Mann-Whitney para SOFA.

Tabla 5. Diferencias en biomarcadores y escalas en pacientes con APACHE-II bajo y alto

	APACHE-II < 16 (n = 30)	APACHE-II >= 16 (n = 31)	p^(*)
SOFA, mediana (IQR)	3 (4,6)	5 (7,9)	0.001
Lactato, media (DE)	2.4 (1.4)	4.6 (3.6)	0.003
Leucocitos, media (DE)	15710 (5929.7)	16935.5 (7600)	0.486
Procalcitonina, media (DE)	12.2 (23.2)	16 (28.9)	0.627
* t de Student para leucocitos, lactato y procalcitonina; U de Mann-Whitney para SOFA.			

Tabla 6. Diferencias en biomarcadores y escalas en pacientes con y sin leucocitosis.

	Sin leucocitosis (n = 13)	Con leucocitosis (n = 48)	p^(*)
SOFA, mediana (IQR)	7 (3,10)	5 (4, 7)	0.261
Lactato, media (DE)	2.6 (1.6)	3.8 (3.2)	0.193
APACHE, media (DE)	18.2 (9.4)	17.0 (7.5)	0.631
Procalcitonina, media (DE)	2.6 (5.3)	16.9 (28.2)	0.006
* t de Student para leucocitos, lactato y procalcitonina; U de Mann-Whitney para SOFA.			

DISCUSION

En la tabla 1 se reportaron los intervalos de confianza al 95% que intentan representar la población de nuestro servicio a partir de una muestra aleatoria. En nuestro estudio la causa de infección principal fue urinario (32.8%), tejidos blandos (27.9%), y abdominal (19.8%), en comparación con la estadística mexicana que en terapias intensivas publicó Carrillo-Esper y cols.⁽²¹⁾ en las que la primera causa fue infección abdominal (47%), seguida de pulmonar (33%), tejidos blandos (8%) y renal (7%). Siendo que en nuestra población de Urgencias el principal foco es urinario, esto puede denotar que los pacientes con foco abdominal son más propensos a ingresar a una Unidad de Cuidados Intensivos que los pacientes con infecciones en otros focos. En las terapias intensivas en el extranjero la distribución de las causas de la sepsis es parecida, siendo la causa abdominal la principal, seguidas de la respiratorio y urinario⁽²²⁾. En los servicios de Urgencias la epidemiología es diferente, como se demostró en el estudio español INFURG⁽²³⁾

Nuestra prevalencia de lesión renal en pacientes con infecciones fue alta porque nuestro hospital es un hospital de concentración a nivel nacional. La prevalencia de lesión renal aguda en pacientes con infección/sepsis va del 11 al 76%⁽²⁴⁾.

En nuestro estudio, todas las variables de predicción de gravedad o mortalidad, incluyendo los biomarcadores procalcitonina y lactato, y las escalas SOFA y APACHE-II correlacionaron entre sí de manera estadísticamente significativa, lo cual concuerda en lo reportado en la literatura. Lin y cols demostraron que el APACHE-II correlacionó en su población con el lactato con una R de 0.68 ($p = 0.006$)⁽²⁵⁾, mientras que en nuestra población, la correlación fue menor ($R = 0.484$), aunque también con significancia estadística. En el mismo estudio APACHE-II correlacionó con procalcitonina con una $r = 0.77$ ($p = 0.012$), mientras que en nuestro estudio esta relación fue menor de $R = 0.378$, pero también con significancia estadística. Nuestro estudio tiene un tamaño de muestra comparable al del estudio citado, por lo que las variaciones solo representan las diferencias poblacionales manteniendo la significancia estadística.

Sin embargo, una aportación original en nuestro estudio es referente a la cinética de la elevación del lactato, que en nuestro estudio sucede a partir de la mediana del APACHE-II que es de 16 puntos, que representa una mortalidad predicha del 23.5%. Esto puede interpretarse como que la elevación del lactato tiene una dinámica exponencial: a menores cambios en el APACHE-II la elevación del lactato es menor, mientras que una vez que el puntaje alcanza los 16 puntos, la elevación del lactato es más rápida.

Al comparar a los pacientes con y sin hiperlactatemia, se encontró que no hubo diferencia en la cuenta leucocitaria. Tomando en cuenta que en nuestra población, que son pacientes infectados, la principal causa de elevación del lactato se asume que sea la hipoperfusión tisular, estos resultados indican que la respuesta inmune de expansión de neutrófilos causante de la leucocitosis es un fenómeno independiente del daño de hipoperfusión causante de la hiperlactacidemia. Sin embargo, si se evidenció que los pacientes con hiperlactatemia presentan mayor gravedad evaluada por los puntajes en las escalas pronósticas SOFA y APACHE-II, lo que indican mayores grados de falla orgánica y mayor probabilidad de mortalidad intrahospitalaria.

En todos los estudios previos ya se ha demostrado que el lactato es por sí mismo un factor independiente predictor de mortalidad, por lo que la asociación evidenciada en nuestro estudio es compatible con los resultados previamente publicados.⁽²⁵⁾

Por lo tanto, decidimos evaluar el desempeño diagnóstico de SOFA, APACHE-II, procalcitonina y leucocitosis como predictores de hiperlactatemia, a través de las áreas bajo la curva ROC, encontrando los biomarcadores procalcitonina (IC95% = 0.557 – 0.876) y recuento leucocitario (IC95% = 0.536 – 0.864) y las escalas SOFA (IC95% = 0.65 – 0.929) y APACHE-II (IC95% = 0.515 – 0.832). El lactato en sí, es un determinante de mal pronóstico para los pacientes críticamente enfermos, y el aclaramiento del mismo, disminuye la mortalidad⁽²⁶⁾, pero si se agregan otros determinantes para mejorar el pronóstico de mortalidad, como lo menciona Ahmet y cols.⁽²⁷⁾ que el lactato y la escala APACHE-II son mejores predictores de mortalidad (sensibilidad: 79.2% y especificidad: 94.6%), que si se toman como variables independientes. Por otra parte, otra escala importante es SOFA, que nuestro estudio presentó asociación significativamente estadística, así como menciona Tom y cols.⁽²⁸⁾ que los niveles elevados de lactato generan que aumente el puntaje de la escala SOFA.

El APACHE-II es una escala que ha sido validada como predictora de mortalidad en diferentes cohortes⁽²⁷⁾⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾⁽³¹⁾. Por lo tanto, asumimos que la mitad de nuestra población con el mayor puntaje en la escala de APACHE-II tendrá mayor mortalidad que la presente en aquella mitad con el menor puntaje, así que se realizó el análisis diferenciando a nuestra muestra en dos mitades de APACHE-II, siendo la mediana de 16.

Lo que se encontró con este análisis es que los leucocitos no tienen diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de más alto y más bajo puntaje de APACHE II,

lo cual se explica porque como los leucocitos forman parte del puntaje APACHE-II, no tienen suficiente peso estadístico si se toma como variable independiente, a comparación de la escala APACHE-II, que no solo toma el recuento leucocitario, sino otras variables que predicen con mejor precisión la mortalidad.

El recuento leucocitario es un biomarcador que se eleva, en la mayor parte de los casos, en situaciones de infección, y también, de manera secundaria como respuesta a la terapéutica antibiótica. Dentro de nuestro estudio, se dividió a los pacientes que presentaban recuento leucocitario alto ($>12,000$ cel/mm³) y normal, y ambos grupos no presentan diferencia estadísticamente significativa en la puntuación del SOFA, puntuación de APACHE-II e hiperlactatemia. Sin embargo, se observó que el marcador procalcitonina sí está más elevado de forma estadísticamente significativa en pacientes con leucocitosis.

La secreción de procalcitonina se induce a través de diferentes mecanismos inmunológicos inflamatorios que pueden jugar a su vez un papel importante en la inducción de leucocitosis, por lo que ambos marcadores correlacionan entre sí. Sin embargo, siendo que la leucocitosis no correlaciona con gravedad y procalcitonina sí lo hace, queda por definir, en un estudio ulterior con un tamaño mayor de muestra, si existe alguna interacción entre procalcitonina y recuento leucocitario, y si el desempeño diagnóstico de procalcitonina podría mejorarse al ajustar la leucocitosis como factor confusor. Lo encontrado en el análisis estadístico, se explica porque por sí sola la elevación del recuento leucocitario no representa mortalidad o disfunción orgánica.

CONCLUSIÓN

En conclusión, obtuvimos que los biomarcadores y escalas pronósticas ayudan a tener un panorama acerca de la mortalidad de los pacientes, y más en un estado séptico, y que algunos como el lactato y procalcitonina, y escalas pronósticas como SOFA y APACHE-II, ayudan a la predicción de mortalidad, y en conjunto aumentan la predicción del mismo. Pero se necesitan más estudios para establecer nuevos biomarcadores y nuevas escalas que tengan mejor predicción de mortalidad, que se encuentren al alcance de un servicio de urgencias y que no causen un gran gasto.

BIBLIOGRAFIA

1. Mervyn Singer, MD, FRCP; Clifford S. Deutschman, MD, MS; Christopher Warren Seymour, MD, MSc; Manu Shankar-Hari, MSc, MD, FFICM; Djillali Annane, MD, PhD; Michael Bauer, MD; Rinaldo Bellomo, MD; Gordon R. Bernard, MD; Jean-Daniel Chiche, MD, PhD; Craig M. Coopersmith, MD; Richard S. Hotchkiss, MD; Mitchell M. Levy, MD; John C. Marshall, MD; Greg S. Martin, MD, MSc; Steven M. Opal, MD; Gordon D. Rubenfeld, MD, MS; Tom van der Poll, MD, PhD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD; Derek C. Angus, MD, MPH. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA February 23, 2016 Volume 315, Number 8.
2. Andrew Rhodes, MB BS, MD(Res) (Co-chair); Laura E. Evans, MD, MSc, FCCM (Co-chair); Waleed Alhazzani, MD, MSc, FRCPC (methodology chair); Mitchell M. Levy, MD, MCCM; Massimo Antonelli, MD; Ricard Ferrer, MD, PhD; Anand Kumar, MD, FCCM; Jonathan E. Sevransky, MD, FCCM; Charles L. Sprung, MD, JD, MCCM; Mark E. Nunnally, MD, FCCM; Bram Rochweg, MD, MSc (Epi); Gordon D. Rubenfeld, MD (conflict of interest chair); Derek C. Angus, MD, MPH, MCCM; Djillali Annane, MD; Richard J. Beale, MD, MB BS; Geoffrey J. Bellinghan, MRCP; Gordon R. Bernard, MD; Jean-Daniel Chiche, MD; Craig Coopersmith, MD, FACS, FCCM; Daniel P. De Backer, MD, PhD; Craig J. French, MB BS; Seitaro Fujishima, MD; Herwig Gerlach, MBA, MD, PhD; Jorge Luis Hidalgo, MD, MACP, MCCM; Steven M. Hollenberg, MD, FCCM; Alan E. Jones, MD; Dilip R. Karnad, MD, FACP; Ruth M. Kleinpell, PhD, RN-CS, FCCM; Younsuck Koh, MD, PhD, FCCM; Thiago Costa Lisboa, MD; Flavia R. Machado, MD, PhD; John J. Marini, MD; John C. Marshall, MD, FRCSC; John E. Mazuski, MD, PhD, FCCM; Lauralyn A. McIntyre, MD, MSc, FRCPC; Anthony S. McLean, MB ChB, MD, FRACP, FJFICM; Sangeeta Mehta, MD; Rui P. Moreno, MD, PhD; John Myburgh, MB ChB, MD, PhD, FANZCA, FCICM, FAICD; Paolo Navalesi, MD; Osamu Nishida, MD, PhD; Tiffany M. Osborn, MD, MPH, FCCM; Anders Perner, MD; Colleen M. Plunkett; Marco Ranieri, MD; Christa A. Schorr, MSN, RN, FCCM; Maureen A. Seckel, CCRN, CNS, MSN, FCCM; Christopher W. Seymour, MD; Lisa Shieh, MD, PhD; Khalid A. Shukri, MD; Steven Q. Simpson, MD; Mervyn Singer, MD; B. Taylor Thompson, MD; Sean R. Townsend, MD; W. Joost Wiersinga, MD, PhD; Thomas Van der Poll, MD; R. Phillip Dellinger, MD, MCCM. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016

3. World Health Organization (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva 2000.
4. Raúl Carrillo Esper, Carlos Alberto Peña Pérez, Jesús Ojino Sosa García. Sepsis de las bases moleculares a la campaña para incrementar la supervivencia. Conacyt. 2015. Pp. 5-20.
5. 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(6):864-74.
6. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. N Engl J Med. 2015;372(17):1629-38.
7. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):801-10.
8. Cutolo M, Brizzolara R, Atzeni F, Capellino S, Straub RH, Puttini PC. The immunomodulatory effects of estrogens: clinical relevance in immune-mediated rheumatic diseases. Ann N Y Acad Sci. 2010;1193:36-42.
9. Oud L. Mortality Associated with Severe Sepsis Among Age-Similar Women with and without Pregnancy-Associated Hospitalization in Texas: A Population-Based Study. Med Sci Monit. 2016;22:1976-86.
10. Sener G, Arbak S, Kurtaran P, Gedik N, Yegen BC. Estrogen protects the liver and intestines against sepsis-induced injury in rats. J Surg Res. 2005;128(1):70-8.
11. Carrillo-Esper R, Carrillo-Cordova JR, Carrillo-Cordova LD. [Epidemiological study of sepsis in Mexican intensive care units]. Cir Cir. 2009;77(4):301-8; 279-85.
12. Ismail Cinel MD, PhD, Steven M. Opal MD. Molecular biology of inflammation and sepsis: A primer. Crit Care Med 2009. Vol. 37, 2009.
13. Chandra Bhan, Pankaj Dipankar, Papiya Chakraborty, Pranita P. Sarangi. Role of cellular events in the pathophysiology of sepsis. Infamm Res. Cross Mark. July 2016.
14. James A. Russell MD, Barret Rush MD, John Boyd MD. Pathophysiology of septic Shock. Crit Care Clin 34 (2018) 43-61.
15. Eleanor A. Fallon, Bethany M. Biron-Girard, Chun-Shiang Chung, Joanne Lomas-Neira, Daithi S. Heffernan, Sean F. Monaghan, Alfred Ayala. A novel role for coinhibitory

- receptors/checkpoint proteins in the immunopathology of sepsis. *J Leukoc Biol.* 2018; 1-14.
16. Wan Fadzlina Wan Muhd Shukeri, Azrina Md Ralib, Nor Zamzila Abdulah, Mohd Basri Mat-Nor. Sepsis mortality score for the prediction of mortality in septic patients, *Jour Crit Care* (2017).
 17. Ypatios Spanidis, Nikolaos Goutzourelas, Dimitrios Stagos, Anastasia S. Kolyva, Charalambos A. Gogos, David Bar-Or, Dimitrios Kouretas. Assessment of Oxidative Stress in Septic and Obese Patients Using Markers of Oxidation-reduction Potential. *In Vivo* 29;595-600 (2015).
 18. As Kolyva, V Zolota, D Mpatsoulis, G Skroubis, EE Solomou, IG Habeos, SF Assimakopoulos, N Goutzourelas, D Kouretas, CA Gogos. The role of obesity in the immune response during sepsis. *Nutrition and Diabetes* (2014).
 19. John C. Marshall MD. Sepsis Definitions, A work in progress. *Crit Care Clin* 34 (2018) 1-14.
 20. Brit Long MD, Alex Koyfman MD. Ready for Prime Time? Biomarkers in Sepsis. *Emerg Med Clin N Am* 35 (2017) 109-122.
 21. Carrillo-Esper R, Carrillo-Cordova JR, Carrillo-Cordova LD. Estudio Epidemiológico de la Sepsis en Unidades de Terapia Intensiva Mexicana. *Cir Cir* 2009; 77: 301-308.
 22. Azkarate I, Choperena G, Salas E et al. Epidemiología y factores pronósticos de la sepsis grave / shock séptico. Seis años de evolución. *Med Intensiva* 2016; 40: 18-25.
 23. Martínez Ortiz de Zárate M, González del Castillo J, Julián Jiménez A et al. Epidemiology of infections treated in hospital emergency departments and changes since 12 years earlier: the INFURG study of the Spanish Society of Emergency Medicine (SEMES). *Emergencias* 2013; 25:368-378.
 24. Alobaidi R, Basu RJ, Godlstein SL et al. *Semin Nephrol* 2015; 35(1): 2-11.
 25. Lin R, Chen Q. Correlations of blood lactic acid and procalcitonin levels with prognosis of septic shock. *Int J Clin Exp Med* 2017; 10(11): 15335-15340.
 26. Zhongheng Zhang, MM; Xiao Xu, MB .Lactate Clearance Is a Useful Biomarker for the Prediction of All-Cause Mortality in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Society of Critical Care Medicine* 2014 (42); 2118-2125.
 27. Ahmet Kessaf Aslara, Mehmet Ayhan Kuzua, Atilla Halil Elhanb, Adil Tanika, Suleyman Hengirmen. Admission lactate level and the APACHE II score are the most useful

- predictors of prognosis following torso trauma. *Injury, Int. J. Care Injured* (2004) 35, 746—752.
28. Tim C. Jansen, MD; Jasper van Bommel, MD, PhD; Roger Woodward, MD; Paul G. H. Mulder, PhD; Jan Bakker, MD, PhD. Association between blood lactate levels, Sequential Organ Failure Assessment subscores, and 28-day mortality during early and late intensive care unit stay: A retrospective observational study. *Crit Care Med* 2009 Vol. 37, No. 8
 29. Douglas P. Wagener & Elizabeth A. Draper. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) and Medicare reimbursement. *Health Care Financing Review* 1984.
 30. Diana Donahoe, BHSc, MD, Ellen McDonald, RN, Michelle E. Kho, BHSs, MSc, Margaret MacLennan, RN, Paul W. Stratford, MSc, Deborah J. Cook, MD, MSc, FRCPC. Increasing Reliability of APACHE II scores in a medical-surgical intensive care unit: A quality improvement study. *Crit Care Med* 2009 Vol. 37, No. 8
 31. Luciana Gonzaga dos Santos Cardoso, Paulo Antonio Chiavone. APACHE II medido en la salida de los pacientes de la Unidad de Terapia Intensiva en la previsión de la mortalidad. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* mayo-jun. 2013;21(3):[09 pantallas]