



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"  
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIO SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS EN EL PACIENTE CRÍTICO PEDIÁTRICO: ESTUDIO  
PILOTO.

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
INMUNOLOGIA CLINICA Y ALERGIA

PRESENTA:  
DRA. LUCERO JUÁREZ SANTIAGO.

TUTOR:  
DRA. MARÍA EUGENIA VARGAS CAMAÑO.

SERVICIO DE INMUNOLOGIA CLINICA Y ALERGIA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE  
NOVIEMBRE"



ISSSTE

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. DE MEXICO, A 11 DE AGOSTO DE 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.

---

**Dra. Aura Argentina Erazo Valle Solís**

Subdirectora de Enseñanza e Investigación  
del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE

---

**Dra. María Eugenia Vargas Camaño.**

Profesor Titular de la Especialidad de Inmunología Clínica y Alergia de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Jefe de Servicio de Inmunología Clínica y Alergia en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE

---

**Dra. María Eugenia Vargas Camaño.**

Asesora de tesis y Médico Adscrito del servicio de Inmunología Clínica y Alergia del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE

---

**Dra. Lucero Juárez Santiago**

Tesista

Residente de Segundo año de Inmunología Clínica y Alergia del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE

## 1. INDICE.

Título	4
Resumen	4
Abreviaturas	5
Introducción	7
Antecedentes	8
Hipotesis	18
Objetivo General	18
Objetivos particulares	18
Aspectos éticos	24
- Consentimiento informado	
- Conflicto de intereses	
- Condiciones de bioseguridad	26
Recursos	27
Cronograma de actividades programadas	28
Resultados esperados y productos entregables	28
Aportación o beneficios para el Instituto	28
Perspectivas	28
Difusión	28
Patrocinadores	28
Resultados	29
Discusión y conclusiones.	34
Referencias bibliográficas	35
Anexos	37
Hoja de Recolección de Datos	
Consentimiento informado.	
Asentimiento informado	
Cronograma	

## 2. RESUMEN.

Los pacientes que ingresan a una Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) presentan alteraciones de la enfermedad que portan, ya sea de forma aguda o crónica y falla de su organismo para llegar a la homeostasis.

Son diversos los padecimientos que pueden llevar a los pacientes a ingresar a la UTIP, lo que tienen en común es el hecho de estar sometidos a un estado de estrés, ya sea crónico o agudo que influye en la respuesta de su organismo para resolver y llegar a un equilibrio de forma favorable para el sujeto en cuestión.

En este caso, a nivel inmunológico también existen procesos tanto favorables como desfavorables, que de acuerdo a la presentación, llevaran a los pacientes a la resolución adecuada de la enfermedad o a un desenlace incluso fatal, involucrando tanto el sistema inmune innato como al adaptativo, los cuales pueden ser vistos desde el comienzo de la enfermedad y se generan cambios importantes, con la participación de diversos sistemas.

De inicio hay liberación de catecolaminas, principalmente noradrenalina y adrenalina, además de cortisol, los cuales ejercerán efectos inmunomoduladores de forma temprana, además de inhibir los sistemas con mayor gasto energético como el sistema inmunológico, generando un hipofuncionamiento de manera temprana, alterando de forma indirecta la producción de citocinas como  $IFN\gamma$ ,  $TNF\ \alpha$ , IL-1, 2 y 6 necesarias para la maduración y movilización de las células inmunes.

Durante la fase aguda del estrés ocurre inhibición del sistema inmune, mientras que durante la fase crónica, el organismo aprende a lidiar con el estrés y se adapta a las condiciones adversas. Es aquí donde se define la evolución de los pacientes, ya que este escenario es el ideal, generando una resolución adecuada de la enfermedad, sin embargo, esto no siempre es así. Incluso se ha descrito que la exposición al estrés durante el desarrollo temprano, ejerce efectos adversos sobre el funcionamiento del sistema inmune en la vida adulta.

Un objetivo importante será, conocer y determinar el estado inmunológico basal de los pacientes al momento del ingreso a UTIP y su evolución de forma mediata, de tal manera que los pacientes con mayor compromiso clínico e inmunológico sean beneficiados con tratamientos médicos más dirigidos de manera oportuna y específica, en un futuro cercano

### 3. ABREVIATURAS.

ACTH	Hormona adrenocorticotrofa.
AMPK	Proteincinasa estimulada por AMP
APC	Células presentadoras de antígeno.
ATF4	<i>Activating Transcription Factor 4</i>
C3a	Anafilotoxina derivada de la escisión de C3 del complemento.
C5a	Anafilotoxina derivada de la escisión de C5 del complemento.
CRH	Hormona liberadora de corticotrofinas.
DAMPS	Patrones moleculares asociados a daño.
DC	Células dendríticas.
ER	Retículo endoplásmico.
FOXO	Forkhead box O
FVIIa	Factor VIIa, enzima que forma parte de la cascada de coagulación
FXa	Factor Xa, enzima que forma parte de la cascada de coagulación.
H3K4me3	Trimetilación de histona H3 lisina 4
HHS	Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales.
HIF-1 $\alpha$	Factor de transcripción. Subunidad alfa del factor 1 inducible por hipoxia.
HLA-DR	Antígeno leucocitario humano, clase II
HSF-1	Factor de transcripción de choque térmico 1
IFN- $\gamma$	Interferón gamma.
IGF-1	Factor de crecimiento similar a insulina, tipo 1.
IL-1	Interleucina 1
IL-10	Interleucina diez.
IL-12	Interleucina doce.
IL-18	Interleucina dieciocho.
IL-1 $\beta$	Interleucina 1 beta.
IL-2	Interleucina 2
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina ocho.
KDM6B	Histona H3K27me2/3 demetilasa Jmjd3, gen que codifica lisina demetilasa 6B.
LPS	Lipopolisacaridos.
MCP-1	Proteína quimioatrayente de monocitos tipo 1
MMP-1	Metaloproteasas de matriz 1
NET	Trampas extracelulares de neutrófilos.
NF- $\kappa$ B	Factor nuclear kappa B.
NK	Linfocitos o células <i>Natural Killer</i>
NLRP3	Inflamosoma
NOD1	Miembro de la familia de proteínas del receptor de tipo oligonúcleo de unión a nucleótidos.

NRF-2	Factor nuclear 2, factor de transcripción.
PAR	Receptores activados por proteasas
PD1	Marcador de superficie que se expresa para activar la muerte celular programada.
PDL1	Ligando de PD1
PRR	Receptores de reconocimiento d patrón.
RELA	Factor de transcripción p56.
RELB 56	Protooncogen.
ROS	Radicales libres de oxígeno.
SIRT1	Sirtuína 1 deacetilasa dependiente de NAD.
TCD4+	Células T con marcador de superficie CD4
TCD8+	Célula T con marcador de superficie CD8.
TGF	Factor de crecimiento transformante.
TH1	Células T cooperadoras tipo 1
TH2	Células T cooperadoras tipo 2
TLR	Receptores tipo Toll
TNF- $\alpha$	Factor de necrosis tumoral alfa.
Treg	Linfocitos T reguladores.

#### 4. INTRODUCCION.

Desde tiempos remotos se ha tratado de dar explicación a los fenómenos ocurridos en el organismo, sin embargo hasta nuestros días aún quedan muchas brechas por explicar. El primero en definir síntomas clínicos de inflamación fue Cornelius Celsus en el Siglo I D. C. Describiendo los cuatro signos cardinales (rubor, tumor, calor y dolor) siendo hasta 1896 revelada la base fisiológica por Augustus Waller y Julius Cohnheim en 1867, quienes descubrieron la migración de los leucocitos desde los vasos sanguíneos y otros cambios vasculares característicos de una respuesta inflamatoria aguda. (1)

Para 1858 se agregó un quinto signo cardinal, Functio laesa (alteración de la función) por Rudolph Virchow. Sin embargo para iniciar la respuesta inflamatoria, no solo se requerían estímulos físicos, por lo que a finales del siglo XIX, se estableció la teoría de la enfermedad de los gérmenes por Robert Koch y Louis Pasteur, que fue crucial para apreciar los agentes microbianos como los principales inductores de la respuesta ambiental aguda.

La noción de homeostasis fue propuesta por primera vez en 1865 por Claude Bernard, quien describió la constancia del entorno interno como una “condición de la vida libre e independiente”. Metchnikoff desarrolló aún más la idea de la homeostasis, considerando que este proceso estaba controlado y mantenido por los fagocitos, y propuso el concepto de “fisiología de la inflamación” para describir el papel de los fagocitos en el mantenimiento activo de la <<armonía>> (homeostasis). Así, tenemos que la inflamación es beneficiosa en cantidades apropiadas, pero puede volverse perjudicial cuando es excesiva, y la línea límite es muy delgada. (1)

En 1936 Hans Selye introdujo el término estrés al campo de las ciencias biológicas para denotar un síndrome producido por diversos agentes nocivos, cuya finalidad era promover la adaptación del organismo a su medio cambiante, y se definió posteriormente en estrés como la relación que existe entre estímulos aversivos que perturban gravemente la homeostasis del organismo y las respuestas fisiológicas y conductuales del organismo.

Posteriormente se describió la sepsis como un síndrome heterogéneo causado por una respuesta desbalanceada del huésped a una infección. Esta se definió hasta principios de la década de 1990, con la primera definición consensuada. Durante la sepsis no hay simplemente un aumento de la inflamación y/o supresión inmune, sino también una reorganización fundamental de los procesos celulares inmunes y metabólicos, y éstas son reflejo de una reprogramación celular aguda. Sin embargo no solo la sepsis altera la respuesta inmunológica; existen múltiples estímulos que pueden generar un estado de inmunosupresión o inmunoparálisis, considerando que no todos los pacientes se ingresan a una unidad de cuidados intensivos por causa infecciosa, y a fin de cuentas, están sometidos a estrés ya sea crónico o agudo.



## 5. ANTECEDENTES.

### HOMEOSTASIS.

La palabra homeostasis deriva del griego (“Homoios” igual, similar; y “stásis” “estado, estabilidad”), y se define como la propiedad de los organismos y/o sistemas biológicos a mantener la estabilidad interna, compensando los cambios en su entorno y operando a nivel de todo el organismo. (2)

¿Cómo se lleva a cabo la homeostasis?

A nivel celular, existen sensores (proteínas) que detectan alteraciones en varios procesos centrales, como plegamiento de proteínas, niveles de especies reactivas de oxígeno y disponibilidad de nutrientes, y envían señales para modificar dichos procesos. De esta manera, se puede prever que la perturbación suficiente en la homeostasis de cada variable que se regula, debería provocar una respuesta de estrés correspondiente. Pero a la fecha, los únicos sensores conocidos de homeostasis tisular están especializados en la detección de estímulos extremos, como infección o lesión tisular; pero ¿qué o quienes censan estos cambios o alteraciones? (3)

Se han identificado y atribuido dichas propiedades a células inmunes residentes del tejido así como neuronas somatosensoriales; y cuando la capacidad homeostática es insuficiente para mantener estos valores, se activa la respuesta al estrés; si no se recobra el estado de equilibrio, se promueve una respuesta inflamatoria, para eliminar el componente estresante, realizar adaptaciones al estresor y finalmente devolver el sistema al estado homeostático. (4)

Varios sensores delicados han evolucionado para detectar diferentes estresores e inducir la respuesta adaptativa apropiada: (5)

HSF-1 choque térmico. HIF-1 $\alpha$ Hipoxia. NRF-2 altos niveles de especies reactivas de oxígeno. AMPK privación de Glucosa. ATF4 privación de aminoácidos.
---

Las condiciones ambientales desfavorables, como bajas temperaturas, privación de nutrientes (restricción calórica) o deshidratación, afectan el cambio entre procesos fisiológicos antagónicos que promueven la salud reproductiva o somática. Este interruptor está controlado por la vía IGF-1-FOXO; que activa el factor de transcripción FOXO, conduciendo a una mayor resistencia al estrés. (1)

Existen dos condiciones que inducen estas respuestas:

1. Desviación extrema de las variables reguladas de los valores normales (inducido por hipoxia, choque térmico).  
Respuesta al estrés es provocada por sensores (HIF-1 y HSF-1) que monitorean variables reguladas.
2. Desafío que puede causar desviación de las variables reguladas (infecciones, alérgenos, toxinas, daño tisular).  
Sensores: Receptores de reconocimiento de patrones (PRR) y sensores xenobióticos. (6)

La respuesta inflamatoria puede controlarse en cuatro niveles, que corresponden a los cuatro componentes de la vía inflamatoria: Inductores, sensores, mediadores y tejidos blanco.

Un punto de control que es regulado mayormente por señales antiinflamatorias importantes (IL-10, TGF, glucocorticoides) es la producción de mediadores inflamatorios. (2)

En cuanto al estrés y el sistema inmune, 1936 Hans Selye introdujo el termino estrés al campo de las ciencias biológicas para denotar un síndrome producido por diversos agentes nocivos, cuya finalidad era promover la adaptación del organismo a su medio cambiante (6), definiendo como la relación que existe entre estímulos aversivos que perturban gravemente la homeostasis del organismo y las respuestas fisiológicas y conductuales del organismo.

El principal efector de la respuesta al estrés es el eje hipotálamo-hipófisis-glándulas suprarrenales (HHS). Hay secreción ante el estímulo de hormona liberadora de corticotrofinas (CRH), que estimula a las células corticotropas de la adenohipófisis para secretar hormona adrenocorticotrofa (ACTH) que actúa sobre la corteza suprarrenal (porción fasciculada y reticular), que como respuesta, genera secreción de glucocorticoides, principalmente cortisol. (7)

El sistema nervioso autónomo simpático se activa con el estrés, al activarse las neuronas preganglionares simpáticas, liberándose concomitantemente noradrenalina por las neuronas postganglionares simpáticas, hay estimulación de células cromafines de la médula suprarrenal, secretándose adrenalina al torrente sanguíneo. Ambos mediadores, noradrenalina y cortisol ejercen funciones inmunomoduladoras. Ya que estas inhiben el funcionamiento de los sistemas con mayor gasto energético, entre ellos el sistema inmunológico, presentando hipofuncionamiento. Se generan efectos directos al acoplarse a sus receptores citoplasmáticos y de membrana celular y efectos indirectos al alterar la producción de citocinas como  $IFN\gamma$ ,  $TNF\ \alpha$ , IL-1, 2 y 6, necesarias para maduración y movilización de las células inmunes. (5,8)

La adrenalina y noradrenalina estimulan a través de sus receptores B localizados en órganos inmunológicos y linfocitos B y T, NK, monocitos y macrófagos; son diversos los efectos inducidos en el sistema inmunológico, pero de acuerdo a las observaciones realizadas por Selye; durante la fase de estrés agudo ocurre inhibición del sistema inmune, mientras que, durante la fase crónica, el organismo aprende a lidiar con el estrés y se adapta a las condiciones adversas. Resulta también en menor secreción de IL-1 y 8 ante la estimulación con lipopolisacáridos.

La exposición a estrés durante el desarrollo temprano también ejerce efectos adversos sobre el funcionamiento del sistema inmune en la vida adulta. Las células con una demanda secretora muy alta (células plasmáticas, varias células endocrinas o exocrinas) experimentan una respuesta crónica al estrés de Retículo endoplásmico (ER), promoviendo la adaptación a las condiciones del estrés crónico mediante la expresión constitutiva de genes de adaptación al mismo. (4)

Las células bajo estrés producen señales que alertan a otras células cercanas sobre la presencia del factor estresante, los macrófagos residentes, células cebadas, y neuronas sensoriales principalmente, son las que realizan esta función. (4) Incluso los macrófagos pueden detectar hipoxia y estrés metabólico. La inflamación puede verse como una versión más extrema de la respuesta al estrés a nivel tisular. La respuesta inflamatoria se activa cuando las defensas autonómicas del tejido son insuficientes, y se divide en dos fases, con diferente participación de las células inmunes: (5)

- Aguda: neutrófilos, monocitos, basófilos y eosinófilos, que normalmente se reclutan en la circulación.
- Crónica: Macrófagos residentes del tejido, célula cebadas en ocasiones, y neuronas sensoriales, principalmente nociceptivas.

Así tiene entonces, tanto un componente de respuesta al estrés como un componente de defensa. Los inflamomas NLRP3 controlan la integridad de la membrana y pueden detectar toxinas que forman poros y muchos otros estímulos nocivos.

Se ha descrito incluso que los Lipopolisacáridos (LPS) pueden causar una respuesta inflamatoria independientemente de si está presente en el contexto de un patógeno o no.

La sepsis se definió hasta principios de la década de 1990, con la primera definición consensuada.

Se describió como un síndrome heterogéneo causado por una respuesta desbalanceada del huésped a una infección. (9)

La definición más actual del consenso “sepsis-3” como una disfunción orgánica potencialmente mortal que es causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección. (10) Ahora está claro que la respuesta del huésped se altera de una manera mucho más compleja que involucra tanto la inflamación excesiva sostenida, como la supresión inmune y una falla para regresar a la homeostasis. Durante la sepsis no hay simplemente un aumento de la inflamación y/o supresión inmune, sino también una reorganización fundamental de los procesos celulares inmunes y metabólicos, y éstas son reflejo de una reprogramación celular aguda. (11)

Durante la sepsis hay liberación de patrones moleculares asociados a daño (DAMPs), que activan a PRR, que a su vez reconocen también a PAMP, haciendo una activación sostenida del sistema inmune y llevando a disfunción orgánica. (12) En primera instancia se activa el sistema inmune innato. La activación del Factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) y posterior transcripción de genes que codifican citocinas, son cruciales para la inducción de inflamación. (13)

Citocinas involucradas en la patogénesis de la sepsis: Las citocinas son polipéptidos o glucoproteínas, entre las principales citocinas involucradas en el desarrollo de sepsis se encuentran las siguientes: Factor de necrosis tumoral (TNF), Interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), Interleucina 12 (IL-12), Interleucina 18 (IL-18). (14)

El TNF- $\alpha$  fue la primera citocina identificada en la patogénesis de la sepsis, pertenece a un grupo de citocinas que estimulan la fase aguda de la reacción inflamatoria, es generada principalmente por los macrófagos y tiene la capacidad de activar monocitos, macrófagos y neutrófilos; y de inducir la producción de proteínas de fase aguda, por medio de la IL-6. (15) Es el principal mediador de la respuesta inmune frente a bacterias Gram negativas y el estímulo más potente para su producción son los lipopolisacáridos (LPS), después de la activación por éste, el IFN- $\gamma$  regula a la alta su síntesis. (9)

La Interleucina-1 es producida por múltiples células, principalmente macrófagos activados. Se genera en grandes cantidades en respuesta a infecciones o a cualquier lesión o estrés. Es uno de los mediadores clave de la inflamación, causando fiebre, neutrofilia y la producción de proteínas de fase aguda. (15, 16)

La Interleucina-2 (IL-2) es la responsable de la estimulación del ciclo celular de los linfocitos T desde la fase G1 a la S del ciclo celular, estimula también la proliferación de NKs y aumenta su función citolítica. Ejerce su efecto también en los linfocitos B, como factor de proliferación y siendo un estímulo para la producción de anticuerpos. (9)

La IL-6 se produce por los monocitos activados, macrófagos y células endoteliales,

fibroblastos, linfocitos B y T activados. Su liberación esta inducida por la Interleucina 1 y se incrementa con el TNF- $\alpha$ , entre sus acciones se encuentra el control de la inflamación como resultado de su capacidad importante de inducir la producción de proteínas de fase aguda (17)

Interleucina-8 (IL-8) secretada por diferentes estirpes celulares como fibroblastos, células endoteliales, monocitos y polimorfonucleares, es una citocina proinflamatoria, inducida por LPS, IL-1 y TNF principalmente. Actúa como factor quimiotáctico y activador de neutrófilos, amplifica la respuesta inflamatoria a nivel local. (17)

La respuesta inflamatoria incluye la activación del complemento para la liberación de anafilotoxinas (C3a y C5a principalmente), para reclutamiento y activación de leucocitos, células endoteliales y plaquetas. Al activarse el sistema de coagulación, se genera un mecanismo de defensa llamado *inmunotrombosis*. Sin embargo, al haber una inducción descontrolada, puede generarse coagulación intravascular diseminada. El factor tisular es el principal impulsor de la activación de la coagulación en la sepsis. El factor tisular y los factores FVIIa, FXa, trombina y fibrina pueden inducir la señalización celular proinflamatoria a través de receptores activados por proteasas (PAR) principalmente. Otra proteína que juega un rol importante, es la proteína C, que además de tener propiedades anticoagulantes, puede ejercer efectos antiinflamatorios, antiapoptóticos y vasculoprotectores sobre las células endoteliales a través de PAR1.

La inflamación y la coagulación vascular se ven aumentadas por la liberación de las trampas extracelulares de neutrófilos (NET). Ésta ocurre a un cierto umbral de estimulación inmune que también puede activar las plaquetas. En la sepsis hay mayor diapédesis asociada a activación de PAR1 con incremento de trombina y metaloproteasa de matriz-1 (MMP1), llevando a una incompetencia de la barrera endotelial, fuga de proteínas y plasma a espacio extravascular y perfusión microvascular reducida secundariamente.

La activación exagerada del complemento puede causar daño tisular y falla orgánica. Los NET también pueden contribuir a daño del tejido colateral, facilitar la coagulación y formación de trombos, al atrapar y llevar a cabo la agregación de plaquetas y eritrocitos, al asociarse con fibrinógeno, fibronectina y factor de von Willebrand. Las células B producen IFN tipo I para la eliminación bacteriana, sin embargo pueden producir IL-6, que en sepsis aumentan la inflamación y producción de células mieloides mononucleares y a su vez, un incremento de mortalidad.

## SUPRESIÓN INMUNE.

Existe una fase de supresión inmunológica caracterizada por el agotamiento de linfocitos y reprogramación de las célula presentadoras de Antígenos (APC). Mayormente

agotamiento de TCD4+ y TCD8+, células B y células dendríticas, como resultado de la apoptosis; mostrando un patrón funcional TCD4+ helper 1 (TH1), TH2 y TH17 suprimido, con cantidades mas bajas de IFN $\gamma$  y TNF, y expresión aumentada de muerte celular programada (PD1), con macrófagos y células endoteliales con incremento de Ligando de PD1 (PDL1), lo que puede comprometer la función de células T a nivel local. La proporción de células T reguladoras (Treg) aumenta en estos pacientes, incluso inhibiendo la función de neutrófilos y monocitos.

La expresión de PDL1 en monocitos es un predictor independiente de mortalidad a los 28 días en paciente con choque séptico. La supresión inmune en sepsis se caracteriza por la expresión de HLA-DR en monocitos y por la capacidad de éstos y los macrófagos de liberar citocinas proinflamatorias tras la estimulación (inmunoparálisis). Las células dendríticas (DC) muestran también una expresión reducida de HLA-DR y aumento de IL-10 durante la sepsis.

Los mecanismos epigenéticos pueden alterarse durante la sepsis, que pueden contribuir al fenotipo inmunosupresor de las células inmunes. Se demostró que la trimetilación de histona H3 lisina 4 (H3K4me3) subyace a la tolerancia inducida por LPS en monocitos. Posteriormente los macrófagos exhiben niveles aumentados de la modificación represiva de la histona dimetilación de H3K9 en las regiones promotoras de los genes que codifican las citocinas proinflamatorias IL-1 $\beta$  y TNF.

Efecto de los LPS:

Inducir expresión de KDM6B a través de activación de NF- $\kappa$ B	Vínculo directo entre estimulación microbiana y regulación de genes epigenéticos.
Acetilación de histonas, induciendo rápidamente acumulación de la histona deacetilasa sirupina 1 (SIRT1) en los promotores de los genes que codifican TNF e IL-1 $\beta$ .	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SIRT1 desacetila la lisina 310 de RELA (p65) y la lisina 16 de la histona H4 nucleosomal para promover la terminación de la transcripción dependiente de NF-<math>\kappa</math>B.</li> <li>- SIRT1 promueve la expresión de novo de RELB56.</li> </ul>

En los últimos años se han informado tres fenotipos de inflamación relacionados con respuesta inmune y anormalidades de coagulación, los cuales incluyen:

- 1) Falla orgánica múltiple (MOF) asociado a inmunoparálisis.
- 2) MOF asociado a trombocitopenia (TAMOF).
- 3) MOF secuencial con nueva disfunción hepática (SMOF). (18)

Los niños que tienen síndrome de inmunoparálisis tiene depleción de órganos linfoides, reducción prolongada de la función inmune innata y adaptativa, con incapacidad para eliminar las infecciones bacterianas o fúngicas. Se pueden identificar por una producción

de TNF  $\alpha$  ex vivo disminuido, al estímulo con LPS, y disminución de la expresión de HLA-DR o **linfopenia por más de tres días**. La hiperinflamación se ha relacionado con infecciones persistentes y una disminución de los monocitos en la secreción de TNF en respuesta a endotoxinas, acompañado por incremento de IL-6 e IL-10. (19)

Los pacientes con TAMOF, tienen ADAMTS13 reducida que contribuye a la incapacidad de escindir el Factor de VonWillebrand, trombos plaquetarios y posterior microangiopatía trombótica. La hiperinflamación en este caso se ha relacionado con sobreactivación del complemento en purpura trombocitopenica trombótica (PTT), síndrome urémico así como necrosis relacionada con trombosis microvascular en CID. (20)

Los niños con MOF secuencial con nueva disfunción hepatobiliar (respiratoria seguida varios días después por disfunción hepática), tienen una propensión a la disfunción de linfocitos T citotóxicos y NK con incapacidad para inducir la muerte de virus, células cancerígenas o activación de células inmunes. Las infecciones virales causan linfoproliferación con liberación de ligando soluble de Fas, hemofagocitosis y lesión hepática mediada por sFasL. La vía común final de la inflamación no controlada se manifiesta como el “Síndrome de activación de macrófagos” (MAS), donde se observa nueva disfunción hepatobiliar, CID e hiperferritinemia. (19)

#### ESTIMULACIÓN INMUNOLOGICA

Se han propuesto varios biomarcadores para la selección de pacientes que podrían beneficiarse de la estimulación inmune, incluyendo la expresión reducida de HLA-DR y aumentada de PDL-1 en monocitos. Se ha demostrado una capacidad disminuida de leucocitos de producir citocinas proinflamatorias tras la estimulación con agonistas bacterianos tales como LPS. (19) El Hem se ha identificado como un fuerte inhibidor de la fagocitosis y la migración de fagocitos, ya que interrumpe la dinámica del citoesqueleto de actina. (21)

En cuanto a los estímulos externos ya sea infecciosos o no, se describen los efectos que tienen sobre el sistema inmunológico:

Infecciones virales	Inducción de interferones tipo I (IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ ) por las células infectadas y la activación de linfocitos citotóxicos.
Infecciones parasitarias.	Producción de histamina, IL-4, IL-5 e IL-13 por células cebadas y basófilos.
Alérgenos.	Inflamación alérgica que afecta principalmente epitelio de mucosa, musculatura lisa y vasculatura.
Lesión tisular estéril.	Inflamación aguda promueve reparación del tejido y ayuda a prevenir la colonización del tejido dañado por patógenos oportunistas.

Hipoxia	Cambio en la transcripción de genes como respuesta adaptativa. Regulador principal es HIF 1 $\beta$ . En presencia de hipoxia, éste se estabiliza y desreprime.
---------	--

## NICHOS INMUNOLÓGICOS.

Una característica común del microambiente que tiene un papel clave en los nichos inmunológicos tanto en la salud como en la enfermedad, es la hipoxia. Ésta surge cuando los requerimientos de oxígeno de una célula exceden el suministro vascular, y si se mantiene, puede llevar a una crisis metabólica que finalmente es letal para las células. Sin embargo, la hipoxia es común en una serie de nichos inmunológicos fisiológicos, particularmente en sitios donde la proliferación celular y en consecuencia, la demanda metabólica son altas, considerando se encuentran sujetos a “hipoxia fisiológica”. En varios sitios patológicos se pueden alterar el suministro de sangre y procesos metabólicos, lo que conduce que el tejido se exponga a gradientes de oxígeno desestructurados y caóticos; pudiendo provocar respuestas fisiopatológicas como inflamación, muerte celular, contribuyendo así al desarrollo de enfermedades. (22)

Se han descrito ciertas funciones de HIF sobre las células inmunológicas y el aumento en su actividad se asocia con la señalización de HIF. La hipoxia intermitente tiende a promover un aumento de la respuesta inflamatoria en comparación con la hipoxia sostenida. El grado de hipoxia experimentado en un nicho inmunológico determinará hasta qué punto se activa el HIF en las células inmunitarias y en consecuencia, el efecto descendente sobre la función de las células inmunes. La vía HIF puede ser regulada a nivel transcripcional por citocinas u otros estímulos inflamatorios a través del factor nuclear  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B). (23) La presencia de ligandos bacterianos como LPS en tejidos infectados, es detectada por receptores tipo Toll (TLR), que también pueden regular de forma positiva la expresión de HIF. (24) Los radicales libres de oxígeno (ROS) también modulan esta vía, el óxido nítrico controla la estabilidad de HIF y más importante aún, aumenta las condiciones inflamatorias. En altas concentraciones, inhibe la HIF hidroxilasa. Lo que conduce a una mayor actividad de HIF. (25)

Neutrófilos	Regulación de ciclo vital, producción de péptidos antimicrobianos y apoptosis.
Macrófagos	Regula la polarización M1 y M2, motilidad, actividad bactericida y desarrollo tumoral.
Células dendríticas	modula la supervivencia, diferenciación, proliferación y capacidad antitumoral.
Linfocitos B	regula supervivencia, desarrollo y procesamiento de anticuerpos.
Células epiteliales	modula el transporte de iones, producción de péptidos antimicrobianos y función de barrera.



La hipoxia de células B en centros germinales disminuye la proliferación y altera el cambio de clase de inmunoglobulina, aunque el impacto en el cambio de clase sigue siendo controvertido. En los sitios de infección, la hipoxia puede regular tanto la inmunidad del huésped como la virulencia de los patógenos y, en consecuencia, el impacto de la progresión de la enfermedad. (22)

#### SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO

La detección del entorno inflamatorio por el nervio vago desencadena una reacción inflamatoria que está implicada en el control negativo de la inflamación. Si el desencadenante inflamatorio no es eliminado por la respuesta inflamatoria aguda o persiste por cualquier otro motivo, la fase de resolución puede no ser inducida adecuadamente y llevar a una cronicidad de la inflamación. (1, 26)

Se ha descrito que el estresor social repetido disminuye la abundancia relativa de bacterias del género bacterioides, al tiempo que aumenta la abundancia relativa del género Clostridium en el ciego, también aumenta los niveles circulantes de IL-6 y MCP-1, que se correlacionaron significativamente con los cambios inducidos por estrés en tres géneros bacterianos (Coprococcus, Pseudobutirivibrio y Dorea). Curiosamente la exposición a antibióticos bloqueó el aumento de IL-6 y MCP-1. Así se tiene que el estrés repetido afecta las poblaciones de bacterias intestinales de una manera dependiente de citocinas. (27)

#### SINDROME DE ACTIVACIÓN MACROFAGICA.

Se ha definido como una complicación potencialmente mortal causada por activación y expansión excesiva de linfocitos T y macrófagos que exhiben actividad hemofagocítica generando una sobreproducción de citocinas y un estado hiperinflamatorio asociado con citopenias, disfunción hepática y coagulopatía que se asemeja a coagulación diseminada. Asociado a niveles de ferritina sérica extremadamente alto derivado de macrófagos activados. (28)

La IL 1 $\beta$  e IL-6 se han sugerido como esenciales en la patogénesis de esta afección. El infiltrado inflamatorio en SAM se caracteriza por principalmente linfocitos T activados y macrófagos bien diferenciados (histiocitos), que envuelven a las células hematopoyéticas normales, con predominio de TCD8. Se ha informado que la estimulación crónica de TLR se asocia con un fenotipo HLH like. (29)

Se han descrito alteraciones inmunológicas asociadas con el estrés, incluso perfiles inmunológicos para tratar de clasificar la respuesta de las células inmunes a la infección, sin embargo; en este trabajo, nosotros buscamos los cambios iniciales a nivel del sistema inmune, que se observan al ingreso a la terapia intensiva pediátrica, en pacientes que pueden o no estar infectados; y que de manera temprana podamos identificar alteraciones asociadas a una evolución tórpida durante su estancia.

Prestando importancia al momento del ingreso, debido a que no todos los pacientes aceptados se encuentran con un proceso infeccioso activo, pero todos están sometidos a cierto grado de estrés, entonces su estado basal inmunológico los puede hacer más susceptibles a una mala respuesta ante un estímulo estresor y esto repercute en la incidencia de infecciones nosocomiales, mayor gravedad e incluso la muerte. (14)

El objetivo del presente estudio es identificar las alteraciones inmunológicas de los pacientes al ingreso a la UTIP y posterior al mismo, para valorar los tipos de cambios inmunológicos presentados y su asociación con la evolución clínica del paciente (gravedad, complicaciones, pronóstico). En etapas posteriores se podrá intervenir para modular la respuesta inmunológica de los pacientes en estado crítico.

En la unidad de cuidados intensivos pediátricos se ingresan pacientes en estado crítico con diagnósticos variados, inestables, que requieren monitoreo y tratamiento intensivo, o intervenciones inmediatas. Pueden incluir pacientes post-operados, con insuficiencia respiratoria que requieran ventilación mecánica avanzada, estado de shock, que requieran monitoreo invasivo o procedimientos como hemodiálisis aguda. En todos estos pacientes el punto común es el estrés fisiológico al que están sometidos asociadas a las repercusiones inmunológicas por la enfermedad de base.

A pesar de las múltiples investigaciones realizadas en torno a estos padecimientos por separado, se continúa teniendo elevadas tasas de mortalidad especialmente en sepsis, es por eso que a últimas fechas, se ha tratado de explicar de manera molecular las alteraciones que existen en estos niños y que pueden contribuir a un mal pronóstico, sin embargo los resultados aún son poco satisfactorios.

Así, en gran porcentaje y dependiendo el motivo de ingreso, la evolución de los pacientes puede ser tórpida a pesar del tratamiento intensivo brindado.

De acuerdo a lo anterior, consideramos importante evaluar el estado inmunológico de los pacientes durante su estancia en la UTIP debido a que los pacientes con mayor compromiso clínico e inmunológico podrían ser beneficiados con tratamientos médicos más dirigidos, disminuyendo así la presencia de complicaciones y el potencial riesgo de muerte.

## **6. HIPÓTESIS.**

H0: Los pacientes que ingresan a UTIP no presentan alteraciones en su estado inmunológico.

H1: Los pacientes que ingresan a UTIP presentan alteraciones en su estado inmunológico debido a su patología de base y al estrés fisiológico.

## **7. OBJETIVO GENERAL.**

Conocer el perfil inmunológico de los pacientes pediátricos que ingresan a la UTIP.

## **8. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

En los pacientes pediátricos que ingresan a UTIP:

- Conocer los niveles séricos de citocinas (IL-1B, IL-2R, IL-6, IL-8 y TNF).
- Determinar en forma cuantitativa las células inmunológicas específicas (linfocitos B, T, NK) y niveles plasmáticos de inmunoglobulinas.
- Asociar los cambios en la inmunidad humoral (inmunoglobulinas, citocinas, proteínas de fase aguda) y celular (celulas B, T, NK, neutrofilos) con la evolución y el desenlace.

## **9. METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION**

### **12.1 Diseño y tipo de estudio.**

Descriptivo, observacional, longitudinal y prospectivo

### **12.2 Población de estudio.**

Todos los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UTIP) del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE, durante el periodo de estudio; hombres y mujeres de un mes a 18 años de edad, independientemente de su diagnóstico de base.

### **12.3 Universo de trabajo**

Pacientes pediátricos ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

### **12.4 Tiempo de ejecución.**

1 de Marzo 2018 al 31 de Mayo de 2018.

### **12.5 Esquema de selección.**

#### **12.5.1 Definición del grupo control.**

No aplica.

#### **12.5.2 Definición del grupo a intervenir.**

No Aplica.

#### **12.5.3 Criterios de inclusión.**

1. Todos los pacientes ingresados a la UTIP en el periodo de tiempo establecido.
2. Ambos géneros.
3. Que los padres o tutores hayan firmado el consentimiento informado para la realización de tomas de muestra sanguínea, y acepten participar en el protocolo.
4. Pacientes que permanezcan en la UTIP un tiempo mínimo de 24hrs.
5. Edad mayor o igual a 1 mes de edad y menor de 18 años.

#### **12.5.4 Criterios de exclusión.**

1. Pacientes en los cuales la madre, padre o tutor legal no acepten su participación en el estudio
2. Pacientes en los cuales la toma de los estudios de laboratorio o séricos no sea posible.

### **12.5.5 Criterios de eliminación.**

1. Pacientes a los cuales no se puedan realizar la toma de muestra sanguínea o las mediciones completas inmunológicas.
2. Pacientes que en cualquier momento del curso de la investigación la madre, padre o tutor legal declinen su consentimiento informado.

### **12.6 Tipo de muestreo.**

#### **12.6.1 Muestreo probabilístico.**

No aplica.

#### **12.6.2 Muestreo no probabilístico.**

Todos los pacientes que ingresen a UTIP en el periodo de tiempo establecido.

### **12.7 Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra.**

No amerita dado que se trata de un Estudio Piloto.

### **12.8 Descripción operacional de las variables.**

#### **1. Edad**

Definición conceptual: Estado de desarrollo corporal semejante, desde el punto de vista de los exámenes físicos y de laboratorio, a lo que es normal para un hombre o una mujer con el mismo tiempo de vida cronológica.

Definición Operativa: Número de años vividos, consignada en el expediente.

Tipo de variable: ordinal.

Unidad de variable: números arábigos (años).

#### **2. Género**

Definición conceptual: Clasificación del sexo de una persona en masculino, femenino o intersexual.  
Sexo particular de una persona

Definición Operativa: sexo consignado en el expediente.

Tipo de variable: nominal dicotómica.

Unidad de variable: 1: Hombre, 2: Mujer.

#### **3. Diagnóstico**

Definición conceptual: Enfermedad sindrómica o etiológica que presenta el paciente.

Definición Operativa: Diagnostico consignado en el expediente clínico.

Tipo de variable: cualitativa nominal.  
Unidad de variable: modalidades.

#### 4. Comorbilidades

Definición conceptual: enfermedad previa diagnosticada que coexiste al momento del ingreso a UTIP, además de la enfermedad o trastorno primario.

Definición Operativa: ocurrencia de más de una enfermedad en un mismo paciente, pero que no es la causa de ingreso a la UTIP.

Tipo de variable: cualitativa nominal.  
Unidad de variable: modalidades.

#### 5. Intervención quirúrgica

Definición conceptual: realización de procedimientos quirúrgicos complejos dentro de un quirófano, bajo anestesia general o regional.

Definición Operativa: evento quirúrgico realizado al paciente, pocas horas antes de su ingreso a UTIP o durante su estancia en este servicio, que puede o no ser la causa de la admisión.

Tipo de variable: cualitativa dicotómica.  
Unidad de variable: 1: Si, 2: No.

#### 6. Infección

Definición conceptual: Enfermedad causada por invasión de agentes patógenos.

Definición Operativa: enfermedad que es causada por un germen identificado en cultivos de líquidos corporales o de tejido, asociado a signos de respuesta inflamatoria sistémica.

Tipo de variable: cualitativa dicotómica.  
Unidad de variable: 1: Si, 2: No.

#### 7. Ventilación Mecánica Asistida

Definición conceptual: modalidad de soporte parcial respiratorio, cuando ésta es inexistente o ineficaz, supliendo o colaborando con la función respiratoria del paciente.

Definición Operativa: soporte respiratorio brindado por un dispositivo, requerido por alteración o ineficacia de la respiración del paciente.

Tipo de variable: cualitativa dicotómica.  
Unidad de variable: 1: Si, 2: No.

#### 8. Biometría Hemática

Definición conceptual: conteo sanguíneo que permite evaluar detalladamente las tres líneas celulares (eritroide, leucocitos y plaquetas).

Definición Operativa: toma de muestra sanguínea que sirve para valorar la presencia o ausencia de anemia, alteraciones plaquetarias y presencia o ausencia de infecciones, con la respuesta principal de neutrófilos o linfocitos, además de alteraciones leucocitarias no asociadas a proceso infeccioso.

Tipo de variable: cuantitativa discreta.  
Unidad de variable: números arábigos.

#### 9. Inmunoglobulinas

Definición conceptual: glucoproteínas que actúan como anticuerpos, se encuentran en la circulación sanguínea, secreciones o unidas a la superficie de membrana de las células B, existen 5 tipos (IgA, IgG, IgM, IgE, IgD) y subclases de IgG, las cuales tienen una función ligeramente diferente al momento de proteger al organismo frente a una infección.

Definición Operativa: anticuerpos con diversas estructuras morfológicas y funciones, las cuales tienen una participación importante en la inmunidad adaptativa.

Tipo de variable: cuantitativa discreta  
Unidad de variable: números arábigos.

#### 10. Subpoblación de Linfocitos

Definición conceptual: diferentes poblaciones celulares en sangre periférica derivados de la serie mieloide, se dividen en CD4+ y CD8+ de acuerdo a su fenotipo, por la expresión en su superficie

de un receptor transmembrana conocido como TCR.

Definición Operativa: linfocitos CD4+ o CD8+ de acuerdo al marcador de superficie que expresan y su relación CD4+/CD8+.

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Unidad de variable: 1. CD4+, 2: CD8+ 3: Relación CD4+/CD8+; números arábigos.

#### 11. Proteínas de fase aguda (PCR, VSG, Ferritina)

Definición conceptual: grupo de proteínas plasmáticas que se sintetizan principalmente a nivel hepático y que tienen en común que varían su concentración plasmática al menos 25% en respuesta al estímulo de ciertas citocinas.

Definición Operativa: proteínas que suelen ser utilizadas como marcadores de inflamación aguda o crónica e infección.

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Unidad de variable: números arábigos.

#### 12. Interleucinas

Definición conceptual: Grupo de citocinas (proteínas que actúan como mensajeros químicos a corta distancia), que son sintetizados principalmente por leucocitos, aunque también pueden intervenir células endoteliales o estromales.

Definición Operativa: citocinas medidas en los pacientes ingresados en UTIP (IL-1B, IL-2R, IL-6, IL-8), secretadas principalmente, pero no exclusivamente; por linfocitos.

Tipo de variable: cuantitativa discreta.

Unidad de variable: números arábigos.

#### 13. Factor de necrosis tumoral (TNF)

Definición conceptual: miembro de un grupo de citocinas que estimulan la fase aguda de la reacción inflamatoria y apoptosis.

Definición Operativa: medición de ésta citocina inflamatoria que se encuentra en fase aguda inflamatoria.

Tipo de variable: cuantitativa discreta.

Unidad de variable: números arábigos.

#### 14. Células Natural Killer (NK)

Definición conceptual: células que se definen por su capacidad de destruir una variedad de células anormales (citotoxicidad).

Definición Operativa: variedad de leucocito que actúa como primera línea de defensa del sistema inmune innato contra invasores del organismo.

Tipo de variable: cuantitativa discreta.

Unidad de variable: números arábigos.

#### 15. Células B

Definición conceptual: leucocitos de los cuales depende la inmunidad mediada por anticuerpos, con actividad específica de fijación de antígenos.

Definición Operativa: células que juegan un papel importante en la respuesta humoral, principal mecanismo de defensa contra patógenos que se replican fuera de la célula del huésped.

Tipo de variable: cuantitativa discreta.

Unidad de variable: números arábigos.

#### 16. Proteínas del complemento (C3 y C4)

Definición conceptual: proteínas que funcionan como un mecanismo de defensa cuya misión principal es eliminar patógenos de la circulación.

Definición Operativa: medición de proteínas específicas del complemento que se consumen de manera importante mientras el paciente presenta un estado de sepsis.

Tipo de variable: cuantitativa discreta

Unidad de variable: números arábigos.

#### 17. Pruebas de función hepática.

Definición conceptual: mediciones realizadas para evaluar lesiones, infección o inflamación del hígado

Definición Operativa: evaluación bioquímica que sirve para valorar funcionamiento tanto de síntesis como estado de inflamación, lesión o infección a nivel hepático.

Tipo de variable: cuantitativa discreta.

Unidad de variable: números arábigos.

#### 18. Tiempos de coagulación

Definición conceptual: unidad cronométrica dada al tiempo en que tarda en formarse el coagulo y evalúa la funcionalidad de la cascada de coagulación, tanto la vía intrínseca como extrínseca.

Definición Operativa: medición cronométrica de la capacidad de un individuo de formar un coágulo y el tiempo que tarda en ello.

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Unidad de variable: números arábigos.

### 12.9 Técnicas y procedimientos a emplear.

Al ingreso del paciente a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, posterior a la autorización y firma del consentimiento informado por el padre o tutor del paciente:

1. Se tomarán muestras sanguíneas dentro de las primeras 24hrs de estancia en la unidad. Las cuales se procesarán en el laboratorio central del CMN 20 de Noviembre, y laboratorio de Inmunología para la medición inicial de: Linfocitos B, T, NK, subpoblación de linfocitos (CD4+, CD8+, relación 4/8), proteínas de fase aguda (PCR, VSG, Ferritina sérica), Interleucinas (IL-1B, IL-2R, IL-6, IL-8, y TNF), inmunoglobulinas (IgA, IgM, IgE e IgG) y subclases de IgG, biometría hemática, tiempos de coagulación, pruebas de función hepática, Química sanguínea (Glucosa, Urea, Creatinica), con pruebas de función hepática (Bilirrubina Total, Bilirrubina Directa, ALT, AST, DHL). Y se ingresarán datos generales de patología de base y demográficos.
2. Tomando en cuenta los fenotipos de sepsis descritos en el estudio de Carcillo, se fijó una segunda toma de muestra sanguínea a las 72 hrs del ingreso. Solicitaremos: Biometría hemática (BH), Química sanguínea (QS), pruebas de función hepática (PFH), tiempos de coagulación, subpoblación de linfocitos, reactantes de fase aguda e interleucinas, además de TNF.
3. Ya que la vida media de la IgA e IgM se reporta entre 5 y 8 días, a los 7 días de estancia en la UTIP, realizaremos una tercera toma, para valorar cambios en el perfil de inmunoglobulinas; y nuevamente tomaremos Biometría hemática, Química sanguínea (QS), pruebas de función hepática (PFH), INR, subpoblación de linfocitos, NK, células B, reactantes de fase aguda e interleucinas y TNF.
4. Realizaremos una última medición a los 14 días, la cual se fijó de forma arbitraria; para correlacionar con el pronóstico a mediano plazo y las alteraciones inmunológicas. Se solicitarán: Linfocitos B, T, NK, subpoblación de linfocitos (CD4+, CD8+, relación 4/8), proteínas de fase aguda (PCR, VSG, Ferritina sérica), Interleucinas (IL-1B, IL-2R, IL-6, IL-8, y TNF), inmunoglobulinas (IgA, IgM, IgE e IgG) y subclases de IgG, biometría hemática, tiempos de coagulación, pruebas de función hepática, Química sanguínea (Glucosa, Urea, Creatinica), con pruebas de función hepática (Bilirrubina Total, Bilirrubina Directa, ALT, AST, DHL).

De acuerdo a las características demográficas y patología de ingreso, además de



comorbilidades; se agruparán los pacientes para proceder a su análisis con el programa estadístico SPSS-22.

## **12.10 Procesamiento y análisis estadístico.**

Los datos se obtendrán mediante la revisión de la hoja de recolección de datos; las variables a estudiar incluirán variables demográficas, datos clínicos y resultados de laboratorio; serán recolectadas mediante una tabla de datos en el programa Microsoft Excel y posteriormente se realizará el análisis estadístico y producción de tablas y gráficas.

Se utilizará estadística descriptiva y analítica; media, mediana, moda, porcentajes, proporciones, curvas de normalidad, análisis de correlación con pruebas paramétricas y no paramétricas, gráficos y tablas apoyándose en Software SPSS 22 y Microsoft Excel. Modelos de Análisis Multivariado en donde se analizará estadísticamente el efecto y la significancia clínica y estadística simultánea de variables múltiples.

## **10. PRUEBA PILOTO (SI ES EL CASO).**

Se realizará una prueba piloto, con reclutamiento de pacientes en un periodo de tres meses.

## **11. ASPECTOS ÉTICOS.**

El presente protocolo fue diseñado observando los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos establecido en las normas de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre 1975, la 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983, 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, Septiembre 1989, 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996 y la 52ª Asamblea General Edimburgo, Escocia, octubre 2000.

También durante la realización del presente protocolo se observaron de manera cuidadosa las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de los Estados Unidos Mexicanos, en ejercicio de la facultad que confiere al Ejecutivo Federal la fracción I del Artículo 89 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos y con fundamento en el Capítulo III, Artículo 34 donde se marcan las disposiciones generales de ética que deben cumplirse en toda investigación en seres

humanos menores de edad y el Artículo 17.

Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías;

- 1) De acuerdo a la declaración de Helsinki, la investigación biomédica en este protocolo se realizará bajo los principios aceptados universalmente y está basada en un conocimiento minucioso de la literatura científica.
- 2) De acuerdo a la declaración de Helsinki, la investigación biomédica realizada en este protocolo se presentará a consideración, comentario y guía del comité de investigación.
- 3) De acuerdo a las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas, para la realización de este protocolo los posibles riesgos e inconvenientes se han sopesado con los beneficios que se anticipa obtener para los sujetos del estudio y para la sociedad en general.
- 4) De acuerdo a las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas, para la realización de este protocolo la seguridad y el bienestar de los sujetos del estudio son lo más importante y prevalecerán sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.
- 5) Al publicar los resultados del protocolo, se preservará la exactitud de los datos y de los resultados obtenidos.
- 6) La información disponible antes del estudio sobre un producto de esta investigación está justificada para apoyar la propuesta de realizar el estudio.
- 7) Los conocimientos están fundamentados en bases científicas razonables.
- 8) Se iniciará hasta que se haya obtenido la aprobación por los comités de investigación y de ética.
- 10) Toda la información del estudio clínico será documentada y archivada de tal manera que permita la elaboración de informes, la cual podrá ser verificada e interpretada.
- 11) Se mantendrá la confidencialidad de los datos que permita la identificación de los sujetos del estudio

Este estudio se considera un estudio de riesgo bajo de acuerdo a lo estipulado en el artículo 17 (Fracción III) de la LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACION PARA LA SALUD. Considerando como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este protocolo, la investigación se considera de bajo riesgo, ya que se emplean técnicas y métodos de investigación documental prospectiva y únicamente se realizará la toma de muestra sanguínea ya establecida al ingreso a una unidad de Cuidados Intensivos, agregándose los estudios inmunológicos específicos y su toma secuencial (tres ocasiones) durante la estancia hospitalaria en dicha unidad, sin retrasar o modificar el tratamiento médico establecido de acuerdo a la evolución del paciente y en relación a las directrices relacionadas a la patología.

#### **14.1 Consentimiento informado.**

Se agrega al apartado de anexos.

#### **14.2 Conflicto de intereses.**

No Aplica

### **12. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.**

El estudio se considera como una investigación con riesgo mínimo de acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, Capítulo I, Artículo 17. Publicado en el Diario Oficial del 6 de enero 1987.

La obtención de las muestras de sangre se llevara a cabo a través de un catéter venoso central, por personal de laboratorio ampliamente capacitado para la toma y manejo de las muestras, ya que cuentan con el reconocimiento de los estándares de calidad de la ISO9001:2015; cumpliendo también con lo que marca la NORMA Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002, protección ambiental, Salud Ambiental, Manejo de Residuos peligrosos biológico-infecciosos, calidad y especificaciones de manejo de seguridad que se requieren para esta labor y NORMA Oficial Mexicana NOM-007-SSA3-2011, para la organización y funcionamiento de los Laboratorios Clínicos.

El procesamiento de las muestras será en el Laboratorio de Histocompatibilidad del CMN 20 de Noviembre, y Laboratorio Central por el personal antes mencionado y la investigación empezará a partir de la aprobación del protocolo de investigación por los comités correspondientes.

### **13. RECURSOS.**

#### **HUMANOS:**

- Dra. Lucero Juárez Santiago Médico residente de la especialidad de Inmunología Clínica y Alergia del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE.
- Dra. María Eugenia Vargas Camaño. Jefa de servicio y profesora titular del curso de Inmunología Clínica y Alergia del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE.
- Dra. Laura Laue Noguera. Jefa del servicio Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE.
- Dra. María Isabel Castrejón Vázquez. Médica adscrita y profesora adjunta del curso de servicio de Inmunología Clínica y Alergia del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE.

#### **MATERIALES:**

- Computadora con paquetería Office y base de datos SPSS.
- Hojas blancas.
- Fotocopias.
- Impresora.
- Lápices.
- Bolígrafos.
  
- Material para venopunción
  
- Equipos de laboratorio para procesamiento de muestras sanguíneas.

XN1000 Sysmex, país de fabricación: Estado Unidos de América. Citómetro de flujo.

ADVIA1800, Siemens. Manufacturada en Japón. Para la realización de Química sanguínea.

CS-2000i, Siemens, México..Sysmex. para medición de Tiempos de coagulación, proteína C reactiva.

INMULITE 1000, Immunoassay System, para la medición de interleucinas y TNF.

Siemens BN2 analizador de proteína específica, para la medición de Inmunoglobulinas, subclases de IgG, CD4, CD8, CD19 y CD56.

#### **16.1 RECURSOS FINANCIEROS.**

No aplica dado que son pruebas requeridas para la atención de los pacientes en estado crítico.

#### **14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.**

Se agrega en apartado de Anexos.

#### **15. RESULTADOS ESPERADOS Y PRODUCTOS ENTREGABLES.**

Se espera conocer las alteraciones inmunológicas tempranas específicas que nos orienten sobre el pronóstico del paciente que ingresa a la unidad de cuidados intensivos, para posteriormente valorar medidas terapéuticas (en otra etapa). Esto en miras a un futuro cercano de la individualización del tratamiento, enfocado en la inmunomodulación de la respuesta al estrés multifactorial (ingreso a unidad de cuidados intensivos, comorbilidades a su ingreso, manipulación quirúrgica, infección...) que puede generar mayor susceptibilidad del paciente y llevar a un mal pronóstico.

#### **16. APORTACIONES O BENEFICIOS GENERADOS PARA EL INSTITUTO.**

Conocer el perfil inmunológico del paciente críticamente enfermo. Plantear la individualización del tratamiento de acuerdo a los fenotipos descritos; enfocado en inmunomodular la respuesta al estrés multifactorial. De tal manera, mejorar la evolución y pronóstico de los niños gravemente enfermos. Abre una visión más holística en la evaluación de los pacientes críticos.

#### **17. PERSPECTIVAS.**

Conocer las alteraciones inmunológicas basales al ingreso a una unidad de cuidados intensivos y la modificación de las mismas a los pocos días de estancia.

Asociar dichos hallazgos, con la evolución a corto-mediano plazo del paciente.

Agrupar fenotípicamente a la población críticamente enferma, para en investigaciones futuras, generar un preambulo del tratamiento que mejor favorezca a cada grupo de pacientes.

Encontrar alteraciones específicas tempranas en el sistema inmunológico que predigan un mal pronóstico.

#### **18. DIFUSIÓN.**

Publicación en revista nacional o extranjera anexada en *Index Medicus*.

## RESULTADOS

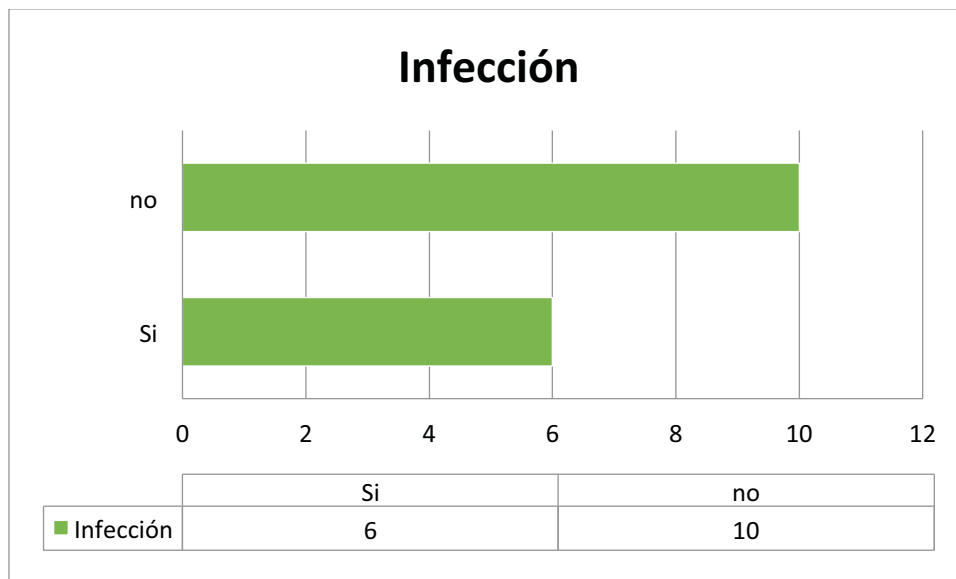
Se incluyeron 15 pacientes, que ingresaron a UTIP, a los cuales se realizaron al menos una medición de estudios inmunológicos dentro de las primeras 24hrs de ingreso y de ser posible se completaron 2 tomas más, a las 72hrs y a los 7 días de ingreso, presentandose con diversos diagnósticos.



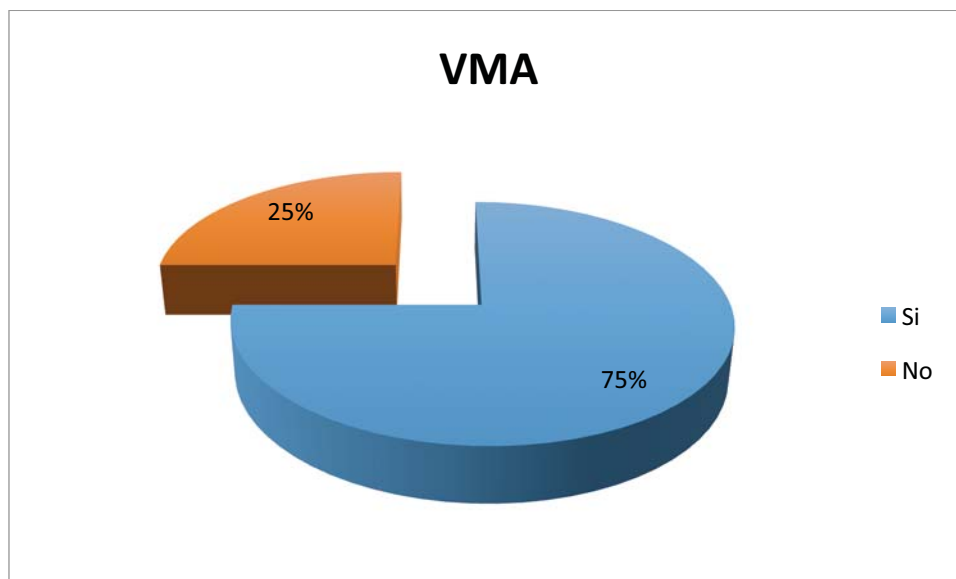
En cuanto a rango de edad, fueron pacientes de 1 año de edad hasta 14 años de edad., dentro de las causas de ingreso, un 69% tuvo patología quirúrgica.



De los pacientes que presentarán infecciones al ingreso a UTIP se obtuvieron los siguientes resultados:

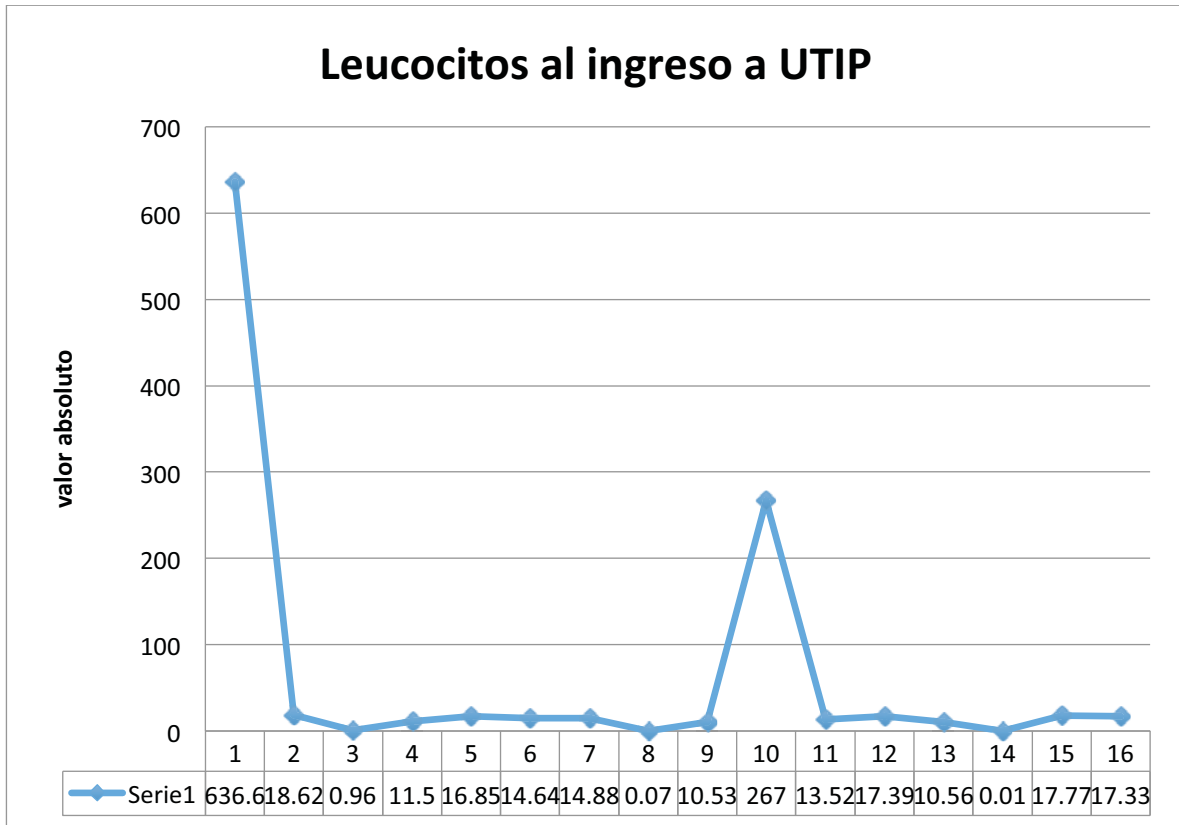


De los pacientes que ingresaron, el 75% se encontraban con ventilación mecánica invasiva.

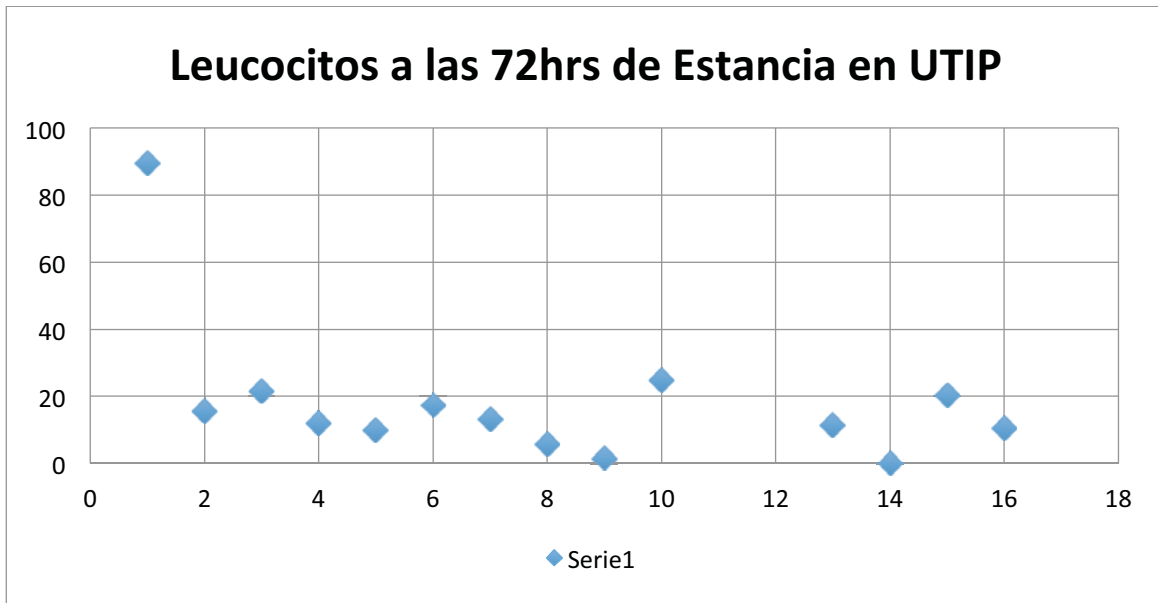


De los pacientes que tenían coinfección bacteriana de acuerdo a resultados de laboratorio versus diagnóstico clínico se obtuvo lo siguiente:

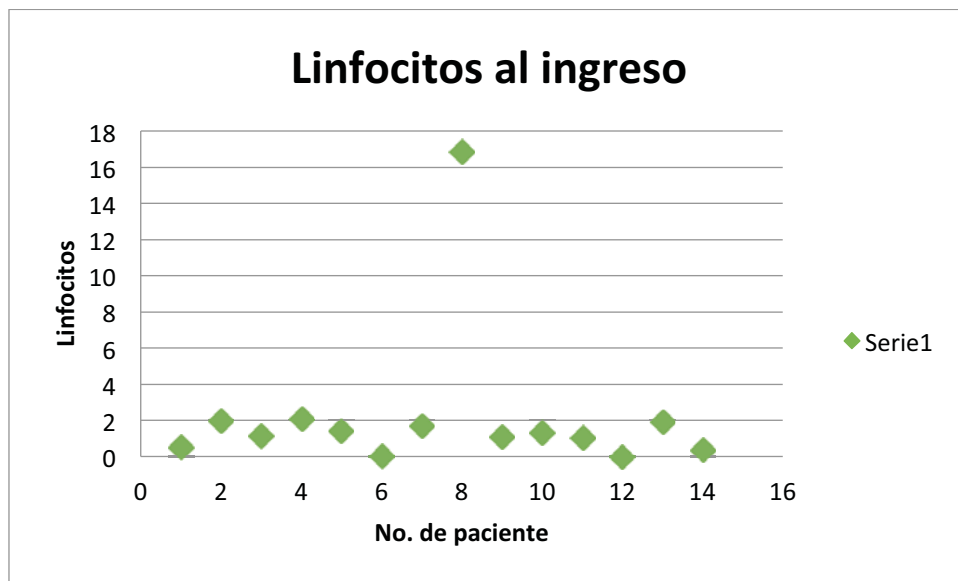
Dos pacientes correlacionaron con la ausencia de infección y resultado de procalcitonina negativo para infección bacteriana. 7 pacientes no tenían diagnóstico clínico de infección, sin embargo la procalcitonina se encontraba en rangos elevados y 4 pacientes tuvieron infección clínica bacteriana que correlacionaba con resultados de procalcitonina elevados.

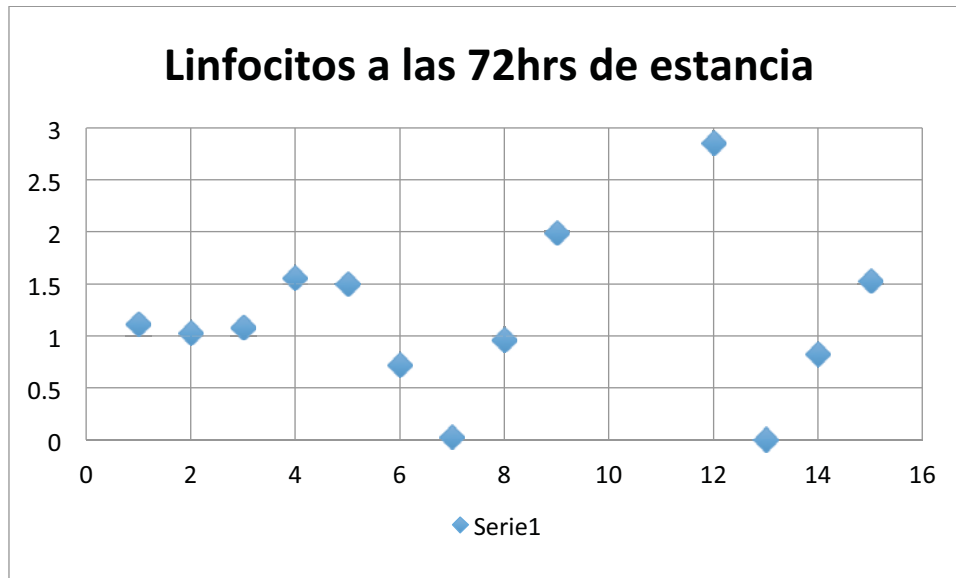






El numero absoluto de leucocitos del ingreso comparado a las 72hrs de estancia hospitalaria, fue variable, con elevación importante en algunos casos, en relación a respuesta inflamatoria sistémica por infección.





Se observo que el numero total de linfocitos en pacientes graves, tuvo tendencia a la disminuci3n, comparandose con el paciente al ingreso a UTIP. No se pudo correlacionar con la mortalidad, ya que algunos pacientes que fallecieron, no se pudo realizar una segunda toma de laboratorios. Faltan mas datos para poder adjudicar dichos resultados al estr3s fisiologico que se presenta al ingreso a una terapia intensiva.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.

Se han descrito alteraciones inmunológicas asociadas con el estrés, incluso perfiles inmunológicos para tratar de clasificar la respuesta de las células inmunes a la infección, sin embargo; en este trabajo, nosotros buscamos los cambios iniciales a nivel del sistema inmune, que se observan al ingreso a la terapia intensiva pediátrica, en pacientes que pueden o no estar infectados; y que de manera temprana podamos identificar alteraciones asociadas a una evolución tórpida durante su estancia.

La exposición a estrés durante el desarrollo temprano también ejerce efectos adversos sobre el funcionamiento del sistema inmune en la vida adulta. Las células con una demanda secretora muy alta (células plasmáticas, varias células endocrinas o exocrinas) experimentan una respuesta crónica al estrés de Retículo endoplásmico (ER), promoviendo la adaptación a las condiciones del estrés crónico mediante la expresión constitutiva de genes de adaptación al mismo. Existe una fase de supresión inmunológica caracterizada por el agotamiento de linfocitos y reprogramación de las célula presentadoras de Antígenos (APC). Mayormente agotamiento de TCD4+ y TCD8+, células B y células dendríticas, como resultado de la apoptosis; mostrando un patrón funcional TCD4+ helper 1 (TH1), TH2 y TH17 suprimido, con cantidades mas bajas de IFN $\gamma$  y TNF, y expresión aumentada de muerte celular programada (PD1), con macrófagos y células endoteliales con incremento de Ligando de PD1 (PDL1), lo que puede comprometer la función de células T a nivel local. La proporción de células T reguladoras (Treg) aumenta en estos pacientes, incluso inhibiendo la función de neutrófilos y monocitos.

Prestando importancia al momento del ingreso, debido a que no todos los pacientes aceptados se encuentran con un proceso infeccioso activo, pero todos están sometidos a cierto grado de estrés, entonces su estado basal inmunológico los puede hacer más susceptibles a una mala respuesta ante un estímulo estresor y esto repercutir en la incidencia de infecciones nosocomiales, mayor gravedad e incluso la muerte.

El objetivo del presente estudio es identificar las alteraciones inmunológicas de los pacientes al ingreso a la UTIP y posterior al mismo, para valorar los tipos de cambios inmunológicos presentados y su asociación con la evolución clínica del paciente (gravedad, complicaciones, pronóstico). En etapas posteriores se podrá intervenir para modular la respuesta inmunológica de los pacientes en estado crítico.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Medzhitov, R. Inflammation 2010: New Adventures of an Old Flame. *Cell*. 2010; 140(6): 771-776.
2. Buchman, T. The community of the self. *Nature* 2002; 420(6912), 246-251.
3. Nguyen, K. Q. Alternatively activated macrophages produce catecholamines to sustain adaptive thermogenesis. *Nature* 2011; 480(7375): 104-108.
4. Chovatiya, R. Stress, Inflammation, and Defense of Homeostasis. *Molecular Cell* 2014; 54 (24), 281-288.
5. Irwin M, P. T. Reduction of immune function in life stress and depression. *Biol Psychiatry*. 1990; 27(1): 22-30.
6. Viner, R. Putting stress in life: Hans Selye and the making of stress theory. *Social Studies of Science*, 1999; 29(3): 391-410.
7. Sapolsky R.M, R. L. How do gluco- corticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev*. 2000; 1 (21), 55-89
8. Pongratz, G. S. The sympathetic nervous response in inflammation. *Arthritis Research & Therapy*. 2014; 16(6): 1-12.
9. Guzmán Cisneros B, C. B. Citocinas y otras moléculas involucradas en sépsis y en pacientes con sépsis y complicaciones de neutropenia. *Alérgia e inmunología pediátricas*. 2014; 13(1): 15-23
10. Singer, M. E. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 351(8); 801-810.
11. Takechi, O. A. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 2010; 140(6), 805-820.
12. Chan, J. K. Alarmins: awaiting a clinical response. *J. Clin. Invest*. 2012; 122(8), 2711-2719.
13. Deutschman, C. S. Sepsis: current dogma and new perspectives. *Immunity* 2014; 40(4), 463-475.
14. Wiersinga, W. J. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence*. 2014; 5(1): 36-44.
15. Zanotti S, K. A. Cytokine modulation in sepsis and septic shock. *Expert Opin Investig Drugs* 2012; 11(8): 1-15.
16. Rostène, W. K. Chemokines: a new class of neuromodulator? *Nature Reviews*. 2007; 8(11): 895-904.
17. Cavaillon JM, A.-C. M. The pro-inflammatory cytokine cascade, in: Marshall JC, Cohen J, editors. Immune response in the critically ill. *Heidelberg Springer*. 2000: 37-66.
18. Castillo L, C. J. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe sepsis/systemic inflammatory response syndrome/multiorgan dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome share common intermediate phenotypes on a spectrum of inflammation. *Pediatr Crit Care Med* 2009 May; 10(3):387-392.
19. Carcillo, J. A., Halstead, E. S., Hall, M. W., Nguyen, T. C. Three Hypothetical In ammation Pathobiology Phenotypes and Pediatric Sepsis-Induced Multiple Organ Failure Outcome. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2017 Jun; 18(6):513-523.
20. Darmon M, A. E. Time course of organ dysfunction in thrombotic microangiopathy patients receiving either plasma perfusion or plasma exchange. *Crit Care Med*. 2006; 34 (8), 2127-2133.
21. Van der Poll, T., & Van de Veerdonk, F. L. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nature Reviews*. 2017; 17(7), 407-420.
22. Taylor, C. T., & Colgan, S. P. Regulation of immunity and inflammation by hypoxia in immunological niches. *Nature Reviews Immunology*. 2017; 17(12): 774.
23. Scholz, C. C. Hydroxylase-dependent regulation of the NF-κB pathway. *Biol. Chem*. 2013; 394(4): 479-493.
24. Honda, K. T. IRFs: master regulators of signalling by Toll-like receptors and cytosolic pattern-recognition receptors. *Nat. Rev. Immunol*. 2016; 6(9): 644-658.
25. Frede, S. S. Bacterial lipopolysaccharide induces HIF-1 activation in human monocytes via p44/42 MAPK and NF-kappaB. *Biochem. J*. 2006; 396(3), 517-527.

26. Tracey, K. The Inflammatory Reflex. *Nature*. 2002; 420(6917): 853-859.
27. Gold, P. W. The organization of the stress system and its dysregulation in depressive illness. *Molecular Psychiatry*, 2015; 20(1): 1-16.
28. Ravelli, A. Macrophage activation syndrome. *Current Opinion in Rheumatology*. 2012; 14(5), 548–552.
29. Grom A.A, H. A. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy. *Nature reviews Rheumatology*. 2016; 12(5): 1-10.

<b>Paciente:</b>			<b>Afiliación:</b>			<b>Fecha de ingreso:</b>		
<b>Edad:</b>	<b>Sexo:</b>	Quirúrgico: Sí / No	Infección: Sí / No			VMA: Sí / No		
<b>Diagnóstico de ingreso:</b>								
<b>Comorbilidades:</b>								

Laboratorios al ingreso.																																	
Glu	Urea	Cr	AST	ALT	DHL	BT/BD	INR	Hb	Leu	NT	LT	MT	Bs	Eos	IgA	IgM	IgE	IgG	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	CD4	CD8	Rel 4/8	CD19	CD56	C3	C4	VSG	PCR	FerS	

Laboratorios al ingreso.				
IL-1B	IL-2R	IL-6	IL-8	TNFa

A las 72 hrs (3 días)																																
Glu	Urea	Cr	AST	ALT	DHL	BT	BD	INR	Hb	Leu	NT	LT	MT	Bs	Eos	CD4	CD8	Rel 4/8	CD19	CD56	C3	C4	VSG	PCR	FerS	IL-1B	IL-2R	IL-6	IL-8	TNFa		

A los 7 días.																																
Glu	Urea	Cr	AST	ALT	DHL	BT	BD	INR	Hb	Leu	NT	LT	MT	Bs	Eos	CD4	CD8	Rel 4/8	CD19	CD56	C3	C4	VSG	PCR	FerS	IgA	IgM	IgE	IgG			

A los 7 días.				
IL-1B	IL-2R	IL-6	IL-8	TNFa

A los 14 días.																																
Glu	Urea	Cr	AST	ALT	DHL	BT	BD	INR	Hb	Leu	NT	LT	MT	Bs	Eos	CD4	CD8	Rel 4/8	CD19	CD56	C3	C4	VSG	PCR	FerS	IL-1B	IL-2R	IL-6	IL-8	TNFa		

A los 14 días.							
IgA	IgM	IgE	IgG	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4

Glu: Glucosa  
 Cr: Creatinina  
 BT: Bilirrubina total,  
 BD: Bilirrubina directa  
 Hb: Hemoglobina  
 NT: Neutrófilos  
 LT: Linfocitos

MT: Monocitos.  
 Bs: Basófilos  
 Eos: Eosinófilos.  
 Rel 4/8: relación  
 CD4+/CD8+  
 FerS: ferritina sérica  
 Sí: 1 No: 0

## ANEXO 2

### **CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACION PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACION EN SALUD.**

#### **NOMBRE DEL ESTUDIO: ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS EN EL PACIENTE CRÍTICO PEDIÁTRICO: ESTUDIO PILOTO**

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

Por favor tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, para decidir si participa o no (su hijo(a), para conocer acerca de los beneficios y riesgos que pudieran derivarse de esta investigación. Si tiene alguna duda por favor pregunte al investigador encargado (Dra. Lucero Juárez Santiago), quien le resolverá.

Yo, \_\_\_\_\_ como padre o tutor del paciente \_\_\_\_\_,

autorizo su participación en el estudio "Alteraciones Inmunológicas en el paciente crítico pediátrico: estudio piloto", que se desarrollará en el CMN "20 de Noviembre" en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (U.T.I.P.) y cuyo objetivo será conocer las características inmunológicas de los pacientes pediátricos para valorar el estado inmunológico o de defensa.

La participación de mi hijo (a) en el estudio consiste en otorgar la autorización para la toma de muestras sanguíneas; una al ingreso a la U.T.I.P., la segunda a las 72hrs, la tercera a los 7 días y la última a 14 días de estancia hospitalaria en este servicio.

**BENEFICIOS:** conocer el estado inmunológico o de defensa de los pacientes (en este caso, niños) que se encuentran en un servicio de Terapia Intensiva Pediátrica y con esto obtener un conocimiento en investigaciones futuras para proponer tratamientos inmunomoduladores (que mejoren el sistema de defensa) que puedan mejorar la sobrevida y pronóstico de los niños que se encuentren gravemente enfermos.

**RIESGOS:** La participación de mi hijo (a) tiene un riesgo mínimo, ya que las muestras sanguíneas serán obtenidas a partir del catéter venoso instalado para la atención de todos los pacientes graves y no por venopunción, realizándose de acuerdo a las Normas de Seguridad y Cuidados necesarios para la obtención y preservación de dichas muestras (ISO9001:2015). Si por alguna causa se presentara disfunción del catéter (obstrucción de

la vía central), se realizará recanalización por vía periférica o recolocación del catéter venoso central para continuar el monitoreo y la administración de medicamentos por esta vía por el servicio tratante.

## **PARTICIPACIÓN**

La participación de mi paciente es **VOLUNTARIA**, y puedo decidir libremente en que momento retirarlo del estudio sin que esto afecte sus derechos y atención médica que está recibiendo en el CMN “20 de Noviembre”.

## **MANEJO DE LA INFORMACION.**

En la recolección de datos personales se siguen todos los principios que marca la ley (art. 6 de la Ley General de Protección de Datos Personales en posesión de sujetos Obligados): Licitud, calidad, consentimiento, información, finalidad, lealtad, proporcionalidad y responsabilidad. Se han implementado las medidas de seguridad, técnicas, administrativas y físicas necesarias para proteger sus datos personales. Su nombre no será usado en el protocolo de estudio, se codificarán con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Los códigos que identifican su información estarán solo disponibles a los investigadores titulares quienes están obligados por ley a no divulgar su identidad”.

Usted podrá tener acceso a la información sobre este estudio en caso de solicitarlo.

## **PARTICIPANTE.**

Confirmando haber recibido información suficiente y clara sobre el estudio propuesto, reservándome mi derecho de abandonar en cualquier momento si así lo decido. Así mismo manifiesto que se ha obtenido el **ASENTIMIENTO** del menor a mi custodia, (si procede) para participar voluntariamente en el proyecto de investigación.

---

Nombre y Firma del paciente (Asentimiento, si procede)

---

Nombre y firma del Participante o Representante legal.

Parentesco: \_\_\_\_\_



---

Domicilio.

TESTIGOS:

\_\_\_\_\_

(1) Nombre y firma

\_\_\_\_\_

(2) Nombre y firma

Parentesco: \_\_\_\_\_

Parentesco:

INVESTIGADOR O MÉDICO QUE INFORMA:

\_\_\_\_\_

Le he explicado al Sr (a) \_\_\_\_\_, la naturaleza y los propósitos de la investigación, así como los riesgos y beneficios que implica su participación. He dado respuesta a todas sus dudas, y le he preguntado si ha comprendido la información proporcionada, con la finalidad de que pueda decidir libremente participar o no en este estudio. Acepto que he leído, conozco y me apego a la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos, que pondré el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación, por encima de cualquier otro objetivo.

INVESTIGADOR RESPONSABLE.

**Nombre: Lucero Juárez Santiago**

**Servicio de Inmunología Clínica y Alergia.**

**Domicilio: Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.**

**Félix Cuevas 540, Col del Valle Sur, 03100 Ciudad de México, CDMX**

**Teléfono: 5200 5003 Ext: 14523 Correo electrónico: [lucerojrz.san@gmail.com](mailto:lucerojrz.san@gmail.com)**

Este documento se expide por duplicado, entregando una copia al participante.

## ANEXO 3.

### AVISO DE PRIVACIDAD

#### TITULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: “ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS EN EL PACIENTE CRÍTICO PEDIÁTRICO: ESTUDIO PILOTO”

Número de registro: \_\_\_\_\_

El presente aviso de privacidad tiene como objetivo informarles sobre el tratamiento que se dará a sus datos personales cuando los mismos son recabados, utilizados y almacenados.

#### Investigador responsable de recabar sus datos, de su uso y protección:

**Nombre:** Lucero Juárez Santiago

**Servicio de Inmunología Clínica y Alergia.**

**Domicilio:** Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

**Félix Cuevas 540, Col del Valle Sur, 03100 Ciudad de México, CDMX**

**Teléfono:** 5200 5003 Ext: 14523 **Correo electrónico:** lucerojrz.san@gmail.com

En términos de lo previsto en la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de Particulares, el grupo de investigación que se integra para la realización de este protocolo de estudio establece el siguiente aviso de privacidad:

1. El presente tiene como objetivo la protección de los datos personales de los participantes (pacientes que ingresan a la U.T.I) mediante su tratamiento legítimo, controlado e informado, a efecto de garantizar su privacidad, así como su derecho a la autodeterminación informativa.
2. El responsable de recabar los datos personales demográficos y clínicos plasmados en el expediente clínico será el investigador asociado 1 (Dra. Lucero Juárez Santiago, residente del Inmunología Clínica y Alergia).
3. Al recabarse los datos personales por escrito, acepta y autoriza al grupo de investigadores de este protocolo de estudio a utilizar y tratar de forma autorizada sus datos personales, los cuales formarán parte de nuestra base de datos con la finalidad de usarlos, en forma enunciativa, más no limitativa para: identificar el caso en específico, agregarlo a una base de datos y analizarlo de forma estadística.
4. Mediante la aceptación y autorización para el tratamiento de sus datos personales en los términos antes señalados, nos faculta expresamente a compartirlos con los investigadores que forman parte de este proyecto, con el propósito de realizar un análisis estadístico entre la relación de las alteraciones inmunológicas de los pacientes en estado crítico y su evolución.
5. Nuestro equipo de investigación responsable del tratamiento de sus datos personales (Clínicos, Demográficos y de Laboratorio) está obligado a cumplir con los principios de licitud, consentimiento, información, calidad, finalidad, proporcionalidad y responsabilidad tutelados en la ley, por tal motivo, fundamentados en los artículos 13 y 14 de ésta Ley, nos comprometemos a guardar estricta confidencialidad de sus datos personales, así como a mantener las medidas de seguridad administrativas, técnicas y físicas que permitan protegerlos contra cualquier daño, pérdida, alteración y acceso no autorizado.
6. En términos de los establecido por el artículo 22 de la Ley, usted tiene el derecho en cualquier momento a ejercer sobre la información el acceso a la misma, rectificación, cancelación y oposición al tratamiento de sus datos personales mediante la solicitud directa con el medico investigador que recabe los mismos.

**Declaración de conformidad:** Acepto de conformidad el contenido de Aviso de Privacidad.

**Nombre y firma del sujeto de investigación o paciente:**

---

**Fecha:** \_\_\_\_\_

## CRONOGRAMA.

	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene
<b>Revisión bibliográfica</b>	x	x										
<b>Elaboración del protocolo</b>			x	x								
<b>Revisión por comité de investigación y ética</b>					x	x						
<b>Obtención de la información</b>							x	x	x			
<b>Procesamiento y análisis de los datos</b>										x	x	
<b>Elaboración del informe técnico final</b>												x

- 1.- Revisión bibliográfica: Febrero 2018- Marzo 2018
- 2.- Elaboración del protocolo: Abril 2018- Mayo 2018
- 3.- Revisión por comité de investigación y ética: Junio 2018-Julio 2018
- 4.-Obtención de la información: Agosto 2018 – Octubre 2018.
- 5.- Procesamiento y análisis de los datos: Noviembre 2018- Diciembre 2018.
- 6.- Elaboración del informe técnico final. Enero 2019
- 7.- Divulgación de los resultados: Febrero 2019 - Marzo 2019.