



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

**TESIS**

**NIVELES SÉRICOS DE PD-1 COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN SEPSIS**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN:

**MEDICINA DE URGENCIAS.**

**PRESENTA:**

**DR. JOAQUÍN LUGO BAUTISTA**

**DIRECTOR DE TESIS: José Israel León Pedroza**

Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

**COMITÉ TUTORIAL : Graciela Merinos Sánchez**

Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

**COMITÉ TUTORIAL: Diego Armando Santillán Santos**

Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

CIUDAD DE MÉXICO. AGOSTO 2019.



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:**

Agradezco infinitamente a mi padre y a mi madre, quienes me han forjado e impulsado para lograr todo lo que me he propuesto, quienes me han dado la oportunidad de ver la meta cada vez más cercana, siempre a lado mío, siempre conmigo. Gracias por estar y ayudarme a ser, por no dejarme rendir aún en los momentos más difíciles, por tener siempre las palabras precisas y el consejo correcto. Gracias por enseñarme a ponerle toda la pasión y entrega a cada paso dado; gracias por creer siempre en mi y motivarme a creer en mi.

Ustedes son mis más grandes maestros, mi ejemplo, a ustedes les debo todo.

A mi hermana quien me ha inspirado a seguir siempre adelante y que ha estado ahí acompañándome en esta vida de preparación. Eres una motivación y el más claro ejemplo de que se puede conseguir todo lo que nos proponemos, te admiro infinitamente.

A ti que siempre creíste en mi, que nunca flaqueaste, nunca dudaste y nunca me abandonaste, gracias por todo tu apoyo desde el primer día, desde que todo esto parecía una locura, gracias por todos los desvelos y traspasadas que te tocó vivir estos tres años.

Agradezco a todos y todas las personas que fungieron como profesores en toda mi preparación como profesional de la medicina, a cada uno de ellos los llevo en conocimiento, convencido de que en algún momento los volveré a ver en mi mente con algún concepto o teoría a aplicar; Agradezco a mi yo, que alguna vez me obligó a hacer lo que mi cuerpo me decía que ya no podía hacer, y gracias al Joaquín del futuro, que me da luz para seguir a él.

## NIVELES SÉRICOS DE PD-1 COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN SEPSIS

**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.

**OBJETIVO.** Asociar la medición de los niveles séricos de PD-1 de una cohorte de pacientes con sepsis, para identificar un punto de corte y desarrollar una escala de predicción de mortalidad.

**HIPOTESIS.** En los pacientes que son hospitalizados en la sala de urgencias con diagnóstico de sepsis, los niveles séricos de PD-1 se encuentran asociados a falla orgánica, y es posible predecir la evolución a choque séptico y choque séptico refractario así como la mortalidad a 28 días generando un punto de corte a partir de estos niveles.

**DISEÑO DE ESTUDIO.** Se trata de un estudio observacional, descriptivo, transversal, prospectivo. Para el análisis estadístico se utilizará el software SPSS versión 23.0 (IBM Co) 2015. Se asegurará una confianza del 95%.

**METODOLOGÍA.** Se incluyeron un total de 10 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, que dieron su consentimiento para formar parte del estudio, se estudiaron las características demográficas de la muestra, se tomaron todos los estudios de laboratorio iniciales así como niveles séricos de PD-1 y PD-L1, se realizó el análisis con curvas roc para asociar con días de estancia intrahospitalaria.

**RESULTADOS.** En nuestra muestra ninguno de los pacientes presentó mortalidad intrahospitalaria. Por lo tanto, no podrá compararse el grupo de mortalidad contra el grupo de supervivientes. Se evaluará la estancia intrahospitalaria. La mediana de días de estancia intrahospitalaria fue de 9 días (RIQ 5.25, 12). los resultados del análisis inmunológico tomando en cuenta la determinación de linfocitos que expresan PD-1, así como los monocitos que expresaron PDL-1 en la muestra estudiada, comparada con su estancia intrahospitalaria menor de 9 días que se reportó como la media de estancia intrahospitalaria y mayor de 9 días.

**CONCLUSIÓN.** Se comprobó que los niveles elevados de PD-1 y PD-L1 en pacientes que cursan con sepsis se asocian a una estancia más prolongada intrahospitalaria, en nuestro estudio no se asoció a mortalidad.

**Palabras clave:** Sepsis, Biomarcador, Mortalidad, SOFA, APACHE-II, SAPS II.

## ÍNDICE

## PÁGINA

• Glosario.....	7
• Marco teórico.....	8
• Justificación.....	12
• Planteamiento del problema.....	13
• Hipótesis.....	14
• Objetivos.....	15
• Metodología.....	16
• Criterios de inclusión.....	16
• Criterios de exclusión.....	17
• Definición de las variables.....	18
• Procedimiento.....	21
• Análisis estadístico.....	24
• Aspectos éticos y de bioseguridad.....	25
• Recursos y viabilidad.....	29
• Resultados.....	30
• Discusión.....	40
• Conclusión.....	41
• Bibliografía.....	42

## GLOSARIO

<b>IMC</b>	Índice de Masa Corporal
<b>FC</b>	Frecuencia Cardiaca
<b>PAS</b>	Presión Arterial Sistólica
<b>PAD</b>	Presión Arterial Diastólica
<b>FR</b>	Frecuencia Respiratoria
<b>PAM</b>	Presión Arterial Media
<b>PD-1</b>	Molecula de muerte programada 1
<b>PDL-1</b>	Ligando de Muerte Programada 1
<b>SOFA</b>	Sequential Organ Failure Assessment
<b>APACHE II</b>	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
<b>SAPS II</b>	Simplified Acute Physiology Score
<b>FiO2</b>	Fracción Inspirada de Oxígeno
<b>pCO2</b>	Presión Parcial Arterial de Dióxido de Carbono
<b>pO2</b>	Presión Parcial Arterial de Oxígeno
<b>HCO3</b>	Bicarbonato de Sodio
<b>SatO2</b>	Saturación Arterial de Oxígeno
<b>BT</b>	Bilirrubina Total



## MARCO TEORICO

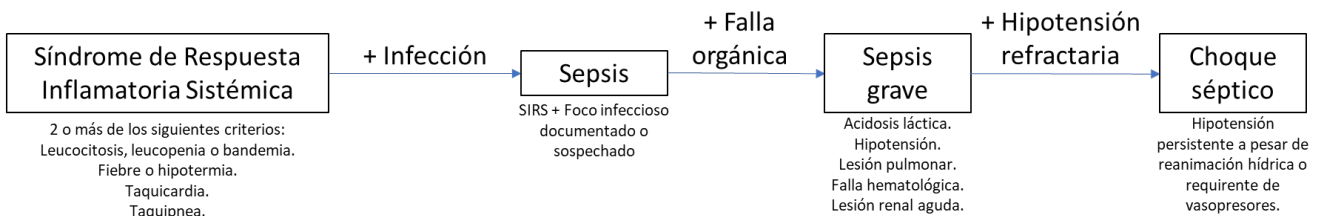
### SEPSIS.

La sepsis es un proceso de disfunción orgánica que se debe a la respuesta maladaptativa de un hospedero frente a un proceso infeccioso que aumenta la morbimortalidad a corto, mediano y largo plazo en quienes lo padecen. La sepsis es considerada la principal causa de muerte por infección, especialmente cuando no se reconoce y se trata oportunamente, por lo que se trata de una verdadera emergencia médica. La palabra sepsis se deriva del griego que significa “putrefacción” y fue Hipócrates hacia el año 460 a.C. el primero en describir este proceso en el cuerpo humano. (22)

Durante muchos años, se ha buscado establecer y universalizar una definición operacional de sepsis, que permita discriminar entre todos los pacientes infectados a aquellos que presentarán esta respuesta disregulada acompañada de disfunción orgánica múltiple con la suficiente sensibilidad y especificidad diagnóstica; sin embargo, las definiciones que se han propuesto hasta el momento distan de ser perfectas mas bien resultan ambiguas. (28)

Hasta hace algunos años, el criterio de clasificación de sepsis exigía iniciar el algoritmo diagnóstico a través de cumplir los criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) (21) (Fig. 1).

Fig. 1. SEGUNDA DEFINICIÓN DE SEPSIS.



Adaptado de: Crit Care Med 1992;20:864-874.

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 de los criterios del SIRS(19). Esto fue el principal motivador para proponer una definición de sepsis que no requiera evaluar y cumplir 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(18). Tales escalas son el SOFA (*Sequential Organ Failure*

**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.

*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 respuesta ante la infección. En esta nueva definición se pone el énfasis en la disfunción orgánica y no en la respuesta inflamatoria sistémica. (18)

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 (19).

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. (27)

## **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(22). El factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) 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 (25). 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 (27). 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 (1). 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 (2). 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 localizdao en el cromosoma 9 y el PD-L2 se codifica en el gen *Pdcd1lg2* que se encuentra junto con el gen *Cd274* (5).

El PD-L1 se expresa en tejido linfóide como no linfóide 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 sobrerregulada en respuesta a varios estímulos como anticuerpos anti-IgM, anti-CD40, anti-CD3, LPS, INF- $\gamma$ , 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(3) . El PD-L1 al interactuar con sus ligandos envía señales con lo que se traducira una disminución de la producción de citocinas como INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  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 (8).

PD-1 y PD-L1 son moléculas que inhiben la activación inmunológica. Se ha mostrado de forma consistente en todos los estudios que la sepsis incrementa su expresión, tanto de superficie

como sus concentraciones séricas; no obstante, su función y relación con la mortalidad permanece controversial; En la cohorte de Shao y colaboradores (16), se encontró que la expresión de la molécula de inhibición de la activación inmunológica PD-L1 incrementa su expresión en monocitos a los 3-4 días después de la instauración de la sepsis, y que el nivel de su expresión es un predictor independiente de mortalidad a 28 días . En la cohorte de Tai y colaboradores (10) también se encontró que la expresión de PD-L1 en monocitos era predictor de mortalidad a 28 días. En los estudios que existen, algunos resultados han sido contradictorios probablemente porque consideran a la sepsis como una sola entidad homogénea. Von Knethen y colaboradores (41) encontraron que en un modelo murino de sepsis hay infrarregulación de PD-L1 en hepatocitos y que al restaurar su expresión mediante transferencia génica, mejora la sobrevida y disminuye el daño hepático. Shindo y colaboradores (40) por otro lado encontraron que al bloquear la vía PD-1/PD-L1 duplica la tasa de supervivencia en otro modelo murino de sepsis. Hay diferencias sustanciales en ambos modelos (en el segundo por ejemplo, se utiliza además de la punción cecal, inoculación de *Candida albicans*), lo que además de explicar las diferencias sugiere que también en el humano no toda sepsis es igual. Patera y colaboradores (42) encontraron que en sujetos con sepsis disminuye progresivamente la capacidad de los neutrófilos y monocitos, tanto de fagocitar como de producir citocinas, se incrementa la frecuencia de granulocitos de baja densidad (LDG – low density granulocytes) PD-L1+, y demostraron que estos LDG antiinflamatorios tienen menor función. Al añadir in vitro anticuerpos anti-PD-1 o PD-L1 la función inmune se restituyó. Wilson y colaboradores (15) encontraron mayores concentraciones de PD-1 y PD-L1 soluble en pacientes sépticos; y en este grupo de pacientes, encontraron mayor expresión de PD-1 en linfocitos T y B de memoria.

## JUSTIFICACIÓN

En mayo de 2017, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoció a la sepsis como una prioridad global (23) ya que se estima que afecta a más de 30 millones de personas al año, lo que puede representar hasta 6 millones de muertes anuales. Por tanto, se adoptó una resolución de mejorar la prevención, diagnóstico y manejo de este padecimiento(19). La primera causa de muerte en terapias intensivas (con excepción de las unidades coronarias) es la sepsis. En México, el estudio multicéntrico de Carrillo y colaboradores (24) demostró que la falta de consenso en los criterios de clasificación y el desempeño insuficiente de las escalas de predicción parece surgir del hecho de que consideran la sepsis como una entidad homogénea y no como un conjunto de distintos escenarios clínicos.

La sepsis representa el gran reto de la medicina moderna para el médico de Urgencias y de primer contacto, debido a la elevada incidencia, prevalencia y mortalidad que existe en los pacientes que cursan con esta condición clínica y considerando los múltiples factores que determinan un ascenso en la mortalidad, se trata de buscar una herramienta accesible, que no genere grandes costos, que sea práctica y eficaz para poder detectar a los pacientes con mal pronóstico y predecir la mortalidad, con la finalidad de incidir de manera temprana en el tratamiento y desenlace del paciente, es por eso que mediante técnicas inmúlogicas y celulares, se buscará establecer la asociación entre los niveles séricos de PD-1 y la mortalidad o escalas pronósticas, con la finalidad de generar un punto de corte para estimar un índice de gravedad o mortalidad en pacientes con sepsis; y a futuro poder implementar nuevas pautas terapéuticas.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el estudio multicéntrico de Carrillo-Esper y cols.(24), 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 (24).

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 II, SAPS II, predicen mortalidad a través de evaluar cuán alejadas están de variables fisiológicas y de laboratorio, varios estudios han pautado la asociación entre la mortalidad y los niveles de PD-1, incluso se ha propuesto como parte de las estrategias para tratar de disminuir el impacto de la enfermedad o la mortalidad el bloqueo de PD-1 o de su ligando, aun hace falta investigación y estudios al respecto, en este estudio se pretende asociar los niveles séricos de PD-1 a la severidad de la enfermedad y a la mortalidad usando las escalas pronósticas vigentes y con ello contribuir a la obtención de un mejor desenlace de los pacientes que cursan con sepsis.

## HIPÓTESIS

En los pacientes que son hospitalizados en la sala de urgencias con diagnóstico de sepsis, los niveles séricos de PD-1 se encuentran asociados a falla orgánica, y es posible predecir la evolución a choque séptico y choque séptico refractario así como la mortalidad a 28 días generando un punto de corte a partir de estos niveles.

La operacionalización estadística de esta hipótesis general será como sigue:

Hipótesis nula (H0): Los niveles séricos de PD-1 al momento del ingreso no están asociados con la mortalidad de los pacientes a 28.

Hipótesis alterna (H1): Los niveles séricos de PD-1 al momento del ingreso están asociadas con la mortalidad de los pacientes a 28.

## OBJETIVOS

### Objetivo general

- Asociar la medición de los niveles séricos de PD-1 de una cohorte de pacientes con sepsis, para identificar un punto de corte 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.
- Correlacionar los niveles séricos de PD-1 en pacientes con sepsis con la escala de falla orgánica secuencial.
- Establecer un vínculo entre los niveles séricos de PD-1 con un sistema de clasificación de severidad o gravedad como APACHE II.
- Enlazar los niveles séricos de PD-1 con la escala pronóstica para enfermedades agudas SAPS II a fin de estimar la severidad.
- 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.
- Desarrollar una escala de predicción de mortalidad y comparar su desempeño pronóstico con las escalas ya conocidas y validadas: APACHE-II, SOFA y SAPS II.



## **METODOLOGÍA**

### **Tipo y diseño de estudio**

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, transversal, prospectivo

### **Población**

Personas hospitalizadas en el servicio de urgencias del Hospital General de México, con el diagnóstico de sepsis, sin importar el sitio de origen.

### **Tamaño de la muestra**

No se realiza calculo matematico para la selescción de la muestra, se realiza técnica de muestreo no probabilistico a conveniencia, considerando a todos los pacientes que son ingresados en el serivcio de urgencias del Hospital General de México, en el periodo comprendido entre 25 de mayo y 21 dejulio de 2019, con el diagnostico de Sepsis, que reunan todos los criterios de inclusión, que deseen participar y que firmen consentimiento informado.

## **CRITERIOS**

### **Criterios de Inclusión:**

- Pacientes mayores de 18 años.
- Ingreso a Urgencias Médicas con al menos un diagnóstico de ingreso de infección clínicamente sospechada o documentada.
- Que el paciente, familiar o representante legal otorguen su consentimiento informado para la recolección de datos, toma de muestras y realización de estudios asociados con la investigación.

## **Criterios de Exclusión:**

- IMC < 18 kg/m<sup>2</sup>.
- Cirugía previa para control del foco infeccioso actual o cualquier cirugía previa en las últimas 2 semanas.
- Falla orgánica previa (Insuficiencia hepática Child-Pugh C previa, enfermedad renal crónica estadio 5 previa, incluyendo diálisis peritoneal o hemodiálisis crónica).
- Diagnóstico o alta sospecha clínica de cáncer activo.
- Diagnóstico conocido de infección por VIH, cualquier estadio.
- Diagnóstico previo de infección por hepatitis viral tipo B o tipo C, sin importar estado actual.
- Embarazo.
- Diagnóstico previo de enfermedades autoinmunes o autoinflamatorias, sin importar estado actual. Por ejemplo, las siguientes (lista no limitativa): artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, tiroiditis autoinmune (Hashimoto), esclerosis sistémica, dermatomiositis, espondilitis anquilosante, espondiloartritis, psoriasis, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerosa, miastenia gravis.
- Paciente con historia de trasplante (excepto córnea).
- Uso de esteroides o fármacos inmunosupresores en los 2 meses previos. Por ejemplo, los siguientes (lista no limitativa): azatioprina, micofenolato de mofetilo, metotrexate, 6-mercaptopurina, etanercept, abatacept.
- Tratamiento previo con cualquier anticuerpo monoclonal incluyendo denosumab para osteoporosis. Por ejemplo, los siguientes (lista no limitativa): rituximab, infliximab, certolizumab pegol, adalimumab, tocilizumab.
- Diagnóstico conocido de inmunodeficiencia primaria. Por ejemplo, los siguientes (lista no limitativa): Inmunodeficiencia común variable, deficiencia selectiva de subclases de IgG, deficiencia de IgA, síndrome de DiGeorge, neutropenia cíclica.
- Infección conocida por microorganismo que causa latencia. Por ejemplo, los siguientes (lista no limitativa): Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium, Treponema pallidum, Trypanosoma cruzii (enfermedad de Chagas).

## Criterios de Eliminación:

- Que el paciente o representante legal retire su consentimiento informado.
- Documentación en el expediente clínico de nuevo diagnóstico de infección por VIH, virus de hepatitis B y virus de hepatitis C.
- Que el paciente fallezca antes de tomar los estudios inmunológicos y moleculares.

## DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Tabla de operacionalización de las variables

Variable	Tipo de variable	Forma de medición	Definición operacional
<b>VARIABLE DE DESENLACE PRIMARIO</b>			
Mortalidad a 28 días	Categórica nominal dicotómica (presente/ausente).	Se toma de formatos de informe de caso. En los casos de pérdida de seguimiento, se considera ausente en el último seguimiento en el que el paciente se conoce vivo, y posteriormente censurado solo para el análisis de supervivencia.	Se considera presente al día 28 cuando se documenta mortalidad por cualquier causa en los seguimientos diarios intrahospitalarios. Ausente: Si no se documentó mortalidad.
Evolución intrahospitalaria (HOSP_EVOL)	Categórica nominal (infección/sepsis/choque séptico/muerte)	Se toma de formatos de informe de caso. Todos los criterios son conforme a SEPSIS-III. Sepsis: infección con falla orgánica definida por SOFA $\geq$ 2. Choque séptico: hipotensión refractaria a líquidos o requiriente de aminas vasopresoras + lactato $>$ 2.5 mmol/L.	<b>Infección:</b> paciente con infección que se dio de alta vivo, sin desarrollar criterios de sepsis. <b>Sepsis:</b> paciente que cumplió criterios de sepsis y se dio de alta vivo, sin presentar choque séptico. <b>Choque séptico:</b> paciente que cumplió criterios de choque séptico y se dio de alta vivo. <b>Muerte:</b> se documenta mortalidad por cualquier causa en los seguimientos diarios intrahospitalarios.

variable	Tipo de variable	Definición operacional	Forma de medir/ observaciones
<b>Variables demográficas y clínicas (principales)</b>			
ID (ID)	Categórica nominal	Identificador único para cada paciente.	La base de datos se mantendrá anonimizada. La única relación del número de identificación con datos como nombre o expediente de paciente se tendrá en resguardo solo por el investigador principal.
Edad (AGE)	Numérica discreta (18 – 120)	Años cumplidos al momento del ingreso hospitalario.	Se toma de formatos de informe de caso (Hoja de recolección de datos inicial)
Sexo (GENDER)	Categórica nominal (Hombre / Mujer)	Sexo registrado en el CURP del paciente al momento del ingreso. En caso de no contar con el CURP se registrará el declarado por el paciente.	Se toma de formatos de informe de caso (Hoja de recolección de datos inicial)
Peso (WEIGHT)	Numérica discreta (10-250)	Peso en kg.	Se medirá en la misma báscula al momento del ingreso a Urgencias. En caso de no poder pesar al paciente se estimará por fórmula validada.
Talla (HEIGHT)	Numérica discreta (100-220)	Talla en cm.	Se medirá en el mismo altímetro al momento del ingreso si el paciente puede bipedestarse, o en cinta métrica si el paciente está en decúbito forzado.
Sitio de infección (INFEC_SITE)	Categórica nominal (pulmonar / urinario/ abdominal / tejidos blandos / otros)	Sitio primario del foco infeccioso al que se atribuye principalmente la hospitalización actual.	Se toma de formatos de informe de caso (Hoja de recolección de datos inicial)
Presión arterial sistólica (SBP)	Numérica continua (0 – 200)	Presión sistólica medida en mmHg, la más baja registrada desde el ingreso y hasta la inclusión del paciente (primeras 6 horas)	Se toma de formatos de informe de caso (Hoja de recolección de datos inicial). Se tomará de la hoja de enfermería.
Presión arterial diastólica (DBP)	Numérica continua (0 – 150)	Presión diastólica medida en mmHg, la más baja registrada desde el ingreso y hasta la inclusión del paciente (primeras 6 horas)	Se toma de formatos de informe de caso (Hoja de recolección de datos inicial). Se tomará de la hoja de enfermería.
Frecuencia cardíaca (HR)	Numérica continua (0 – 200)	Frecuencia cardíaca medida en latidos/min, la más alta registrada desde el ingreso y hasta la inclusión del paciente (primeras 6 horas)	Se toma de formatos de informe de caso (Hoja de recolección de datos inicial). Se tomará de la hoja de enfermería.
Frecuencia respiratoria (RESPR)	Numérica continua (0 – 60)	Frecuencia respiratoria medida en ventilaciones/min, la más alta registrada desde el ingreso y hasta la inclusión del paciente (primeras 6 horas)	Se toma de formatos de informe de caso (Hoja de recolección de datos inicial). Se tomará de la hoja de enfermería.

Temperatura (TEMP)	Numérica continua (34 – 44)	Temperatura en °C, la más alta registrada desde el ingreso y hasta la inclusión del paciente (primeras 6 horas)	Se toma de formatos de informe de caso (Hoja de recolección de datos inicial). Se tomará de la hoja de enfermería.
Puntaje APACHE-II (APACHE)	Numérica discreta (0-67)	Puntaje de la escala ampliamente diseminada APACHE, la cual utiliza 14 diferentes variables de laboratorio y signos clínicos para evaluar cuán diferentes son a la normalidad.	Se realizará cálculo automatizado a partir de los datos que integran esta escala, colectados en la Hoja de recolección de datos inicial.
Puntaje SAPS-II (SAPSII)	Numérica discreta (0-163)	Puntaje de la escala ampliamente diseminada APACHE, la cual utiliza 14 diferentes variables de laboratorio y signos clínicos para evaluar cuán diferentes son a la normalidad.	Se realizará cálculo automatizado a partir de los datos que integran esta escala, colectados en la Hoja de recolección de datos inicial.
Puntaje SOFA (SOFA)	Numérica discreta (0-24)	Puntaje de la escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) la cual utiliza 6 diferentes variables de laboratorio y signos clínicos para evaluar cuán diferentes son a la normalidad.	Se realizará cálculo automatizado a partir de los datos que integran esta escala, colectados en la Hoja de recolección de datos inicial.

### Variables de laboratorio (principales)

Leucocitos (LEUC)	Numérica continua (0-67)	Recuento total de leucocitos x 10 <sup>3</sup> células/μL en la primera biometría hemática solicitada al paciente tras su ingreso hospitalario.	Se tomará del resultado de biometría hemática reportado por laboratorio central de este Hospital.
Neutrófilos (NEUT)	Numérica continua (0-100)	Recuento total de neutrófilos x 10 <sup>3</sup> células/μL en la primera biometría hemática solicitada al paciente tras su ingreso hospitalario.	Se tomará del resultado de biometría hemática reportado por laboratorio central de este Hospital.
Linfocitos (LYMPH)	Numérica continua (0-100)	Recuento total de linfocitos x 10 <sup>3</sup> células/μL en la primera biometría hemática solicitada al paciente tras su ingreso hospitalario.	Se tomará del resultado de biometría hemática reportado por laboratorio central de este Hospital.
Monocitos (MONOC)	Numérica continua (0-100)	Recuento total de monocitos x 10 <sup>3</sup> células/μL en la primera biometría hemática solicitada al paciente tras su ingreso hospitalario.	Se tomará del resultado de biometría hemática reportado por laboratorio central de este Hospital.
Glucosa (GLC)	Numérica continua (0-1500)	Valor de glucosa en mg/dL en muestra sanguínea tomada en tubo amarillo tras el ingreso hospitalario del paciente.	Se tomará del resultado de química sanguínea reportado por laboratorio central de este Hospital.
Urea (UREA)	Numérica continua (0-800)	Valor de urea en mg/dL en muestra sanguínea tomada en tubo amarillo tras el ingreso hospitalario del paciente.	Se tomará del resultado de química sanguínea reportado por laboratorio central de este Hospital.
Creatinina (CREAT)	Numérica continua (0-20)	Valor de creatinina en mg/dL en muestra sanguínea tomada en tubo amarillo tras el ingreso hospitalario del paciente.	Se tomará del resultado de química sanguínea reportado por laboratorio central de este Hospital.
Proteína C reactiva (CPR)	Numérica continua (0-200)	Valor de proteína C reactiva en mg/L en muestra sanguínea tomada en tubo amarillo tras el ingreso hospitalario del paciente.	Se tomará del resultado reportado por laboratorio central de este Hospital.

### Variables de caracterización inmunológica y molecular (principales)

Porcentaje de linfocitos T que expresan PD-1 (PD1)	Numérica continua (0-100)	Proporción de linfocitos T que expresan el marcador PD-1.	Medición por citometría de flujo en Escuela Superior de Medicina. Proporción de células PD-1+ con la estrategia de análisis se detalla más adelante.
----------------------------------------------------	---------------------------	-----------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Porcentaje de monocitos que expresan PD-L1 (PDL1) y PD- L2 (PDL2).	Númerica continua (0-100)	Proporción de monocitos que expresan el marcador PDL-1 o PDL-2.	Medición por citometría de flujo en Escuela Superior de Medicina. Proporción de células PD-L1+ o PDL-2+ con la estrategia de análisis se detalla más adelante.
--------------------------------------------------------------------	---------------------------	-----------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## PROCEDIMIENTO

### a) Selección de pacientes.

En las primeras 6 horas después del ingreso de un paciente a Urgencias será tamizado, y cuando cumpla los criterios de inclusión (ver abajo subsección Criterios de Participación) serán invitados a participar.

El consentimiento informado será otorgado por el paciente o por el familiar responsable o representante legal en caso de que el paciente no esté apto para otorgar el consentimiento. Los pormenores de la obtención del consentimiento informado se detallan más adelante, en la sección de aspectos éticos y de bioseguridad.

### b) Toma de muestras.

Se tomará a cada paciente reclutado (a), además de las muestras habituales (que son biometría hemática, velocidad de sedimentación globular, química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de función hepática, perfil de lípidos, tiempos de coagulación, examen de orina, gasometría arterial y/o venosa, electrocardiograma y placa simple de tórax), cultivos según esté indicado y hemocultivo en todos los casos, muestras especiales para estudios inmunológicos especiales a realizarse en la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional (cuantificación de PD-1, PDL-1)

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.

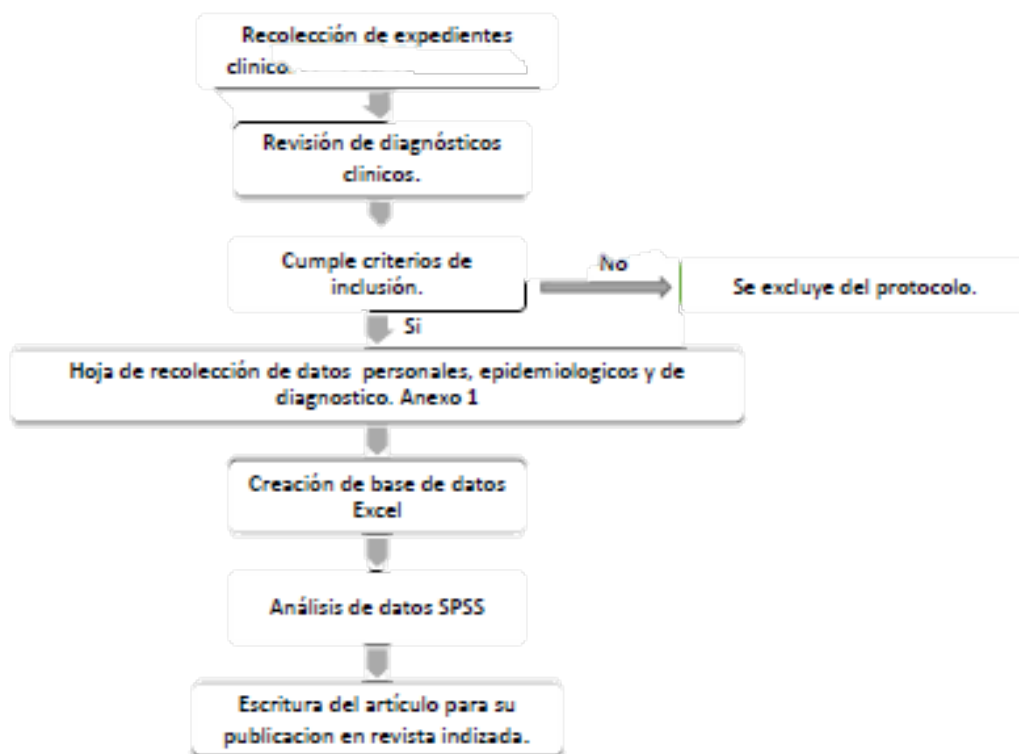
### c) Traslado de muestras.

Todas las muestras serán remitidas al laboratorio de nuestro Hospital donde se solicitará el procesamiento; excepto un tubo morado y un tubo verde que serán trasladadas a la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional, donde se procesarán para la cuantificación de LDG, PD-1, PDL-1 y PDL-2. El traslado se hará conforme a la normativa vigente (ver sección Aspectos Bioéticos y de Bioseguridad, subsección Traslado de la Muestra; y Anexo C: Condiciones de traslado de la Muestra).

Una alícuota de suero obtenida de un tubo amarillo se resguardará en congelación a  $-70^{\circ}\text{C}$  si esto fue permitido en el consentimiento informado para realizar Luminex y microarreglos.

### d) Seguimiento intrahospitalario

Los pacientes serán seguidos diariamente durante su estancia intrahospitalaria para registrar: variables clínicas, sitio de atención clínica (área crítica –v.g., urgencias o terapia intensiva– o área hospitalaria), requerimiento de ventilación mecánica invasiva, requerimiento de sustitución de la función renal, aparición de nuevas fallas orgánicas, decisión médica de alta, decisión de limitación del tratamiento o alta voluntaria.



#### 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.



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 intercuartilar. 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 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 atravesase 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 versión 23.0 (IBM Co) 2015. Se asegurará una confianza del 95%.

## **ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD**

### **APEGO IRRESTRICTO A CONSENSOS ÉTICOS INTERNACIONALES**

El presente protocolo se desarrollará dando cumplimiento estricto a la Ley General de Salud y su reglamento en Materia de Investigación, a las Guías de la Conferencia Internacional de Armonización sobre Buenas Prácticas y a la NOM-012- SSA3-2012. Asimismo, se respetarán invariablemente los principios plasmados en la Declaración de Helsinki y en el Código de Nuremberg. Se garantizará en todo momento el máximo bienestar para los pacientes por encima de cualquier objetivo de la investigación, se protegerá la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información de las personas que participen en nuestra investigación. Todos los pacientes recibirán irrestrictamente, acepten o no participar en el estudio, la atención clínica habitual por parte de los médicos especialistas adscritos al servicio de Urgencias. Cualquier imprevista desviación al protocolo aprobado durante el desarrollo del proyecto, será notificado a los Comités de Ética, Investigación y/o Bioseguridad según corresponda, de forma inmediata, si se considera relevante, o en los informes anuales si no representa ningún riesgo para ningún paciente ni para la integridad de la investigación. Es importante señalar que algunos objetivos secundarios están relacionados con la observación de eventos adversos o respuestas terapéuticas a distintas prácticas: después de los análisis interinos se informará cualquier resultado que pudiera mejorar la atención de los pacientes en Urgencias.

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Cuando un paciente ingrese al Hospital y cumpla los criterios de participación, se le invitará a participar en el estudio. Es posible que algún paciente que cumpla criterios de participación no esté neurológicamente íntegro y/o psicológicamente apto para otorgar su consentimiento. Se desarrollaron dos versiones para la carta de consentimiento que pueden encontrarse en el Anexo. La versión A se firmará cuando sea el paciente quien otorga el consentimiento. La versión B, cuando sea el familiar responsable o el representante legal quien lo otorgue. La carta de consentimiento bajo información se firmará solo después de una detallada explicación detallada acerca del estudio y procedimiento, y después de resolver todas las dudas que pudieran surgir. Las explicaciones se darán en un lenguaje apropiado y entendible para cada

caso, en el que se incluya exhaustivamente la información relevante, con énfasis en que en caso de no participar no habrá ninguna consecuencia negativa para el tratamiento habitual del paciente. El paciente podrá revocar su consentimiento en cualquier momento de la investigación. En caso de que el paciente no pueda otorgar su consentimiento y este sea otorgado por un familiar o representante legal, también siempre se salvaguardará el derecho del paciente o su representante legal de revocar el consentimiento en cualquier momento en el futuro.

Cualquier cambio en el texto del consentimiento informado se registrará como versión: las versiones que se someten con este protocolo son A.1 y B.1. Todo cambio será sometido al Comité de Ética para su consideración y aprobación antes de su implementación.

La presente investigación se considera de riesgo mayor al mínimo, ya que implica la toma de muestra de sangre por venopunción. Los riesgos asociados al procedimiento de punción venosa son mínimos: en algunos casos se puede presentar equimosis (un moretón en el sitio de punción: aproximadamente 1 de cada 10 punciones), mareo o hipotensión (que se le baje la presión: aproximadamente 1 de cada 40 punciones), síncope o desmayo (aproximadamente 1 de cada 100 punciones) o que se infecte el sitio de punción (muy raro, menos de 1 en cada 1000 punciones). En caso de presentar cualquiera de estas situaciones, o cualquier otra no prevista relacionada con el estudio, el paciente recibirá atención médica completa y gratuita en el propio servicio de Urgencias hasta su completa resolución. Ocasionalmente, alguna punción venosa no es exitosa al primer intento y el paciente o su familiar o representante legal tendrá completa libertad de decidir si acepta o no que se realicen otros intentos.

## CONFIDENCIALIDAD Y USO DE DATOS PERSONALES

Para mantener la confidencialidad, la base de datos se mantendrá anonimizada y las muestras serán identificadas solamente con el número identificador consecutivo. La única base de datos que correlacione la identidad del paciente o cualquier otro dato que pueda identificarlo será mantenida bajo resguardo responsabilidad del investigador principal. La información de la base de datos anonimizada podrá ser compartida. El consentimiento informado que se muestra en el Anexo A de este protocolo especifica el uso y manejo de datos personales, el anonimato de los datos manejados en la base de datos y el derecho de revocación.

## APEGO AL PROTOCOLO Y COMPROMISO DE REVISIÓN

Todos los investigadores, tanto principal como asociados, nos comprometemos a conducir el estudio conforme al protocolo aprobado por los Comités de Ética, Investigación y Bioseguridad del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". Si en algún momento se abre la posibilidad de hacer un estudio multicéntrico, se informará a los Comités del Hospital y se someterá el protocolo íntegro a los nuevos centros participantes. Cualquier cambio en el protocolo se someterá a los Comités y se procederá a implementarlos, excepto solo en caso de que la modificación sea necesaria de forma inmediata para prevenir o eliminar un riesgo inminente para uno o más pacientes. El investigador principal supervisará y garantizará el cumplimiento del Protocolo y que se realicen y completen adecuadamente los procesos necesarios para la obtención de la información y la adecuada y honesta consecución del consentimiento informado, así como la documentación correspondiente. Se garantizará la rastreabilidad de cualquier desviación del protocolo en caso de existir, ya que estará completamente registrada en la documentación de origen y en el formulario de recolección de datos (informe de caso).

## BIOSEGURIDAD

Las muestras biológicas (sangre) que serán transportadas para su procesamiento externo a la institución (en la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional) son muestras que potencialmente contienen agentes infecciosos que son considerados por la NOM-051-SCT2/2011 como Categoría "B" ya que no son sustancias que "se transporta en una forma que, al exponerse a ella, es capaz de causar una incapacidad permanente, poner en peligro la vida o constituir una enfermedad mortal para seres humanos o animales". Por lo tanto, La designación oficial de transporte del No. UN 3373 es "SUBSTANCIA BIOLÓGICA, CATEGORÍA "B" de acuerdo al numeral 5.2.2.1 de dicha norma. Las muestras serán transportadas en vehículo particular debidamente identificadas con el número identificador que corresponde al paciente. Los tubos se transportarán en posición horizontal a temperatura ambiente en un recipiente cerrado diseñado para evitar fugas y protegido. El embalaje será conforme a la estipulado por las NOM-003-SCT/2008 y la NOM-051-SCT2/2011:

Estará constituido por tres elementos:

Un recipiente primario, en este caso los tubos de recolección de muestra, herméticamente sellados, rodeados por una gasa absorbente;

un envase y/o embalaje secundario estanco, constituido por una caja de poliestireno expandido;

un envase exterior suficientemente resistente del que un lado al menos mide como mínimo 100 mm x 100 mm<sup>2</sup>; marcado con el símbolo de sustancias infecciosas: tres medias lunas sobre un círculo. Además, tendrá el distintivo “UN3373 SUSTANCIA BIOLÓGICA CATEGORÍA B”.

Para dar cumplimiento internacional al embalaje, se seguirá además de lo estipulado en las NOM-003 y NOM-051 previamente mencionada las instrucciones más exhaustivas de la Organización Mundial de la Salud. Las instrucciones se reproducen en el ANEXO C: Instrucción de embalaje/envasado.

#### MANEJO DE RESIDUALES DE LA MUESTRA

Al momento del consentimiento informado el paciente, su familiar o representante legal podrán decidir si otorgan su consentimiento para almacenar remanentes residuales de la muestra biológica para futuras investigaciones, en cuyo caso se almacenará el suero residual en congelación a -70°C. El paciente podrá decidir si se deberá solicitarle en el futuro en caso de usar la muestra para alguna investigación no relacionada a lo establecido en el consentimiento informado. En caso contrario, cualquier muestra residual se eliminarán por completo conforme a la NOM-087-ECOL-SSA1-2002.

## **RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS**

Obtención de grado académico de médico especialista

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 incluyeron un total de 8 pacientes que fueron admitidos en hospitalización de la sala de urgencias adultos, en el periodo comprendido entre el 25 de mayo de 2019 al 21 de julio de 2019 con el diagnóstico de sepsis. Las características demográficas de la población se resumen en la tabla 1.

<b>N = 8</b>	
<b>Sexo</b>	
<b>Hombres, n (%)</b>	7 (87.5)
<b>Mujeres, n (%)</b>	1 (12.5)
<b>Edad, mediana (RIQ)</b>	35 (22.5, 52.5)

En nuestra muestra de estudio la no existió distribución uniforme en lo correspondiente al sexo de los participantes, solamente se incluyo 1 persona del sexo femenino que representa el 12.5%, con 7 sujetos del sexo masculinos que corresponde con el 87.5% de la muestra.

En cuanto a la edad la media obtenia fue de 25 años, con un rango comprendido entre los 22.5 a los 52.5 años.

<b>Sitio de infección</b>	
<b>Abdominal, n (%)</b>	4 (50)
<b>Pulmonar, n (%)</b>	1 (12.5)
<b>SIRS sin foco infeccioso, n (%)</b>	3 (27.5)

En lo correspondiente al sitio de infección que se documento como responsable de la repuesta inflamatoria sistémica se encontró que el sitio con mayor frecuencia de infección fue el abdominal con 4 participantes, correspondiente al 50% de la muestra, seguido por el síndrome de repuesta inflamatoria sistémica sin sitio de infección documentada con 3 sujetos que corresponde al 27.5% de la muestra, por ultimo se documenta el sitio de infección pulmonar con solamente un sujeto que corresponde al 12.5%.

<b>MEDICIONES SOMATOMÉTRICAS</b>	
<b>Peso – kg, mediana (RIQ)</b>	85 (85, 88.75)
<b>Talla – m, mediana (RIQ)</b>	1.75 (1.675, 1.75)
<b>IMC – kg/m<sup>2</sup>, mediana (RIQ)</b>	27.75 (26.6, 30.6)
<b>Presión arterial sistólica – mmHg, media (DE)</b>	113.75 (14.08)
<b>Presión arterial diastólica – mmHg, media (DE)</b>	68.75 (3.54)
<b>Frecuencia cardiaca – min-1, media (DE)</b>	104.0 (17.9)
<b>Frecuencia respiratoria – min-1, media (DE)</b>	22.4 (3.0)
<b>Temperatura – °C, media (DE)</b>	36.95 (0.86)
<b>Saturación por pulsooximetría – %, media (DE)</b>	93.4 (3.6)

Las mediciones somatométricas se realizan en todos los pacientes que son hospitalizados en el servicio de urgencias, el peso promedio de en control en 85 kg, con rango intercuartilico de 85-88.75, la talla promedio fue de 1.75 con rango intercuartilico de 1.67-1.75, la mediana del indice de masa corporal se encontro en 27.7, con respecto a la tension arterial sistólica esta se encontro con mediana en 113.775, con una desviacion estandar el 14.08, la presion arterial diastólica se encontró con media de 68.75, con desviación estandar correspondiente a 3.54, en cuanto a la frecuencia cardiaca la media encontrada fue de 104 lpm, con desviación estandar 17.9, la frecuencia respiratoria media fue de 22.4, con desviación estandar 3.0, la temperatura corporal media encontrada es de 36.9°C con desviación estandar 0.86, la saturación de oxígeno por oximetria de pulso fue de 93.4% con desviacion estandar de 3.6.

<b>Medidas de celularidad</b>	
<b>Glucosa capilar – mg/dL, media (DE)</b>	115.6 (47.1)
<b>Leucocitos – células/uL, media (DE)</b>	13.3 (2.5)
<b>Neutrófilos – células/uL, media (DE)</b>	10.6 (2.5)
<b>Linfocitos – células/uL, media (DE)</b>	1.6 (0.9)
<b>Monocitos – células/uL, media (DE)</b>	1 (0.4)
<b>Eosinófilos – células/uL, media (DE)</b>	0.1 (0.3)
<b>Hemoglobina – g/dL, media (DE)</b>	15.8 (2.3)
<b>Hematócrito – %, media (DE)</b>	42.9 (8.5)
<b>VCM – fL, media (DE)</b>	91.9 (3.6)
<b>HCM – pg, media (DE)</b>	30.9 (0.8)
<b>CMHC – pg, media (DE)</b>	33.6 (0.9)
<b>Ancho de distribución eritrocitaria – %, media (DE)</b>	13.6 (0.9)



<b>Plaquetas – células/uL, media (DE)</b>	<b>287.3 (108.1)</b>
<b>Volumen plaquetario medio – fL, media (DE)</b>	<b>8.9 (1.2)</b>

A todos los pacientes a su ingreso al. Area de hospitalizacion se le realiza toma de estudios de laboratorio entre estos se incluye la biometria hemática, dentro de los hallazgos encontrados en la muestra de estudio son: glucosa capilar media 115.6 con desviacion estandar 47.1, la determinacion media de leucocitos fue encontrada en 13.3, con desviacion estandar de 2.5, los valores medios de neutrófilos son reportados en 10.6 con desviacion estandar 2.5, en cuanto al recuento de linfocitos la media fue de 1.6, con media de 0.9, el conteo de monocitos es encontrado en 1, con desviacion estandar en 0.4, el recuento de eosinófilos se reporto en 0.1, ocn desviacion estandar de 0.3, los valores de hemoglobina se reportaron con una media de 15.8, con deviacion estandar 2.3, los valores de hematocrito medidos se reportaron con una media de 42.9, con desviacion estandar de 8.5, el conteno de plaquetas fue reportado con valor medio de 287.3, con desviacion estandar de 108.1

<b>medidas de laboratorio</b>	
<b>Glucosa (mg/dL) , media (DE)</b>	123 (48.9)
<b>Urea (mg/dL) , media (DE)</b>	38.4 (11.2)
<b>Creatinina (mg/dL) , media (DE)</b>	1 (0.4)
<b>Ácido úrico (mg/dL) , media (DE)</b>	6.1 (1.3)
<b>Colesterol (mg/dL) , media (DE)</b>	152 (39.1)
<b>Triglicéridos (mg/dL) , media (DE)</b>	155.6 (71.8)
<b>Colesterol-HDL (mg/dL) , media (DE)</b>	32.4 (24.9)
<b>Colesterol-LDL (mg/dL) , media (DE)</b>	100 (39.6)
<b>Bilirrubina directa (mg/dL) , media (DE)</b>	2.1 (2.8)
<b>Bilirrubina indirecta (mg/dL) , media (DE)</b>	1.7 (1.5)
<b>Proteínas totales (g/dL) , media (DE)</b>	6.5 (0.5)
<b>Globulinas (g/dL) , media (DE)</b>	2.7 (0.3)
<b>Albúmina (g/dL) , media (DE)</b>	3.9 (0.7)

<b>ALT (U/L) , media (DE)</b>	151.6 (237)
<b>AST (U/L) , media (DE)</b>	102.9 (127.2)
<b>FA (U/L) , media (DE)</b>	144.5 (64)
<b>GGT (U/L) , media (DE)</b>	429.6 (369)
<b>DHL (U/L) , media (DE)</b>	241.8 (73.1)
<b>Amilasa (U/L) , media (DE)</b>	788.5 (714.7)
<b>Lipasa (U/L) , media (DE)</b>	1393.5 (1245.4)
<b>Sodio (mEq/L) , media (DE)</b>	135.5 (3.2)
<b>Potasio (mEq/L) , media (DE)</b>	4 (0.3)
<b>Cloro (mEq/L) , media (DE)</b>	101.9 (4.5)
<b>Calcio (mg/dL) , media (DE)</b>	9.1 (0.7)
<b>Fósforo (mg/dL) , media (DE)</b>	3.3 (0.7)
<b>Magnesio (mg/dL) , media (DE)</b>	2 (0.2)
<b>Tiempo de protrombina (s) , media (DE)</b>	12.3 (0.8)
<b>INR, media (DE)</b>	1 (0.1)
<b>Tiempo de tromboplastina activada (s) , media (DE)</b>	26.1 (2.8)
<b>Fibrinógeno, media (DE)</b>	331.1 (218.7)

Esta tabla evidencia los hallazgos encontrados en las mediciones de laboratorio que se realizaron en los pacientes ingresados en el servicio de urgencias con el diagnóstico de sepsis, se encontró la glucosa con una media de 123 mg/dl, con desviación estandar 48.9, la medición de urea fue con una media de 38.4 con desviación estandar de 11.2, en cuanto a los valores medidos de creatinina se encuentran una media de 1, con desviación estandar de 0.4, la media obtenida de ácido urico fue de 6.1, con desviación estandar en 1.3, la media de los valores de colesterol en sangre fue de 152 con una desviación estandar de 39.1, los valores medidos de triglicéridos se encontraron con una media en 155.6, con desviación estandar de 71.8, se midieron las bilirrubinas indirectas con una media en 1.7, con desviación estandar de 1.5, en cuanto a la bilirrubina directa la media se encuentra en 2.1, con desviación estandar de 2.8, los valores medios de albúmina se localizaron en 3.9, con desviación estandar 0.7, también se realizaron medidas de transaminasas encontrando lo siguiente, ALT se encuentra con una media en 151.6 con desviación estandar de 237, los valores de AST medios fueron de 102.9, con desviación estandar de 127.2, los valores de fosfatasa alcalina medios fueron de 144.5, con

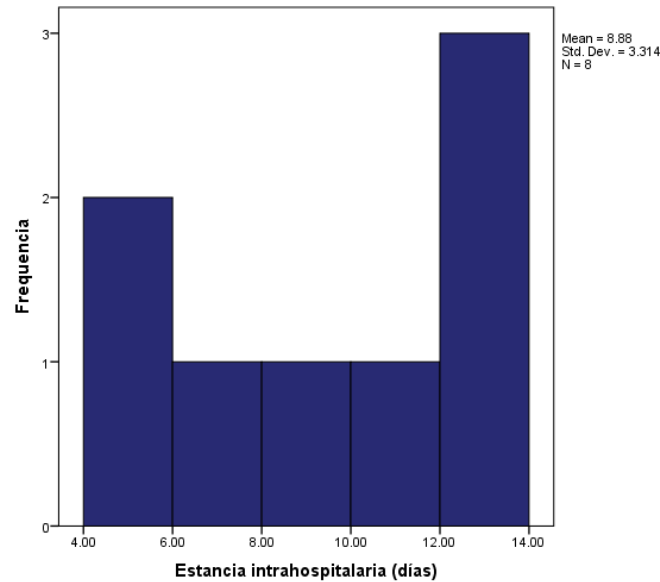
desviación estándar de 64, en cuanto a gamma glutamil transferasa la media encontrada fue de 429.6, con desviación estándar en 369, los niveles séricos de deshidrogenasa láctica se reportaron con una media de 241.8, con desviación estándar de 73.1, los niveles de amilasa se encontraron con valores medios de 788.5 con desviación estándar 714.7, en cuanto a los niveles de lipasa la media encontrada fue de 1393.5, con desviación estándar 1245.4.

Se realizó determinación de los niveles séricos de electrolitos séricos se encontró que la media del sodio fue de 135.5, con desviación estándar 3.2, los valores medidos de potasio se encontraron con una media de 4 con desviación estándar de 0.3, el cloro se encontró con una media de 101.9, con desviación estándar 4.5, los niveles de calcio se encontraron con media de 9.1, con desviación estándar de 0.7, el fósforo se situó con una media de 3.3, con desviación estándar de 0.7, la media del magnesio fue de 2, con desviación estándar de 0.2.

Se realizó medición de los tiempos de coagulación encontrando la media del tiempo de protrombina en 12.3, con desviación estándar de 0.8, el INR se encontró con una media de 1, con desviación estándar de 0.1, el tiempo de tromboplastina activada se encontró con una media de 26.1, con desviación estándar de 2.8, la media del fibrinógeno fue de 331.1, con desviación estándar 218.7.

En nuestra muestra ninguno de los pacientes presentó mortalidad intrahospitalaria. Por lo tanto, no podrá compararse el grupo de mortalidad contra el grupo de supervivientes. Se evaluará la estancia intrahospitalaria. La mediana de días de estancia intrahospitalaria fue de 9 días (RIQ 5.25, 12).

En la gráfica a continuación se muestra la distribución de los días de estancia intrahospitalaria.



En la figura se observa que una distribución bimodal, con un pico en menos de 6 días y otro pico en más de 12 días. Se decidió comparar entre aquellos pacientes que tuvieron una estancia menor a 9 días y aquellos con una estancia mayor de 9 (mediana).

En la siguiente tabla se presentan los resultados del analisis inmunológico tomando en cuenta la determinación de linfocitos que expresan PD-1, asi como los monocitos que expresaron PDL-1 en la muestra estudiada, comaprada con su estancia intrahospitalaria menor de 9 dias que se reporto como la media de estancia intrahospitalaria y mayor de 9 dias.

<b>Variable</b>	<b>Global</b>	<b>Menos de 9 días (n = 4)</b>	<b>Más de 9 días (n = 4)</b>	<b>P</b>
<b>Leucocitos – células/uL, media (DE)</b>	13.3 (2.5)	12.4 (2.7)	14.2 (2.1)	0.325
<b>Neutrófilos – células/uL, media (DE)</b>	10.6 (2.5)	9.8 (3.1)	11.4 (1.7)	0.413
<b>% de linfocitos PD-1</b>	52.7 (27.7)	48.9 (28.7)	56.4 (30.4)	0.732
<b>% de monocitos PD-L1</b>	28.1 (14.4)	25.8 (13.7)	30.5 (16.8)	0.679
<b>IMF PD-1 (linfocitos)</b>	4.7 (2.3)	4.7 (1.5)	4.8 (3.2)	0.966

<b>IMF-PD-L1 (monocitos)</b>	<b>8 (3.4)</b>	<b>8.4 (3.9)</b>	<b>7.7 (3.4)</b>	<b>0.812</b>
------------------------------	----------------	------------------	------------------	--------------

Se evidencia que los pacientes que presentan conteo de neutrofilos mayor se podria asociar a una estancia con mayor duración en dias, los pacientes que presentaron un conteo mas elevado de neutrofilos tambien son asociados con una mayor estancia hospitalaria, los pacientes que presentaon un porcentaje menor de expresion en linfocitos pd1 tuvieron una estancia hospitalaria mas corta, los pacientes que tuvieron un porcentaje de expresion de monocitos de PD-L1 no mostraron diferencia en la duracion de la estancia intrahospitalaria.

Se buscaron las correlaciones entre las variables inmunológicas. La matriz de correlaciones se muestra en la tabla a continuación:

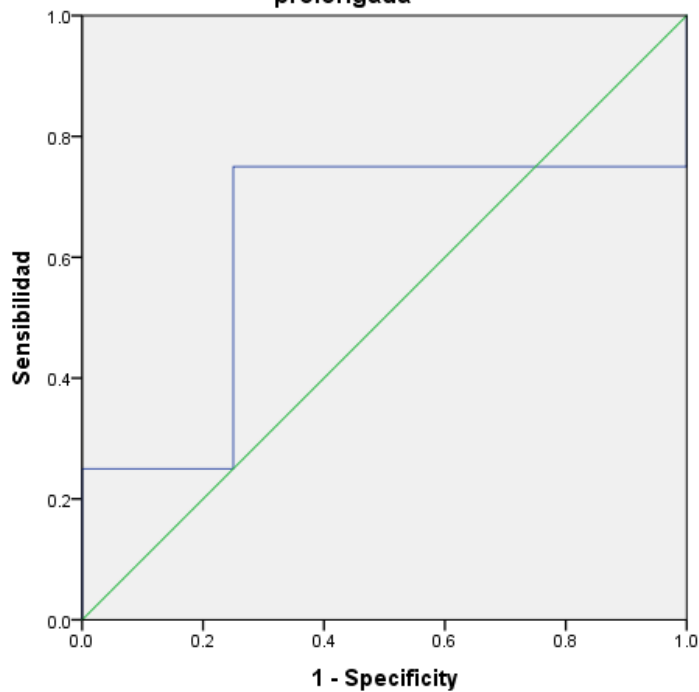
		Leucocitos (x10 <sup>3</sup> células/mcL)	Neutrófilos (x10 <sup>3</sup> células/mcL)	Linfocitos (x10 <sup>3</sup> células/mcL)	Monocitos (células/mcL)	%Linfocitos PD-1	%Monos PD-L1	IMF PD-1 Linfocitos	IMF PD-1 Monocitos
Neutrófilos (x10 <sup>3</sup> células/mcL)	Coefficiente de correlación	0.922							
	valor p	0.001							
Linfocitos (x10 <sup>3</sup> células/mcL)	Coefficiente de correlación	0.030	-0.253						
	valor p	0.943	0.545						
Monocitos (células/mcL)	Coefficiente de correlación	0.683	0.524	0.096					
	valor p	0.062	0.183	0.820					
%LinfosPD-1	Coefficiente de correlación	-0.323	-0.524	0.639	-0.286				
	valor p	0.435	0.183	0.088	0.493				
%MonosPD-1	Coefficiente de correlación	-0.180	-0.405	0.602	-0.190	0.976			
	valor p	0.670	0.320	0.114	0.651	<0.001			
IMF PD-1 Linfos	Coefficiente de correlación	-0.168	-0.310	0.458	0.095	0.452	0.357		
	valor p	0.691	0.456	0.254	0.823	0.260	0.385		
IMF PD-1 Monos	Coefficiente de correlación	-0.335	-0.571	0.711	-0.048	0.905	0.881	0.357	
	valor p	0.417	0.139	0.048	0.911	0.002	0.004	0.385	

		Leucocitos (x10 <sup>3</sup> células/mcL)	Neutrófilos (x10 <sup>3</sup> células/mcL)	Linfocitos (x10 <sup>3</sup> células/mcL)	Monocitos (células/mcL)	%LinfosPD-1	%MonosPD-1	IMF PD-1 Linfos	IMF PD-1 Monos
Neutrófilos (x10 <sup>3</sup> células/mcL)	Coeficiente de correlación	0.922							
	valor p	0.001							
Linfocitos (x10 <sup>3</sup> células/mcL)	Coeficiente de correlación	0.030	-0.253						
	valor p	0.943	0.545						
Monocitos (células/mcL)	Coeficiente de correlación	0.683	0.524	0.096					
	valor p	0.062	0.183	0.820					
Eosinófilos (células/mcL)	Coeficiente de correlación	0.315	0.089	0.674	-0.134				
	valor p	0.492	0.849	0.097	0.775				
%LinfosPD-1	Coeficiente de correlación	-0.323	-0.524	0.639	-0.286				
	valor p	0.435	0.183	0.088	0.493				
%MonosPD-1	Coeficiente de correlación	-0.180	-0.405	0.602	-0.190	0.976			
	valor p	0.670	0.320	0.114	0.651	<0.001			
IMF PD-1 Linfos	Coeficiente de correlación	-0.168	-0.310	0.458	0.095	0.452	0.357		
	valor p	0.691	0.456	0.254	0.823	0.260	0.385		
IMF PD-1 Monos	Coeficiente de correlación	-0.335	-0.571	0.711	-0.048	0.905	0.881	0.357	
	valor p	0.417	0.139	0.048	0.911	0.002	0.004	0.385	

Observando la matriz de correlación revela que existe una correlación fuerte entre la variable leucocitos y neutrófilos, es decir en la muestra obtenida, los pacientes que presentaron mayor conteo de leucocitos también presentaron mayor conteo de neutrófilos con un valor de  $p < 0.05$ . Resultó con una fuerte correlación la comparación entre las variables porcentaje de linfocitos que expresaron PD-1 y porcentaje de monocitos que expresaron PD-L1, con un valor de  $p$  estadísticamente significativo. Existió una correlación fuerte entre los pacientes que presentaron un porcentaje alto en el conteo de linfocitos que expresaron PD-1 junto con la medición cuantitativa de PD-L1 expresada en monocitos, con un valor de  $p = 0.002$ .

Área bajo la curva				
Variable	Área bajo la curva	valor p	IC 95%	
			Inferior	Superior
%LinfosPD-1	0.583	0.724	0.119	1.000
%MonosPD-1	0.583	0.724	0.119	1.000
IMF PD-1 Linfos	0.583	0.724	0.124	1.000
IMF PD-1 Monos	0.333	0.480	0.000	0.776
IMC	0.292	0.377	0.000	0.719
Leucocitos (x10 <sup>3</sup> células/mcl)	0.750	0.289	0.310	1.000
Neutrófilos (x10 <sup>3</sup> células/mcl)	0.833	0.157	0.493	1.000
Linfocitos (x10 <sup>3</sup> células/mcl)	0.458	0.860	0.000	0.930
Monocitos (células/mcl)	0.333	0.480	0.000	0.771
Eosinófilos (células/mcl)	0.750	0.289	0.367	1.000

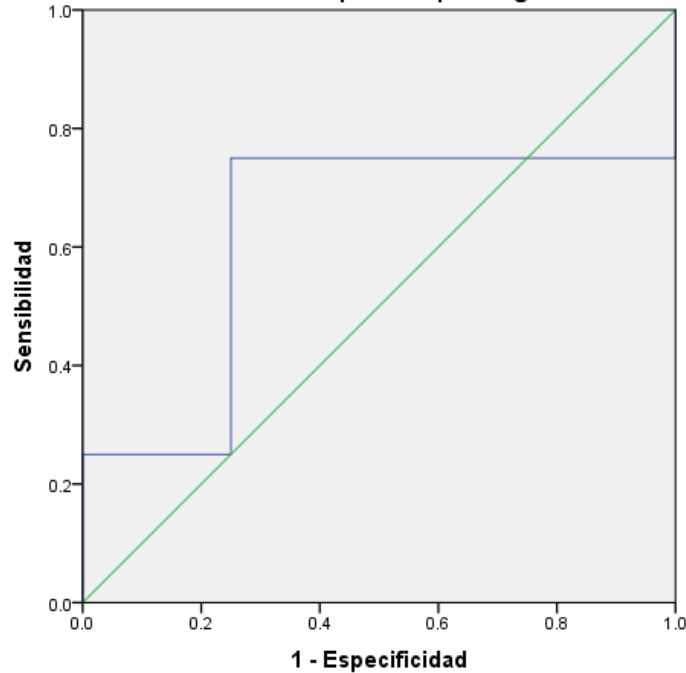
**Curva ROC de % de linfocitos PD-1 en predicción de estancia intrahospitalaria prolongada**



El área bajo la curva que se encuentra al hacer el análisis entre los niveles de PD-1 en comparación con los días de estancia intrahospitalaria, se correlacionan, es decir un paciente

que presenta niveles mas elevados de PD-1, puede cursar con una estancia intrahospitalaria mas prolongada.

Curva ROC del porcentaje de expresión de PD-L1 en monocitos como predictor de estancia intrahospitalaria prolongada



El área bajo la curva que se encuentra al hacer el analisis entre los niveles de PD-L1 en comparación con los días de estancia intrahospitalaria, se correlacionan, es decir un paciente que presenta niveles mas elevados de PD-L1, puede cursar con una estancia intrahospitalaria mas prolongada.

Se realizo una regresión logística multivariada utilizando como variable de desenlace la estancia intrahospitalaria mayor de 9 días, encontrándose los siguientes valores:

	Beta	Valor p
Edad	.018	.895
Neutrófilosx10 <sup>3</sup> célulasmcL	.912	.340
IL6	.064	.801
TNF	.387	.534
LinfosPD1	.168	.682
MonosPD1	.244	.621



## DISCUSIÓN

En nuestro estudio el outcome primario consistía en evaluar la mortalidad a 28 días, de los pacientes que presentaran sepsis asociado a los niveles séricos de PD-1 y PD-L1, sin embargo en nuestra cohorte de pacientes ninguno de ellos presentó defunción a 28 días, por lo que no fue posible realizar la asociación estadística, esto puede deberse a varios factores entre los principales factores que impidieron este resultado encontramos el hecho de que se agregaron al estudio pacientes que presentaban datos de respuesta inflamatoria sistémica, es decir considerado la definición de sepsis II, por lo que se considerará, en el futuro realizar la investigación con la definición de sepsis III.

En la cohorte de Shao y colaboradores (16), se encontró que la expresión de la molécula de inhibición de la activación inmunológica PD-L1 incrementa su expresión en monocitos a los 3-4 días después de la instauración de la sepsis, y que el nivel de su expresión es un predictor independiente de mortalidad a 28 días. Nosotros no pudimos realizar la comparación con la mortalidad porque en nuestra muestra de pacientes, ninguno de ellos presentó mortalidad a 28 días, se debe considerar que se requiere de estudios con mayor número de pacientes, así como mediciones seriadas de los niveles séricos de PD-1 y PD-L1.

En la cohorte de Tai y colaboradores (10) también se encontró que la expresión de PD-L1 en monocitos era predictor de mortalidad a 28 días. En nuestro caso la mortalidad decidió cambiarse por días de estancia intrahospitalaria.

En los estudios que existen, algunos resultados han sido contradictorios probablemente porque consideran a la sepsis como una sola entidad homogénea.

En nuestro estudio existieron varias limitantes que no permitieron la inclusión de más pacientes para realizar el análisis estadístico, en primer lugar la citometría de flujo para la detección de niveles séricos de PD-1 y PD-L1 no se realizó en la unidad médica donde se desarrolló el estudio, se debe considerar agregar a la selección de pacientes qsofa, entre otros parámetros clínicos y de laboratorio para la inclusión de los mismos, sin duda hace falta continuar investigando esta vía de amplificación de la respuesta inmune ya que abre nuevos panoramas para interferir directamente en la mortalidad y supervivencia de los pacientes con sepsis.

## CONCLUSIÓN

Hace falta seguir estudiando a profundidades, los efectos que producen en el organismo y en la respuesta inmune las altas concentraciones séricas de PD-1 y PD-L1 durante la respuesta disregulada del huésped ante la infección, queda camino abierto para darle seguimiento a esta investigación con una cohorte más grande, con mediciones seriadas, donde sea posible evaluar mortalidad para posteriormente investigar los posibles efectos beneficios que pueda tener el hecho de bloquear o inhibir a PD-1 o PD-L1, Shindo y colaboradores (40) por otro lado encontraron que al bloquear la vía PD-1/PD-L1 duplica la tasa de supervivencia en otro modelo murino de sepsis. Hay diferencias sustanciales en ambos modelos (en el segundo por ejemplo, se utiliza además de la punción cecal, inoculación de *Candida albicans*), lo que además de explicar las diferencias sugiere que también en el humano no toda sepsis es igual. Patera y colaboradores (42) encontraron que en sujetos con sepsis disminuye progresivamente la capacidad de los neutrófilos y monocitos, tanto de fagocitar como de producir citocinas, se incrementa la frecuencia de granulocitos de baja densidad (LDG – low density granulocytes) PD-L1+, y demostraron que estos LDG antiinflamatorios tienen menor función. Al añadir in vitro anticuerpos anti-PD-1 o PD-L1 la función inmune se restituyó. Wilson y colaboradores (15) encontraron mayores concentraciones de PD-1 y PD-L1 soluble en pacientes sépticos; y en este grupo de pacientes, encontraron mayor expresión de PD-1 en linfocitos T y B de memoria. Se comprobó que los niveles elevados de PD-1 y PD-L1 en pacientes que cursan con sepsis se asocian a una estancia más prolongada intrahospitalaria, en nuestro estudio no se asocio a mortalidad.

## BIBLIOGRAFIA

1. Noelle A. Hutchins, Jacqueline Unsigned, Richard S. Hotchkiss and Alfred Ayala. The New Normal: Immunomodulatory Agent Against Sepsis Immune Suppression. *Trends in Molecular Medicine* 2014(20);4:224-233.
2. Monneret et al. Sepsis in PD-1 light. *Critical Care* (2016) 20: 186.
3. Vassiliki A. Boussiotis. Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway. *N Engl J Med* 2016; 375: 1767-68.
4. Lidia Lysenko et al. Immune disorders in sepsis and their treatment as a significant problem of modern intensive care. *Postepy His Med Post* (online), 2017; 71: 703-712.
5. María Inés Vargas Rojas, Luis Jimenez Álvarez, Gustavo Ramirez, et al. PD-1 y Sus Ligandos Como Reguladores de la Respuesta Inmune. *Rev Inst Nal Ena Respecto Mex.* (2008) 21;4: 272-279.
6. Richard S. Hotchkiss, Steven Opal. Immunotherapy for Sepsis-A New Approach Against an Ancient Foe. *N Engl J Med* 2018 363;1.
7. Naeem K. Patil, Yin Guo, Liming Luan and Edward R. Sherwood. Targeting Immune Cell Checkpoints During Sepsis. *Int. J Mol. Sci.* 2017, 18, 2413.
8. Keturah E. Brown, Gordon J. Freeman, E John Wherry and Arlene H. Sharpe. Role of PD-1 in Regulating Acute Infections. *Current Opinion in Immunology* 2010, 22:397-401.
9. Fabienne Venet and Guillaume Monneret. Advances in the Understanding and Treatment of Sepsis-Induced Immunosuppression. *Nature Reviews Nephrology* 2017: 1-17.
10. Huiyu Tai et al. Monocyte Programmed Death Ligand-1, A Predictor for 28-Day Mortality in Septic Patients. *Am J Med Sci* 2018;355(4):362-367.
11. Qiang Zhang, Zhijiang Qi, Bo-Liu and Chun-Sheng Li. Programmed Cell Death-1/Programmed Death-Ligand 1 Blockade Improves Survival of Animals with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hindi BioMed Research International* (2018):1-9.
12. Association for Academic Surgery and Society Of University Surgeons. Blocking programmed Death-1 inhibits lymphocyte apoptosis and improves survival in intraabdominal sepsis

13. Chang et al. Targeting the programmed cell death 1: programmed cell death ligand 1 pathway reverses T cell exhaustion in patients with sepsis. *Critical Care* 2014, 18:R3
14. Richard S. Hotchkiss et al. Immune Checkpoint Inhibitors in Sepsis: A phase 1B Trial of Anti-PD-L1 (BMS-936559). *Critical Care Medicine* 2017 1(46): 1.
15. Julie K. Winson, Yuan Zhao, Mervyn Singer, Jo Spencer and Manu Shankar-Hari. Lymphocyte Subset Expression and Serum Concentrations of PD-1/PD-L1 in Sepsis-Pilot Study. *Critical Care* (2018) 22:95.
16. Yuichiro Shindo et al. Antiprogramed Cell Death Ligand-1 Peptide Improves Survival in Sepsis. *Journal of Surgical Research* 2016:1-7.
17. Yan Zhang et al. PD-L1 Blockade Improves Survival in Experimental Sepsis by Inhibiting Lymphocyte Apoptosis and Reversing Monocyte Dysfunction
18. 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.
19. 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
20. 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.
  21. 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.
  22. 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.
  23. 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.
  24. 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.
  25. Ismail Cinel MD, PhD, Steven M. Opal MD. Molecular biology of inflammation and sepsis: A primer. Crit Care Med 2009. Vol. 37, 2009.
  26. Chandra Bhan, Pankaj Dipankar, Papiya Chakraborty, Pranita P. Sarangi. Role of cellular events in the pathophysiology of sepsis. Infamm Res. Cross Mark. July 2016.
  27. James A. Russell MD, Barret Rush MD, John Boyd MD. Pathophysiology of septic Shock. Crit Care Clin 34 (2018) 43-61.
  28. John C. Marshall MD. Sepsis Definitions, A work in progress. Crit Care Clin 34 (2018) 1-14.

29. 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.
30. Douglas P. Wagener & Elizabeth A. Draper. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) and Medicare reimbursement. *Health Care Financing Review* 1984.
31. Diana Donahoe, BHSc, MD, Ellen McDonald, RN, Michelle E. Kho, BHScs, 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
32. 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]
33. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical Care Medicine*. 1985; 13 (10): 818-829.
34. Jones AE, Trzeciak S, Kline JA. The sequential organ failure assessment score for predicting outcome in patients with sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. *Critical Care Medicine*. 2009 may; 37 (5): 1649-1654.
35. Mata-Vicente JF. Escalas pronósticas en la unidad de terapia intensiva. *Revista Asociacion Mexicana medicina Critica y Terapia intensiva*. 2012; 26 (4): 234-241.
36. Vicent L. The SOFA (sepsis related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction / failure. *Intensive care med*. 1996; 22: 707-710.
37. Le Gall Jr, Lemeshow S, Saulnier F. A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European / North American Multicenter Study. *JAMA* 1993; 270 (24): 2957-2963.
38. Le Gall Jr, Neumann A, Hemery F, et al. Mortality prediction using SAPS II: an update for French intensive care units. *Critical Care*. 2005;9 (6): R645-652.
39. Mata-Vicente JF. Escalas pronósticas en la unidad de terapia intensiva. *Revista Asociacion Mexicana medicina Critica y Terapia intensiva*. 2012; 26 (4): 234-241.

40. Shao R, Fang Y, Yu H, Zhao L, Jiang Z, Li CS. Monocyte programmed death ligand-1 expression after 3-4 days of sepsis is associated with risk stratification and mortality in septic patients: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2016;20(1):124.
41. von Knethen A, Schafer A, Kuchler L, Knape T, Christen U, Hintermann E, et al. Tolerizing CTL by Sustained Hepatic PD-L1 Expression Provides a New Therapy Approach in Mouse Sepsis. *Theranostics*. 2019;9(7):2003-16.
42. Patera AC, Drewry AM, Chang K, Beiter ER, Osborne D, Hotchkiss RS. Frontline Science: Defects in immune function in patients with sepsis are associated with PD-1 or PD-L1 expression and can be restored by antibodies targeting PD-1 or PD-L1. *J Leukoc Biol*. 2016;100(6):1239-54