



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
“DR. EDUARDO LICEAGA”
TESIS**

**PREDICCIÓN DE MORTALIDAD EN RESPUESTA DE LA FUNCIÓN INMUNOLÓGICA EN SEPSIS.
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN:**

MEDICINA DE URGENCIAS.

PRESENTA:

DR. RUBÉN ALEJANDRO ANDRADE CHÁVEZ.

DIRECTOR DE TESIS: Dr. José Israel León Pedroza

Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga

COMITÉ TUTORIAL: Dra. Graciela Merinos Sánchez, Dr. Diego Armando Santillán Santos.

Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga

CIUDAD DE MÉXICO. JULIO 2019.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 O.D”.

DRA. GRACIELA MERINOS SÁNCHEZ

TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA DE URGENCIAS DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA O.D”.

DR. JOSÉ ISRAEL LEÓN PEDROZA

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

DR. JOSÉ ISRAEL LEÓN PEDROZA.

COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN ADSCRITO AL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA O.D

Este trabajo fue desarrollado en el servicio de urgencias del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, bajo el asesoramiento del Dr. Diego Armando Santillán Santos y el apoyo administrativo de la Dra. Graciela Merinos Sánchez titular del curso de Medicina de Urgencias del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

AGRADECIMIENTOS.

Dedico este trabajo de tesis a mis padres Rubén Andrade y Elizabeth Chávez así como mis hermanos Efraín y Ángel quienes fueron un pilar fundamental durante mi desarrollo tanto profesional como de postgrado, GRACIAS por su apoyo, en las alegrías, en las lágrimas y en el fuerte esfuerzo que desarrolle durante estos 3 años así mismo les agradezco por confiar en mí.

A mi novia Priscila quien aguanto duras noches de desvelos a mi lado, días interminables de estudio y me dio aliento para continuar adelante y lograr lo que parecía un sueño además de creer en mi hasta el último día de desarrollo de este trabajo.

A mis profesores Dra. Graciela Merinos y Diego Santillán quienes vieron en mí un médico capaz de llegar a término una especialidad tan bella y basta como lo es la medicina de urgencias así como darme aliento y guía para culminar este trabajo.

A mi asesor de tesis el Dr. Israel León Pedroza quien me apoyo con sus conocimientos para llevar acabo el final de este trabajo y día a día me ayudo a seguir adelante, además de su paciencia para la enseñanza.

Finalmente a todos mis familiares que no se encuentran ya conmigo y mis pacientes quienes me permitieron ayudarles y quienes me permitieron llegar a este momento.

ÍNDICE.

ANTECEDENTES.....	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
JUSTIFICACIÓN.....	12
HIPÓTESIS.....	12
OBJETIVOS.....	13
METODOLOGÍA.....	13
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	15
ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.....	16
CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	16
CONFIDENCIALIDAD Y USO DE DATOS PERSONALES.....	17
BIOSEGURIDAD.....	17
RESULTADOS.....	18
DISCUSIÓN.....	24
CONCLUSIONES.....	26
Referencias.....	28

PREDICCIÓN DE MORTALIDAD EN RESPUESTA DE LA FUNCIÓN INMUNOLÓGICA EN SEPSIS.

ANTECEDENTES: SEPSIS como tal deriva de la palabra griega descomposición o deteriorarse siendo mencionada por primera vez en poemas de Homero hace tan solo 2700 años, así mismo Hipócrates en el año 400 antes de cristo lo menciona en "Corpus Hippocraticum" comentando un mecanismo disregulada de los humores en el organismo (12), y así a lo largo de la historia fuimos evolucionando hasta llegar al día de hoy encontrando en el tercer consenso SEPSIS – 3 que se podrá definir como una respuesta disregulada del organismo ante un proceso infeccioso que condiciona daño orgánico, viendo que no es una entidad nosológica si no un conjunto de signos y síntomas que conllevan a la falla de los mecanismos reguladores del paciente. Hasta el momento conocemos que la respuesta inflamatorio inicial en el paciente con sepsis es responsable del aumento en la mortalidad en los primeros días de progresión de la enfermedad así como el proceso antiinflamatorio será responsable de la mortalidad en el segundo pico de mortalidad generando falla orgánica así como parálisis inmune. Al momento se ha identificado mediante estudios de genómica que existe una respuesta simultánea de la respuesta inflamatorio y antiinflamatoria concomitante que derivara en disfunción de respuesta inmune innata y adaptativa derivando en falla orgánica múltiple y la muerte.

OBJETIVO: Evaluar la asociación de la respuesta inmunológica en el paciente con diagnóstico de sepsis y su relación con la mortalidad mediata, intermedia y tardía en la unidad de urgencias del hospital general de México.

DISEÑO DEL ESTUDIO: Longitudinal prospectivo, prolectivo observacional y analítico.

METODOLOGÍA: Población y tamaño de muestra. Mediante Anova de una vía Se seleccionaron pacientes con diagnóstico de sepsis ingresado a la unidad de urgencias del Hospital General de México en el periodo de 25 mayo y el 21 de julio del 2019 que cumplan con criterios de inclusión y Se realiza análisis estadístico mediante software SPSS versión 23 (IBM Company) 2015.

RESULTADOS: Ninguno de los pacientes presento mortalidad intrahospitalaria. Por lo tanto, no podrá comparare el grupo de mortalidad contra el grupo de supervivientes, se evaluara estancia intrahospitalaria. La mediana de días de estancia intrahospitalaria fue de 9 días (RIQ 5.25, 12), se realiza comparación en los días de estancia intrahospitalaria, No encontramos una relevancia estadísticamente significativa para la estancia intrahospitalaria y la respuesta inmunológica de nuestros pacientes, posterior a ello se realizó una matriz de correlaciones entre las variables inmunológicas de los pacientes encontrando relación estadísticamente significativa entre la relación de leucocitos y neutrófilos encontrando Coeficiente de correlación de: .922 y p: 0.001, sin encontrar significancia estadística entre la producción de interleucina 6 o factor de necrosis tumoral y leucocitos o neutrófilos.

CONCLUSIÓN: Es posible que la relación de leucocitos encontrados en un paciente al momento de su ingreso sean correlacionados con los días de estancia intrahospitalaria y con el tipo de respuesta inmunológica inicial que desarrolle el paciente y dependerá posiblemente dependa de ello el desenlace de los pacientes, por limitaciones de la muestra no logramos predecir con base en la respuesta inmunológica de los pacientes el pronóstico así mismo no fue posible identificar el tipo de respuesta inmunológica que desarrollan los pacientes en el momento de su ingreso hospitalario, sin embargo como ya se mencionó se puede sospechar que a mayor sea el número de leucocitos al momento del ingreso mayor será el tiempo de estancia en el servicio.

ANTECEDENTES.

Todos en el mundo de la medicina en general hablamos de sepsis sin embargo no sabemos los orígenes remontaremos un poco de historia para saber que esta constelación de signos y síntomas existe desde los tiempos remotos y las variantes a través de la historia que nos llevan a buscar lo que hoy en día estamos intentando demostrar: en su artículo “*Sepsis and septic Shock: A history*” Duane J Funk y sus colaboradores mencionan que: la palabra SEPSIS como tal deriva de la palabra griega descomposición o deteriorarse siendo mencionada por primera vez en poemas de Homero hace tan solo 2700 años, así mismo Hipócrates en el año 400 antes de cristo lo menciona en “*Corpus Hippocraticum*” comentando un mecanismo disregulada de los humores en el organismo (12), y así a lo largo de la historia fuimos evolucionando hasta llegar al día de hoy encontrando en el tercer consenso SEPSIS – 3 que se podrá definir como una respuesta disregulada del organismo ante un proceso infeccioso que condiciona daño orgánico, viendo que no es una entidad nosológica si no un conjunto de signos y síntomas que conllevan a la falla de los mecanismos reguladores del paciente.(2)

La sepsis es un problema a nivel internacional que representa un alto índice de los ingresos a las unidades de urgencias y unidades de cuidados intensivos a su paso deja una mortalidad elevada y secuelas de discapacidad en países desarrollados y en vías de desarrollo, tan solo en EUA tiene un costo anual de 17 billones de dólares, por lo cual requiere especial atención (1), la incidencia anual de la sepsis y choque séptico tan solo en EUA es arriba de 300 casos por 100,000 habitantes (11).

En México la epidemiología es poco conocida sin embargo, Raúl Carrillo Esper y sus colaboradores realizaron un estudio aplicando encuestas a 134 unidades de cuidados intensivos en 24 estados de la república mexicana encontrando que de 40 957 ingresos 11 183 fueron asociados a pacientes sépticos siendo esto el 27.3%, así mismo encontramos que las etiologías más frecuentes fueron: abdominal: 47%, pulmonar: 33%, Tejidos blandos el 8%, renal el 7% y misceláneos fueron el 5%, así mismo en su estudio: *Estudio epidemiológico de la sepsis en las unidades de terapia intensiva mexicana*, demostró que la atención de este padecimiento es elevado tanto en instituciones públicas que alcanzo 600 mil pesos mexicanos por paciente y 1.870,000 pesos mexicanos en unidades privadas lo que representaría un gasto anual de 835 millones de dólares (14).

A lo largo del tiempo incluso se han desarrollado campañas para mejorar la supervivencia de esta entidad, e incluso ha cambiado la definición del mismo con la finalidad de mejorar su detección y obtener una detección oportuna de este padecimiento (7), en el último consenso se definió sepsis como una respuesta disregulada del organismo ante un proceso infeccioso que condiciona falla orgánica e incluso la muerte (2), en un inicio se pensaba en la sepsis bajo el concepto de una respuesta exagerada del huésped ante un proceso infeccioso lo cual generaba respuesta inflamatoria sistémica(21), sin embargo se notó posteriormente que no toda respuesta inflamatoria sistémica es sepsis y que no toda la sepsis conlleva a una respuesta inflamatoria sistémica ya que existen mecanismos inflamatorios, antiinflamatorios que jugaran un papel importante en el desarrollo de la sepsis así como su mortalidad ya sea inmediato, mediato o tardío .

Hasta el momento no existe un tratamiento efectivo único aprobado por la FDA. para el tratamiento de la sepsis ya que no se trata de una entidad patológica sino más bien un conjunto de reacciones a nivel sistémico que generan procesos inflamatorios y antiinflamatorios en conjunto de ahí la importancia del reconocimiento oportuno ante la alta mortalidad y complicaciones orgánicas que esto nos conlleva.

A lo largo de la historia se ha intentado mejorar la supervivencia a 30 días mediante bloqueadores de Interleucinas y factor de necrosis tumoral alfa con la finalidad de mejorar el proceso inflamatorio que se da en el contexto de un paciente con sepsis encontrando poco éxito en la reducción de la mortalidad, los tratamientos enfocados al soporte vital de estos pacientes y el logro de la supervivencia a 30 días ha dejado como secuelas periodos prolongados de disfunción inmunológica, supresión inmune y estados de catabolismo metabólico, sin embargo lo que se ha logrado es una identificación oportuna de esta entidad mediante la aplicación de escalas como SOFA *Sequential Organ Failure Assessment* score (16), así como el quick SOFA (qSOFA) las cuales si bien no son escalas que nos permitan realizar el diagnóstico de sepsis nos permiten conocer o predecir la mala evolución de un paciente al momento de su admisión (5).

Posterior al desarrollo de sepsis los estados pro inflamatorios así como la resolución de la misma repercuten en una parálisis inmunológica persistente que conllevaran al paciente a recurrencia de infecciones nosocomiales y aumento en la mortalidad.

Durante el proceso de la sepsis existen tres picos en la mortalidad de la misma siendo el primero durante los primeros días secundarios a falla cardiaca y pulmonar a seguir de un pico entre los 60 y 90 días y finalmente durante los subsecuentes 3 años, los trastornos crónico degenerativos, los fármacos empleados y la sepsis en si dejaran un estado de desregulación inmunológica que concluirá invariablemente en la muerte (1).

Hasta el momento conocemos que la respuesta inflamatorio inicial en el paciente con sepsis es responsable del aumento en la mortalidad en los primeros días de progresión de la enfermedad así como el proceso antiinflamatorio será responsable de la mortalidad en el segundo pico de mortalidad generando falla orgánica así como parálisis inmune. Al momento se ha identificado mediante estudios de genómica que existe una respuesta simultánea de la respuesta inflamatorio y antiinflamatoria concomitante que derivara en disfunción de respuesta inmune innata y adaptativa derivando en falla orgánica múltiple y la muerte.

Como se ha definido en el tercer consenso de sepsis es una respuesta disregulada del organismo ante un proceso infeccioso que generara daño orgánico lo que nos traduce en que en un inicio si el proceso infeccioso no es capaz de ser controlado nos generara una respuesta anómala celular que se traducirá en aumento de producción de factores inflamatorios o antiinflamatorios que conducirán a una inmunosupresión posteriormente, sin embargo en el principio del cuadro de sepsis se aumentara la reclutacion de células encargadas de la defensa como son los neutrófilos, macrófagos los cuales activaran citosinas pro inflamatorias , especies reactivas de oxígeno mediante la vía Toll Like receptor así como la vía de NF kB estas vías en una respuesta normal ayudan a la eliminación de los agentes patógenos sin embargo la desregulación de esta vía conlleva a un daño colateral endotelial y aumento de la

permeabilidad de este. Dentro de estos mediadores inflamatorios (TNF a así como interleucinas pro inflamatorias serán cruciales en el desarrollo del choque séptico

En un inicio del reconocimiento de los patrones moleculares asociados a patógenos por medio de los receptores de reconocimiento de patrones se genera liberación de interleucina 1, factor de necrosis tumoral alfa e interleucina 17 generando una tormenta de citosinas lo cual ocurrirá en un periodo corto de días generando los daños ya descritos anteriormente. Este reconocimiento de patrones jugara un papel muy importante en el desarrollo de la sepsis así como en los resultados posteriores (10)

Una sobre estimulación del complemento y una sobre estimulación de la respuesta innata generan una respuesta exagerada que debería ser normal ante un proceso infeccioso exacerbando y derivando en un proceso de falla multiorganica y la muerte.

Posterior a esta respuesta inmunológica pro inflamatoria se generara IL – 10 la cual genera un proceso de oposición y disminución de IL - 6 así como interferón gamma así como factor de necrosis tumoral alfa e IL – 1 (1, 3)

Una vez que se realiza el reconocimiento de patrones mediante TLR, NOD LRR, RIG – I, RLHs los cuales iniciaran la respuesta inmunológica in nata dando paso a varios caminos siendo uno de ellos la vía inflamatoria donde mediado por TLR se iniciara un aumento de interleucinas pro inflamatorias mediante la formación de inflamomas que resultara en la activación de la vía de las caspasas (caspasa 1) misma que es responsable de una respuesta inmunológica adecuada en el paciente con sepsis. Estos compuestos denominados inflamomas se han encontrado disminuidos en pacientes con choque séptico durante las fases iniciales y con un aumento de producción de interleucinas, así mismo en la proteína MyD88 y el receptor IL – 1 activan en conjunto NF - KB (3)(17), esto pareciera indicar que en pacientes con datos de respuesta inmunológica pro inflamatoria inicial fuera favorable sin embargo los pacientes quienes permanecen durante tanto tiempo en esta condición desencadenara parálisis inmunológica a largo plazo que desencadenara malos resultados a largo plazo así como infecciones intrahospitalarias y aumento en la mortalidad. (1,6).

La respuesta inmunológica inicial en los pacientes se espera una respuesta inflamatoria desencadenada por la respuesta inmunológica innata mediado por los receptores previamente mencionados y con ello la producción de interleucinas inflamatorias, sin embargo al momento no se han encontrado evidencia de estudios que demuestren predigan la temporalidad de la mortalidad en los pacientes con choque séptico.

Se ha determinado la mortalidad a 30 días en los pacientes con diagnóstico de sepsis con variables clínicas y bioquímicas dentro de los que incluyen lactato, edad, temperatura siendo estos los más significativos lo que nos evidencia nuevamente que el paciente con una respuesta inflamatoria en un inicio podría hacernos pensar en mayor aumento de la mortalidad sin embargo no cuenta con datos de temporalidad únicamente con una supervivencia o no a 30 días posterior al inicio del estudio (4).

Ya hemos conocido la respuesta inflamatoria inicial del paciente con sepsis sin embargo una vez que culminan los mecanismos inflamatorios encontraremos una respuesta antiinflamatoria “exagerada” que nos llevara a una inmunosupresión mediada por interleucinas IL – 10, anergia en células T, que nos desencadenara una parálisis inmunológica que a su vez hará mas predisponente a los pacientes a infecciones intrahospitalarias y con ello será presa de un segundo pico de mortalidad durante los 30 días (9).

En la búsqueda de encontrar predecir la mortalidad Brendon P Scicluna y colaboradores presentaron el estudio: *Classification of patients with sepsis according to blood genomic endotype: a prospective cohort study* donde se encontraron 4 endotipos de sepsis denominados MARS 1 – 4 los cuales expresaban una mortalidad al respecto a 28 días: siendo el MARS – 1 el peor de todos con peores resultados; 39% de ellos morían, 22% MARS – 2, MARS – 3 23% y 33% el MARS – 4, este estudio ayuda a proponer una manera de clasificación molecular del paciente con sepsis en 4 diferentes fenotipos lo cual podría ayudar a seleccionar el tratamiento individualizado de cada paciente (15)

Incluso en un último estudio de Christopher W. Seymour y colaboradores llamado: *“Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for sepsis”* Nos mencionan la actual posibilidad de encontrar fenotipos de expresión de los pacientes sépticos apoyados en el hecho de conocer fisiopatológicamente que no solo es una sobre expresión de respuesta inflamatoria si no que a su vez es una respuesta disregulada como ya hemos mencionado y nos dan a conocer 4 fenotipos de expresión: Alpha, Beta, Gamma y Delta siendo respectivamente Alpha: pacientes quienes tienen menores anomalías laboratoriales, y menos falla orgánica, Beta: pacientes mayores con enfermedades crónicas y se presentan con mayor frecuencia fallo renal, Gamma: Mayor respuesta inflamatoria, menor nivel de albumina, mayor temperatura, y aquellos en quienes se definieron como Delta: se mostraban con niveles de lactato más elevado, elevación de transaminasas y asociados a hipotensión, esta gama de resultados y de identificación fenotípica de expresión de los pacientes con sepsis podrían asociarse a un porcentaje de mortalidad además de la expresión de diferentes expresiones de Biomarcadores: tanto Gamma como Delta se encontraron mayores datos de respuesta inflamatoria y trastornos en la coagulación en respecto a Alpha y Beta (13).

Como ya lo comentamos existen escalas pronosticas para valorar mortalidad en sepsis como lo son APACHE II, SOFA, sin embargo ninguna de ellas toma en cuenta el estado de disfunción inmunológica que presentan los pacientes con sepsis, Wen – Feng Fang y sus colaboradores en su publicación: *Development and validation of immune dysfunction score to predict 28 days mortality of sepsis patients* desarrollaron un sistema de predicción que pueda determinar los pacientes con disfunción inmunológica y los resultados que esto presenta eligiendo pacientes que cumplieran con el diagnostico de sepsis y choque séptico desde agosto 2013 hasta junio 2016, tomando en cuenta: factor estimulante de crecimiento de colonia de granulocitos, IL, 10, IL 6, Factor de necrosis tumoral alfa y expresión de HLA –DR de monocitos, la sobre expresión inicial de IL 10 favorecía pobre pronostico por una actividad antiinflamatoria inicial (18), predisponiendo así a un segundo proceso infeccioso durante el ingreso del paciente (19), tanto el factor de necrosis tumoral alfa y la IL – 6 se encontraron aumentados en aquellos pacientes en quienes dieron

positivos los cultivos iniciales conllevando a una alta mortalidad a 28 días, la expresión de interleucina 6 se ve aumentada en pacientes con pobre pronóstico y se relaciona a un aumento de la respuesta inflamatoria inicial(18)(22).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los ingresos a unidades de cuidados intensivos así como unidades de urgencias con diagnóstico de pacientes con sepsis o choque séptico sigue siendo alta, presentando una alta repercusión en la economía nacional dejando un alto porcentaje de secuelas en los pacientes y no una recuperación total posterior a la enfermedad.

Hasta el momento no contamos con un sistema predictivo de mortalidad en los pacientes con sepsis y choque séptico, hasta el momento únicamente podemos predecir mediante SOFA score y qSOFA score las complicaciones posteriores al ingreso de un paciente con diagnóstico de sospecha de sepsis así mismo se enfocan en la mortalidad global de un paciente con el diagnóstico de sepsis no en el momento inmunológico del padecimiento

Sin embargo mediante los procesos inmunológicos que se desarrollan en el contexto de un paciente séptico, no se cuenta en la literatura una medición de la respuesta ya sea inflamatoria o antiinflamatoria que se desarrolle en ese momento, sería importante conocer dicha respuesta ya que mediante ello podríamos inferir la mortalidad mediata o tardía de un paciente con sepsis por lo que proponemos conocer el estado en que se encuentra el paciente con sepsis o choque séptico al momento de su valoración inicial.

Durante el inicio del proceso séptico existen liberación de interleucinas que pueden ser medidas en el contexto de un proceso inflamatorio o un proceso antiinflamatorio de tal medida podremos inferir el estado y el tiempo de mortalidad de nuestro paciente, así mismo los pacientes quienes sobrevivan al proceso séptico podremos tener en consideración la mortalidad tardía de la misma así como las posibles complicaciones derivadas de la parálisis inmunológica que se presente.

Una vez superado el proceso inflamatorio existe una contraparte antiinflamatoria que conllevara a una parálisis inmunológica y hará presa al paciente de infecciones nosocomiales esta segunda respuesta será mediada por IL – 10 así como anergia de los linfocitos T, en últimos estudios se ha encontrado y categorizado posibles fenotipos de presentación de la sepsis y se ha asociado a un porcentaje de mortalidad sin embargo no podemos predecir con exactitud la mortalidad de este tipo de pacientes, sería importante conocer la asociación de la mortalidad con respecto a la respuesta inmunológica que el paciente presente.

El conocer estos estados y la medición de dichas interleucinas nos podrá ayudar a definir el tiempo de mortalidad en la temporalidad ya sea inmediata, mediata o tardía en nuestros pacientes hospitalizados con dicho diagnóstico.

Actualmente tanto las definiciones y consensos internacionales no son capaces de definir o estadificar al paciente séptico en una temporalidad de mortalidad que se presentara durante el cuadro de desarrollo de esta enfermedad de ello deriva la importancia de estudiar la historia natural de esta enfermedad y clasificar con base en su predominio de

respuesta inmunológica la mortalidad a corto, mediano o largo plazo con la finalidad que este estudio pueda servir para mayores investigaciones en el futuro.

Se ha intentado predecir la mortalidad en pacientes con sepsis mediante endotipos y fenotipos pero al momento no tenemos un patrón de predicción de mortalidad basado en la respuesta inmunológica.

JUSTIFICACIÓN.

Mediante la investigación de la respuesta inmunológica y su relación con la mortalidad en la sepsis podremos identificar y estadificar oportunamente los riesgos del paciente con sepsis de tal manera que con estos antecedentes podremos aportar para futuras investigaciones sobre tratamiento oportuno en los pacientes que ingresen a la sala de urgencias con el diagnóstico de sepsis así mismo poder obtener un marcador que no solo nos pronostique la mortalidad global del paciente con esta entidad clínica si no también nos anticipe la posibilidad de un desarrollo letal en los primeras horas o días de estancia en el paciente, de esta manera entender mejor los mecanismos fisiopatológicos del paciente séptico ya que no será igual la respuesta de un paciente pro inflamado a un paciente con antiinflamación de manera inicial lo que desarrollara falla multiorganica y un aumento del SOFA score.

Al momento no se cuenta con ninguna manera de determinar la mortalidad específica de este tipo de pacientes por lo que será importante conocerla mediante la respuesta inmunológica que se presente en el paciente.

HIPÓTESIS.

Durante el desarrollo de la sepsis existen varios tipos de respuesta mediada por los reconocimiento de patrones y la liberación de interleucinas: IL: 6, TNF, NF – kB en respuesta inflamatoria, así como liberación de IL – 10 en respuesta antiinflamatoria, de acuerdo a la respuesta predominante existirá una mayor o menor mortalidad relacionada a esta, de tal manera que los pacientes con una respuesta inflamatoria predominante tendrán mayor mortalidad que aquellos pacientes en quienes la respuesta antiinflamatoria predomina de manera basal, de esta manera se prevé conocer el tiempo de muerte que presente o incluso la no mortalidad en pacientes en quienes la respuesta inflamatoria y antiinflamatoria se encuentra equilibrada, aun así dichos pacientes que no presenten una mortalidad inmediata podrán tener un aumento en riesgo de fallecer meses posteriores a sobrevivir a la sepsis derivado de un proceso inflamatorio crónico que genera una parálisis inmunológica crónica y conllevara al paciente a un contexto de “ debilidad” ante procesos infecciosos externos e incluso intrahospitalarios, todo esto será mediado de acuerdo al tipo de respuesta y de mediadores que se generen al momento de iniciar el cuadro de reconocimiento del antígeno en una respuesta innata del huésped.

Partiendo del concepto definido en el tercer consenso mundial de sepsis de que dicha enfermedad es una respuesta disregulada del organismos ante un proceso infeccioso sabemos que dentro de la historia natural de esta enfermedad existen un predominio inflamatorio o antiinflamatorio y de ello se derivara el desenlace o la mortalidad de los pacientes con el diagnóstico. Nosotros creemos que el paciente con una respuesta predominantemente inflamatoria en un inicio de la patología presentara una mortalidad inmediata a diferencia de aquellos quienes presentan una respuesta

antiinflamatoria de manera inicial. Con la diferenciación entre un patrón inflamatorio y antiinflamatorio mediante la expresión de interleucinas podemos temporalizar los diferentes picos de mortalidad del paciente en este estado.

OBJETIVOS.

Objetivo general:

Evaluar la asociación de la respuesta inmunológica en el paciente con diagnóstico de sepsis y su relación con la mortalidad mediata, intermedia y tardía en la unidad de urgencias del hospital general de México.

Objetivos específicos:

1. Toma de muestras de pacientes con diagnóstico de sepsis y/o choque séptico.
2. Determinar el tipo de respuesta inmunológica que presenta el paciente con diagnóstico de sepsis o choque séptico.
3. Correlacionar el tipo de interleucinas con respecto a la respuesta inflamatoria o antiinflamatoria en los pacientes con sepsis o choque séptico.
4. Clasificar la mortalidad acorde a la respuesta inmunológica presente.
5. Correlacionar con SOFA la respuesta inmunológica del paciente.

METODOLOGÍA

Tipo y diseño del estudio.

Longitudinal prospectivo, prolectivo observacional y analítico.

Población y tamaño de muestra.

Mediante Anova de una vía.

Pacientes con diagnóstico de sepsis ingresado a la unidad de urgencias del Hospital General de México en el periodo de 25 mayo y el 21 de julio del 2019 que cumplan con criterios de inclusión.

Las muestras serán evaluadas mediante citometría de flujo.

Criterios de Inclusión, Exclusión y Eliminación.

Criterios de Inclusión:

- Cursen con proceso infeccioso.
- SOFA mayor a 2 puntos.
- Mayores de 18 años de edad.
- Acepten mediante consentimiento informado participar en el estudio.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de VIH.
- Pacientes con algún diagnóstico oncológico durante el ingreso hospitalario.
- Pacientes quienes cuenten con diagnóstico de enfermedades reumatológicas y enfermedades autoinmunes.

- Pacientes con diagnóstico de Diabetes mellitus, Enfermedad renal crónica, Insuficiencia cardiaca o Insuficiencia hepática.

Criterios de eliminación:

- Pacientes quienes revoquen el consentimiento informado para participar en el estudio.
- Pérdida del paciente durante el seguimiento.
- Muerte antes de la obtención de la muestra.

Definición de variables a evaluar y forma de medirlas Tabla 1.

Variable	Tipo de variable (Nominal, ordinal, discontinua, continua, dicotómica).	Unidad de medición	Definición operacional
Sepsis	Dicotómica	Presente/ausente.	El paciente cumple criterios de sepsis definida por qSOFA > 2 o lactato > 2 en presencia de foco infeccioso sospechado o documentado.
Interleucina 6	Dicotómica	Presente/ausente.	Glucoproteína secretada por los macrófagos inducida por procesos inflamatorios.
Interleucina 10	Dicotómica	Presente/ausente	Glucoproteína que se genera como respuesta antiinflamatoria.
TNF	Dicotómica	Presente/ausente	Citosina pro inflamatoria.
NF – KB	Dicotómica	Presente/ausente	Citosina pro inflamatoria.

Procedimiento.

- Selección de pacientes:

Una vez que el paciente ingrese a urgencias y se realice el diagnóstico de sepsis, choque séptico se tomara en consideración sobre los criterios de inclusión y se informara al familiar y paciente para la participación en el estudio, previo consentimiento informado por escrito y debidamente requisitado.

- Toma de muestra:

A cada paciente se tomara el set de laboratoriales habituales en el área de urgencias así mismo se tomaran 2 tubos adicionales que procesaran la actividad linfocitaria de cada uno de estos pacientes.

- Se realizara el seguimiento de estos pacientes hasta su egreso así como las diferentes variables que presente durante su estancia intrahospitalaria.

Se realizó análisis de las muestras mediante paneles de fluorocromos con los siguientes detalles obtenidos en Tabla 2.

Tabla 2, detalles de paneles de fluorocromos.

Marcador	Color/Formato	Huésped/Objetivo	Isotipo	Clon	Compañía	Catalog.
CD3	Brilliant Violet 659	Mouse anti-Human	IgG2ak	OKT3	BioLegend [877-246- 5343]	317324
CD4	PerCP-Cy5.5	Mouse anti-Human	IgG1 k	SK3	BioLegend [877-246- 5343]	344608
CD8a	PE-Cy7	Mouse anti-Human	IgG1 k	HIT8a	BioLegend [877-246- 5343]	300914
PD-1	PE	Mouse anti-Human	IgG1 k	Eh12.2h7	BioLegend [877-246- 5343]	329906
Zombie NIR.	Zombie NIR	All species			Custom reagent [-]	423106

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realiza análisis estadístico mediante software SPSS versión 23 (IBM Company) 2015.

Se incluyeron 8 pacientes que ingresaron el 25 mayo y el 21 de julio del 2019 al servicio de Urgencias adultos. Las características demográficas de la población se resumen en la tabla 1

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.

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 Núremberg. 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 tendrán 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.

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 mm²; 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 eliminará por completo conforme a la NOM-087-ECOL-SSA1-2002.

RESULTADOS.

Se incluyeron 8 pacientes que ingresaron entre el 25 de mayo y el 21 de julio de 2019 al servicio de Urgencias Adultos del Hospital General de México, Dr. Eduardo Liceaga. Las características demográficas de la población se resumen en la tabla 3, durante el estudio se reclutaron 8 pacientes de los cuales 7 fueron hombres y 1 mujer representando el 87.1% y 12.5% de nuestra muestra, así mismo se identificó el 50% de los casos un foco abdominal como dato de infección y solo 12.5% de foco a nivel pulmonar de los cuales el 27.5% se presentó SIRS sin un foco infeccioso evidenciado, se tomaron laboratoriales al ingreso encontrando los porcentajes de distribución marcados en Tabla 3, encontrando una presión arterial sistólica media de 113 mmHg y una media de recuento leucocitario de 13.3 células/uL, representando los neutrófilos de 10.3 células/uL, no se encontró alteración en la función renal teniendo como media de creatinina: 1 mg/dl, así mismo sin cambios hidroelectrolíticos significativos.

Tabla 3, Características demográficas de la población.

N = 8	
Sexo	
Hombres, n (%)	7 (87.5)
Mujeres, n (%)	1 (12.5)
Edad, mediana (RIQ)	35 (22.5, 52.5)
Sitio de infección	
Abdominal, n (%)	4 (50)
Pulmonar, n (%)	1 (12.5)
SIRS sin foco infeccioso, n (%)	3 (27.5)
Variables Somato métricas.	
Peso – kg, mediana (RIQ)	85 (85, 88.75)
Talla – m, mediana (RIQ)	1.75 (1.675, 1.75)
IMC – kg/m ² , mediana (RIQ)	27.75 (26.6, 30.6)
Signos vitales.	
Presión arterial sistólica – mmHg, media (DE)	113 .75 (14.08)
Presión arterial diastólica – mmHg, media (DE)	68.75 (3.54)

Frecuencia cardiaca – min ⁻¹ , media (DE)	104.0 (17.9)
Frecuencia respiratoria – min ⁻¹ , media (DE)	22.4 (3.0)
Temperatura – °C, media (DE)	36.95 (0.86)
Saturación por pulsooximetría – %, media (DE)	93.4 (3.6)
Glucosa capilar – mg/dL, media (DE)	115.6 (47.1)
Parámetros laboratoriales.	
Leucocitos – células/uL, media (DE)	13.3 (2.5)
Neutrófilos – células/uL, media (DE)	10.6 (2.5)
Linfocitos – células/uL, media (DE)	1.6 (0.9)
Monocitos – células/uL, media (DE)	1 (0.4)
Eosinófilos – células/uL, media (DE)	0.1 (0.3)
Hemoglobina – g/dL, media (DE)	15.8 (2.3)
Hematócrito – %, media (DE)	42.9 (8.5)
VCM – fL, media (DE)	91.9 (3.6)
HCM – pg, media (DE)	30.9 (0.8)
CMHC – pg, media (DE)	33.6 (0.9)
Ancho de distribución eritrocitaria – %, media (DE)	13.6 (0.9)
Plaquetas – células/uL, media (DE)	287.3 (108.1)
Volumen plaquetario medio – fL, media (DE)	8.9 (1.2)
Glucosa mg/dL/ media (DE)	123 (48.9)
Urea mg/dL/, media (DE)	38.4 (11.2)
Creatinina mg/dL/, media (DE)	1 (0.4)
Ácido úrico mg/dL/ , media (DE)	6.1 (1.3)
Colesterol mg/dL/, media (DE)	152 (39.1)
Triglicéridos mg/dL/, media (DE)	155.6 (71.8)

Colesterol-HDL (mg/dL , media (DE)	32.4 (24.9)
Colesterol-LDL mg/dL/, media (DE)	100 (39.6)
Bilirrubina directa mg/dL/, media (DE)	2.1 (2.8)
Bilirrubina indirecta mg/dL/ , media (DE)	1.7 (1.5)
Proteínas totales g/dL/, media (DE)	6.5 (0.5)
Globulinas g/dL / , media (DE)	2.7 (0.3)
Albúmina g/dL / , media (DE)	3.9 (0.7)
ALT U/L / , media (DE)	151.6 (237)
AST U/L / , media (DE)	102.9 (127.2)
FA U/L/ , media (DE)	144.5 (64)
GGT U/L / , media (DE)	429.6 (369)
DHL U/L / , media (DE)	241.8 (73.1)
Amilasa U/L/, media (DE)	788.5 (714.7)
Lipasa U/L / , media (DE)	1393.5 (1245.4)
Sodio mEq/L / , media (DE)	135.5 (3.2)
Potasio mEq/L / , media (DE)	4 (0.3)
Cloro mEq/L / , media (DE)	101.9 (4.5)
Calcio mg/dL / , media (DE)	9.1 (0.7)
Fósforo mg/dL / , media (DE)	3.3 (0.7)
Magnesio mg/dL / , media (DE)	2 (0.2)
Tiempo de protrombina (s) , media (DE)	12.3 (0.8)
INR, media (DE)	1 (0.1)
Tiempo de tromboplastina activada (s) , media (DE)	26.1 (2.8)

Fibrinógeno, media (DE)	331.1 (218.7)
-------------------------	---------------

Ninguno de los pacientes presento mortalidad intrahospitalaria. Por lo tanto, no podrá comparare el grupo de mortalidad contra el grupo de supervivientes, se evaluara estancia intrahospitalaria. La mediana de días de estancia intrahospitalaria fue de 9 días (RIQ 5.25, 12), se realiza comparación en los días de estancia intrahospitalaria.

Variable	Global	Menos de 9 días (n = 4)	Más de 9 días (n = 4)	P
Leucocitos – células/uL, media (DE)	13.3 (2.5)	12.4 (2.7)	14.2 (2.1)	0.325
Neutrófilos –	10.6 (2.5)	9.8 (3.1)	11.4 (1.7)	0.413

En la siguiente grafica encontraremos la distribución de días de estancia intrahospitalaria encontrada en nuestros pacientes:

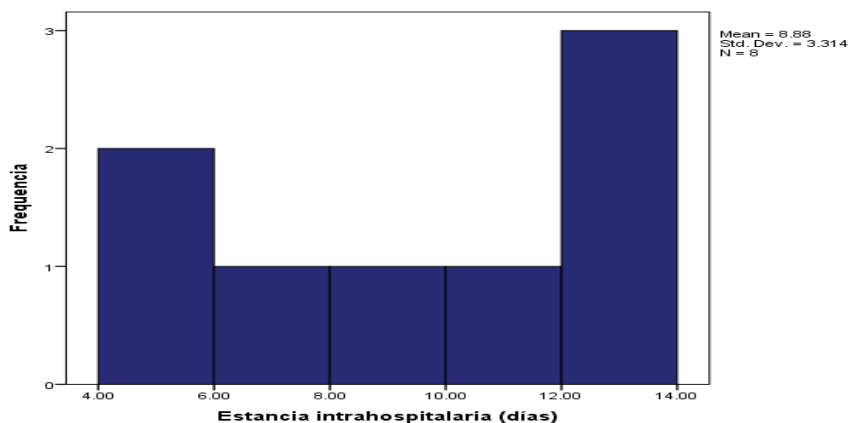


Figura 1, distribución de días de estancia intrahospitalaria.

En la figura 1. 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 tabla 4 se presentara el análisis de datos inmunológicos en lo que respecta a los días de estancia intrahospitalaria.

células/uL, media (DE)				
Linfocitos – células/uL, media (DE)	1.6 (0.9)	1.4 (0.8)	1.8 (1.1)	0.615
Monocitos – células/uL, media (DE)	1 (0.4)	1.1 (0.3)	0.9 (0.4)	0.437
Eosinófilos – células/uL, media (DE)	0.1 (0.3)	0 (0)	0.2 (0.4)	0.370
IL-6	4 (2.7)	4.3 (3.2)	3.8 (2.6)	0.833
TNF	479.4 (281.2)	421.5 (242.5)	537.3 (341.6)	0.601

Tabla 4, Resultados de análisis inmunológicos.

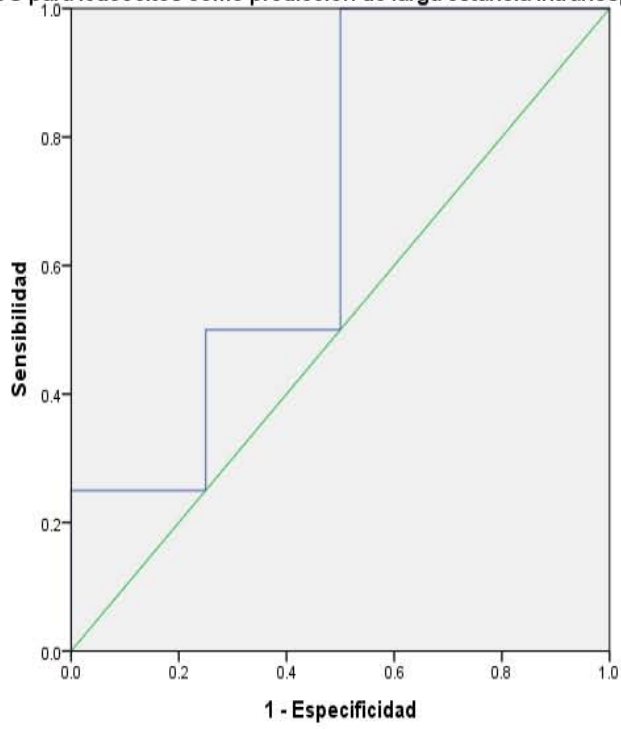
No encontramos una relevancia estadísticamente significativa para la estancia intrahospitalaria y la respuesta inmunológica de nuestros pacientes, posterior a ello se realizó una matriz de correlaciones entre las variables inmunológicas de los pacientes encontrando relación estadísticamente significativa entre la relación de leucocitos y neutrófilos encontrando Coeficiente de correlación de: .922 y p: 0.001, sin encontrar significancia estadística entre la producción de interleucina 6 o factor de necrosis tumoral y leucocitos o neutrófilos encontrados en Tabla 5.

		Leucocitos (x10 ³ células/mcL)	Neutrófilos (x10 ³ células/mcL)	Linfocitos (x10 ³ células/mcL)	Monocitos (células/mcL)	Eosinófilos (células/mcL)	IL-6	TNF
Neutrófilos (x10 ³ células/mcL)	Coeficiente de correlación	0.922						
	valor p	0.001						
Linfocitos (x10 ³ 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			
IL-6	Coeficiente de correlación	-0.048	-0.238	0.337	0.405	-0.089		
	valor p	0.910	0.570	0.414	0.320	0.849		
TNF	Coeficiente de correlación	-0.323	-0.524	0.639	-0.286	0.668	0.476	
	valor p	0.435	0.183	0.088	0.493	0.101	0.233	

Tabla 5, Matriz de correlaciones.

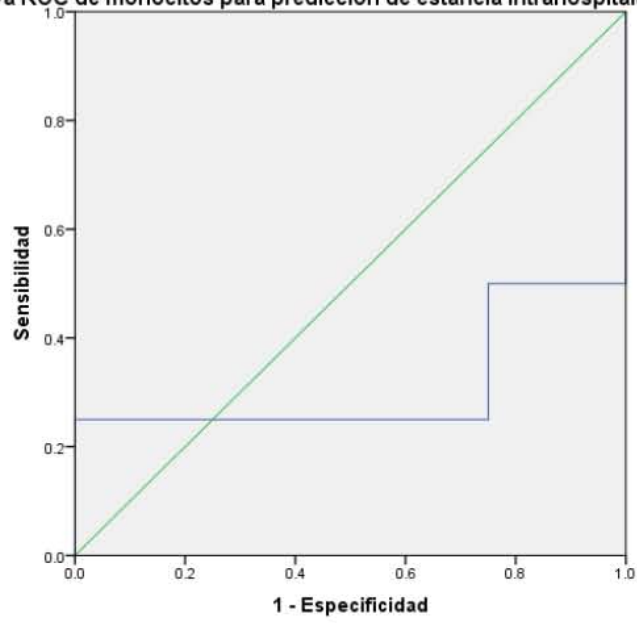
Dados los datos anteriores se realizó una curva ROC y área bajo la curva encontrando relación entre los días de estancia intrahospitalaria y los leucocitos además de una relación inversa entre los monocitos y los días de estancia intrahospitalaria demostrados grafica 1 y grafica 2 así como Tabla 6.

Curva ROC para leucocitos como predicción de larga estancia intrahospitalaria



Grafica 1.

Curva ROC de monocitos para predicción de estancia intrahospitalaria



Grafica 2.

Tabla 6. Área bajo la curva

Variable	Área bajo la curva	valor p	IC 95%	
			Inferior	Superior
IL-6	0.333	0.480	0.000	0.776
TNF	0.583	0.724	0.119	1.000
Leucocitos (x10 ³ células/mcL)	0.750	0.289	0.310	1.000
Neutrófilos (x10 ³ células/mcL)	0.833	0.157	0.493	1.000
Linfocitos (x10 ³ 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

Por último se realizó un análisis de regresión logística multivariada utilizando como variable de desenlace la estancia intrahospitalaria mayor a 9 días encontrando con los siguientes valores expresados en tabla 7.

	Beta	Valor p
Edad	.018	.895
Neutrófilos x 10 ³ células mcL	.912	.340
IL6	.064	.801
TNF	.387	.534

Tabla 7. Regresión logística multivariada.

Donde la edad, neutrófilos así como respuesta inflamatoria expresada mediante interleucina 6 y factor de necrosis tumoral alfa no fueron estadísticamente significativos ante el desenlace de días de estancia intrahospitalaria.

DISCUSIÓN.

Dado que la sepsis es una problemática mundial con alto impacto económico y que cobra muchas vidas en los servicios de urgencias y unidades de cuidados intensivos, consideramos importante el estudio de la misma con la finalidad de definir un pronóstico para los pacientes con este diagnóstico, siendo este padecimiento un enemigo a vencer desde incluso antes de nuestra historia actual.

Durante mucho tiempo se pensó en la sepsis como una respuesta inflamatoria exagerada por parte del paciente ante un proceso infeccioso evidenciado y la única manera de diagnosticar era haciendo uso de los criterios de SIRS los cuales no tiene caso repetir de nueva cuenta, más tarde en definiciones posteriores se fueron agregando criterios para lograr identificar sepsis de sepsis grave y choque séptico sin embargo algunos de ellos se repetían y existía una gran confusión en el mismo, con el advenimiento de un mejor entendimiento en el proceso fisiopatológico de la sepsis se logró tener una nueva definición, la cual definida por el consenso sepsis 3 es una respuesta disregulada ante un proceso infeccioso que condiciona falla orgánica (2) será importante repetir una y otra vez esta definición hasta lograr tenerla muy en cuenta para poder entender el pronóstico y la gravedad de esta enfermedad.

En la profundidad de esta definición podemos entender dos cosas 1.- la sepsis no solo es una respuesta inflamatoria exagerada ante un evento infeccioso y 2.- que existen mecanismos contra reguladores que también se ponen a andar ante una respuesta inmunológica, estos mecanismos tratan de antagonizar la respuesta inicial ya sea inflamatoria o antiinflamatoria.

Podemos entonces entender que de un inicio puede existir una respuesta inflamatoria o antiinflamatoria en el paciente séptico y de ello dependerá la sobrevida y el pronóstico de el mismo, no es lo mismo pensar en un proceso inflamatorio agudo con una tormenta de interleucinas a un paciente que se encuentra inmunodeprimido ante un proceso infeccioso, dichos procesos no ocurren de manera aislada pudiendo ocurrir de manera casi simultánea presentando diferentes picos de mortalidad y con diferente causa, ambos panoramas son desfavorables para el paciente la pregunta que podríamos tener en consideración es ¿Podemos medir esta respuesta y poder pronosticar el resultado de un paciente con sepsis?. Existen estudios donde se ha analizado este tipo de respuestas sin embargo se ha dado más peso a los Biomarcadores ampliamente conocidos: lactato, Signos vitales etc, dejando de lado los datos de respuesta inmunológica en el paciente así como las interleucinas liberadas de manera inicial en el paciente con sepsis.

Actualmente en un último estudio publicado durante 2019 se ha hablado de expresiones fenotípicas de un paciente con sepsis dividiéndolo en 4 categorías las cuales pueden darnos un panorama de eventos que podemos esperar en un paciente con sepsis (13), más sin embargo no tenemos una manera de predecir la mortalidad en los pacientes o un pronóstico a esperar en este tipo de casos.

Al momento no es posible determinar la mortalidad en un paciente con sepsis o con choque séptico, podemos apoyarnos de múltiples escalas como SOFA, APACHE II o qSOFA para predecir malos resultados en un paciente con sepsis y determinar la forma secuencial de la falla orgánica o el porcentaje de mortalidad en este tipo de pacientes, sin embargo no podemos encontrar una medida cuantitativa que demuestre que se encuentra ante una respuesta inmunológica inflamatoria o antiinflamatoria en el paciente con sepsis.

Durante nuestro estudio encontramos 2 sitios de infección de los pacientes recolectados, representados en abdominal 50% y pulmonar 12.5% y 27.5% pacientes con SIRS sin proceso infeccioso documentado al momento del estudio.

Lamentablemente durante nuestro estudio no fue posible encontrar y determinar la mortalidad y su relación pronóstica con la respuesta inmunológica debido al tamaño de la muestra y al hecho de que todos los pacientes sobrevivieron y fueron egresados por mejoría, con resolución del proceso infeccioso y la inflamación inicial. No obstante se encontraron asociaciones entre los días de estancia intrahospitalaria y el tipo de respuesta inmunológica y celular en un paciente con sepsis.

Estudiamos 8 pacientes recolectados en la sala de urgencias del Hospital general de México Dr. Eduardo Liceaga, en un periodo de un mes superando criterios de inclusión y posterior a ello se realizó análisis inmunológico buscando principalmente Interleucina 6, factor de necrosis tumoral alfa y evidenciando como estos se comportaban, los pacientes quienes presentaban un tiempo de hospitalización mayor a 9 días presentaron una tendencia de mayor numero de leucocitos aunque no fue estadísticamente significativa, además como único valor significativo dentro de la respuesta celular encontramos que los pacientes que presentaban mayor número de neutrófilos correlacionaba con el número de leucocitos lo cual es esperado en una reacción inmunológica inicial en pacientes con un proceso infeccioso o inflamatorio agudo a su vez con los días de estancia intra hospitalaria lo que nos hace pensar en los picos de mortalidad que se pueden presentar en los pacientes con sepsis siendo el inicial posterior a un proceso inflamatorio y una respuesta disregulada, como comentamos nuestros pacientes sobrevivieron y no se evidencio una diferencia significativa en la expresión de interleucina 6 pudiendo pensar que no existió una respuesta disregulada del organismo y que únicamente se presentó una respuesta inflamatoria aguda resuelta tras el inicio de antibiótico o la intervención quirúrgica.

Además encontramos una tendencia de expresión de IL – 6 relacionada con los días de estancia intrahospitalaria y el número de leucocitos encontrados, lo cual si pensamos fisiopatológicamente hablando podría ser esperado ya que nos habla de una respuesta inflamatoria pura de manera inicial, así mismo encontramos una tendencia entre los linfocitos y el factor de necrosis tumoral alfa sin embargo no logro ser estadísticamente significativo quizás si se amplía el estudio y la muestra logra ser suficientemente significativa podríamos encontrar una relación en los pacientes que duran mayor tiempo hospitalizados y la respuesta inflamatoria o antiinflamatoria del paciente.

En el análisis de la curva ROC encontramos: 1.- una relación entre el número de leucocitos y el tiempo de hospitalización de un paciente prediciendo que a mayor número de leucocitos mayor podría ser el tiempo de estancia hospitalaria así mismo se encontró una relación inversamente proporcional entre el número de monocitos y los días de estancia intrahospitalaria de tal manera que a menor número podríamos sospechar de un mayor tiempo de estancia en el servicio.

Probablemente con un número más grande de muestra podríamos haber establecido un valor de corte o una respuesta a la mortalidad y la respuesta inmunológica inicial ya sea como lo hablamos inflamatoria o antiinflamatoria y esto podría marcarnos un pronóstico en la mortalidad de los pacientes ingresados con el diagnostico de sepsis y choque séptico.

CONCLUSIONES.

A nivel mundial la sepsis es una emergencia que cobra múltiples vidas y que debe ser estudiada, actualmente nuestro sistema de salud no cuenta con una manera de predecir con alta sensibilidad y especificidad el desenlace de este tipo de pacientes tanto en urgencias como unidades de cuidados intensivos volviéndose un reto diagnostico hasta para los clínicos más experimentados, es posible que la relación de leucocitos encontrados en un paciente al momento de su ingreso sean correlacionados con los días de estancia intrahospitalaria y con el tipo de respuesta inmunológica inicial

que desarrolle el paciente y dependerá posiblemente dependa de ello el desenlace de los pacientes, por limitaciones de la muestra no logramos predecir con base en la respuesta inmunológica de los pacientes el pronóstico así mismo no fue posible identificar el tipo de respuesta inmunológica que desarrollan los pacientes en el momento de su ingreso hospitalario, sin embargo como ya se mencionó se puede sospechar que a mayor sea el número de leucocitos al momento del ingreso mayor será el tiempo de estancia en el servicio

Referencias.

- 1.- Matthew J Delano The Immune system's Role in Sepsis progression, Resolution and long – term outcome, Immunol Rev 2016 November; 274 (1): 330 – 353.
- 2.- Mervyn Singer MD, The Third International consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis -3), JAMA 2016 February 23; 315 (8): 801 – 810.
- 3.- Ismael Cinel, Molecular biology of inflammation and sepsis: A primer, Crit care med 2009 vol 37, no 1.
- 4.- Miriam sanderson, Predicting 30 – day mortality in patients with sepsi: An exploratory análisis of process of care and patient characteristics.
- 5.- Lisa A. Dykes , Contrasting q SOFA and SIRS criteria for early sepsis identification in a veteran population, Federal practitioner special issue March 2019.
- 6.- Fabienne venet, Advances in the understading and treatment of sepsis – induced immunosuppression, NATURE reviwis nephrology 11 Dic 2017.
- 7.- Andrew Rhodes, Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016.
- 8.- Chandra Bhan, Role of celular events in the pathophysiology of sepsis, ifamm res. Cross Mark. July2016.
- 9.- Wan Fadzlina. Sepsis mortality score for the predictionof mortality in septic patients, Jour Crit Care 2017.
10. - Patrick M. Honore Cytokine removal in human septic shock: where are we and where are we going, Annals of intensive care 2019 9:56
11. - Bishal Gyawali et al. Sespsi: The evolution in definition, pathophysiology, and management, SAGE open medicine volume 7: 1 – 13.
12. - Duane J Funk et al, Sepsis and septic Shock: A History, Crit Care Clin 25 (2009) 83 – 101.
- 13.- Christopher W. Seymour, MD et al, Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis, JAMA May 19, 2019.

14. – Raul Carrillo Esper et al. Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. *Cir Ciruj*, 2009; 77: 301 – 308.
15. – Brendon P Scicluna et al. Classification of patients with sepsis according to blood genomic endotype: a prospective cohort study, *Lancet Respir Med*. 2017;5(10): 816-826.
16. – J. L Vincent, et al, The SOFA (Sepsis – related Organ Failure Assessment) score to describe Organ dysfunction/Failure. *Intensive care Med* 1996, 22: 707 – 710.
17. – Richard S. Hotchkiss et al, Sepsis and Septic Shock, *NATURE reviews* 30 June 2016 article number 16045.
18. – Wen – Feng Fang et al, Development and validation of immune dysfunction score to predict 28 – day mortality of sepsis patients, *PLoS ONE* 12 (10): e0187088, october 2017.
19. – Van Vught LA et al. Incidence, Risk Factors and Attributable Mortality of Secondary Infections in the intensive care unit after admission for sepsis. *JAMA* 2016;315(14): 1469 – 79.
20. – C. Arens et al, Sepsis – induced long-term immune paralysis - results of a descriptive, explorative study, *Critical Care* 2016 20;93.
21. – RC Bone et al, Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus conference committee. American College of Chest Physicians/society of critical care medicine, *CHEST* 1992; 101; 1644 – 1655.
22. – Wan Fadzlina et al, Sepsis mortality score for the prediction of mortality in septic patients, *Jour Cri Care* 2017