



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD CMN SIGLO XXI "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA"

DEPARTAMENTO DE MEDICINA CRÍTICA

CIUDAD UNIVERSITARIA CD.MX.

TÍTULO DE PROTOCOLO:

"SUBFENOTIPOS CLÍNICOS Y LOS NIVELES DE IL-1B, IL-6, TNF E IL-10 ASOCIADOS CON LA MORTALIDAD EN LOS PACIENTES QUE INGRESAN A LA UCI CON EL DIAGNÓSTICO DE SEPSIS "

TESIS PARA OBTENER EL GRADO:

ESPECIALIDAD EN MEDICINA CRÍTICA

PRESENTA:

DIANA AVILA ALBERTO

Tesista:

Nombre: Diana Avila Alberto

Adscripción: Residente de 1er grado de terapia intensiva, Unidad Médica de Alta Especialidad CMN Siglo XXI Dr. Bernardo Sepulveda.

Dirección: Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, Alcaldía Cuauhtémoc. Teléfono: 555627690 Ext. 21 445

Correo electrónico: dianaavila2027@gmail.com

Investigador responsable/Tutor:

Nombre: Laura Romero Gutierrez

Adscripción: Departamento de Medicina Crítica, Unidad Médica de Alta Especialidad CMN Siglo XXI Dr. Bernardo Sepulveda.

Dirección: Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, Alcaldía Cuauhtémoc. Teléfono: 555627690 Ext. 21 445

Correo electrónico: laurelesrg@gmail.com

Asociado:

Nombre: Jessica Garduño López

Adscripción: Departamento de Medicina Crítica, Unidad Médica de Alta Especialidad CMN Siglo XXI Dr. Bernardo Sepulveda.

Dirección: Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, Alcaldía Cuauhtémoc. Teléfono: 555627690 Ext. 21 445

Correo electrónico: jeck_7_7@gmail.com

Ciudad de México, 2024



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.

HOJA DE RECOLECCION DE FIRMAS



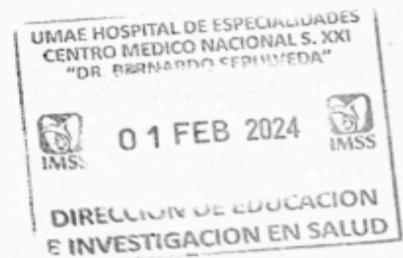
DOCTORA
VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
ENC. DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTORA
LAURA ROMERO GUTIÉRREZ
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA CRÍTICA



DOCTOR
LUIS ALEJANDRO SANCHEZ HURTADO
JEFE DE SERVICIO DE LA TERAPIA INTENSIVA





INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 034**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082**

FECHA **Jueves, 20 de abril de 2023**

Mtra. Laura Romero Gutiérrez

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título "**SUBFENOTIPOS CLÍNICOS Y LOS NIVELES DE IL-1A, IL-6, TNF E IL-10 ASOCIADOS CON LA MORTALIDAD EN LOS PACIENTES QUE INGRESAN A LA UCI CON EL DIAGNÓSTICO DE SEPSIS**" que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2023-3601-068

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

M.C. GUADALUPE VARGAS ORTEGA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ÍNDICE

RESUMEN

<i>MARCO TEÓRICO</i>	<i>1</i>
<i>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</i>	<i>4</i>
<i>JUSTIFICACIÓN</i>	<i>5</i>
<i>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</i>	<i>6</i>
<i>OBJETIVOS DEL ESTUDIO</i>	<i>7</i>
<i>HIPÓTESIS</i>	<i>7</i>
<i>MATERIAL Y METODOLOGÍA</i>	<i>8</i>
<i>UNIVERSO DE TRABAJO</i>	<i>8</i>
<i>DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN</i>	<i>9</i>
<i>CRITERIOS DE INCLUSIÓN / EXCLUSIÓN/ELIMINACIÓN.</i>	<i>9</i>
<i>PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.</i>	<i>19</i>
<i>ASPECTOS ÉTICOS</i>	<i>20</i>
<i>RESULTADOS</i>	<i>27</i>
<i>DISCUSIÓN</i>	<i>38</i>
<i>CONCLUSIÓN</i>	<i>40</i>
<i>BIBLIOGRAFÍA.</i>	<i>41</i>
<i>ANEXO</i>	<i>45</i>

RESUMEN

Título: Subfenotipos clínicos y los niveles de IL-1A, IL-6, TNF E IL-10 asociados con la mortalidad en los pacientes que ingresan a la uci con el diagnóstico de sepsis

Antecedentes: La sepsis es un conjunto de anomalías fisiológicas, patológicas y bioquímicas inducidas por una infección. En 2017, se registraron alrededor de 48.9 millones casos incidentes de sepsis en todo el mundo, lo que representa el 19.7% de todas las muertes globales por lo que es un importante problema de salud pública; siendo un síndrome heterogéneo y la identificación de subfenotipos es esencial para clasificar de acuerdo a características clínicas y bioquímicas y de acuerdo a esto valorar la mortalidad con estas determinantes, en 2022 se encontraron 4 subfenotipos de acuerdo a la trayectoria de signos vitales: Grupo A: hipertérmicos, taquicárdicos, taquipneicos e hipotensos; Grupo B: hipertérmicos, taquicárdicos, taquipneicos e hipertensos; Grupos C: temperatura, frecuencia cardiaca y frecuencia respiratoria más bajas y normotensos y grupo D: temperatura, frecuencia cardiaca y frecuencia respiratoria más bajas, e hipotensos. Dentro de las moléculas que favorecen el desarrollo de la sepsis involucran la liberación de mediadores proinflamatorios de tipo citocinas como TNF, IL-1B e IL-6.

Objetivo del estudio: Asociar los subfenotipos clínicos y los niveles de IL-1a, IL-6, TNF e IL-10 con la mortalidad en los pacientes que ingresan a la UCI con el diagnóstico de sepsis.

Material y métodos: Se realizó un análisis descriptivo, observacional, transversal prospectivo, de pacientes mayores de 18 años que ingresaron con diagnóstico de sepsis a la unidad de cuidados intensivos. Se compararon los subfenotipos clínicos y los niveles de interleucinas proinflamatoria y antiinflamatorias con estadística paramétrica y no paramétrica.

Resultados. Durante el período de análisis, hubo un total de 15 paciente de los cuales el 53.3% fueron hombres y 46.7% fueron mujeres, con mediana de edad 64 años, como comorbilidades las principales hipertension arterial sistemica 46.7%

y diabetes mellitus tipo 2 en un 40%, los subfenotipos que se encontraron fueron del grupo A, el grupo B y ninguno, siendo del grupo A el 33%, del grupo B el 27% y lo que se encontraron en ningún grupo fue del 40%, la condición de egreso de la UCI el 73.3% egreso vivo y el 26.67%

Conclusiones.

Los subfenotipos de sepsis identificados en los sujetos analizados fueron el A,B y los que estaban en ningún grupo. No se encontró asociación con la condición clínica de egreso en ninguno de los fenotipos. Los sujetos que tenían hospitalización previa a su ingreso a la unidad de cuidados intensivos tuvieron mayor mortalidad.

MARCO TEÓRICO

La sepsis se define como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección y el shock séptico se define como un subconjunto de sepsis en el que las anomalías circulatorias y del metabolismo celular subyacentes son lo suficientemente profundas que pueden aumentar sustancialmente la mortalidad.¹

En 2017, se registraron alrededor de 48,9 millones casos incidentes de sepsis en todo el mundo y 11,0 millones muertes relacionadas con la sepsis se informaron, lo que representa el 19.7% de todas las muertes globales. La incidencia de sepsis estandarizada por edad se redujo en un 37,0 % y la mortalidad disminuyó en un 52,8 % de 1990 a 2017.²

La incidencia de sepsis en Brasil en la UCI fue de 36.3 por 1000 días/paciente y se observó mortalidad 55.7%. Baja disponibilidad de recursos y adecuación del tratamiento se asociaron de forma independiente con la mortalidad.³

Esta condición es considerada una de las causas más frecuentes de mortalidad en la mayoría de las unidades de cuidados intensivos (UCI).⁴

La sepsis tiene una activación temprana de respuestas proinflamatorias y antiinflamatorias, caracterizada por una temprana fase hiperinflamatoria con presencia de shock, fiebre e hipermetabolismo.⁴

Estudios recientes han demostrado que tanto las respuestas proinflamatorias como las antiinflamatorias ocurren de manera temprana y simultánea en la sepsis. La solidez de la fase hiperinflamatoria depende de numerosos factores, incluidas las comorbilidades preexistentes, el estado nutricional, la carga de microorganismos y los factores de virulencia.⁵

Un biomarcador describe un indicador medible del estado biológico que este puede ser preciso y reproducible, que desempeña un rol fundamental en el diagnóstico, riesgo, pronósticos y tratamiento del paciente.

Estos incluyen la medición de proteínas de fase aguda, citocinas, quimiocinas, patrones moleculares asociados a daño, marcadores de células endoteliales, marcadores de superficie de leucocitos y receptores solubles.

Los biomarcadores ayudan a estratificar a los pacientes sépticos en fenotipos biológicos.⁶

El glucocalix es una capa compuesta por sulfato de heparan, glucosaminoglucanos y proteoglucanos que cubren todo el endotelio vascular. Los glicosaminoglucanos están formados por un gel denso involucrado en la integridad vascular y tráfico de leucocitos.

Wiesinger et al. observó una reducción del grosor del glucocalix después de desafíos similares a la sepsis.⁷

La permeabilidad endotelial conduce a edema intersticial, que conlleva a un aumento en la presión intersticial y empeora la hipoperfusión tisular.⁷

En una lesión aguda, la capa del glucocalix tarda aproximadamente de 5 a 7 días en restaurarse, pero lleva más tiempo en recuperar la actividad hidrodinámica. Se eliminan componentes del glucocalix como sindican-1 y hialuronano, detectado en plasma de pacientes con sepsis, con niveles más elevados en los pacientes críticamente enfermos.⁸

La respuesta proinflamatoria está mediada por la activación del sistema inmunitario innato característico de muchas enfermedades críticas.^{9,10}

Paralelamente a la fase inflamatoria, suele ocurrir una disfunción del sistema inmunitario, que lleva a un síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria. Esta disfunción implica tanto el sistema inmunitario adaptativo como el innato.^{11,12}

La linfopenia es distintiva en un estado de inmunosupresión, y se encuentra presente en los pacientes al ingreso a UCI. Si continúa su persistencia después del tercer día de ingreso a UCI está se asocia a infecciones secundarias y mortalidad.^{13,14}

El sistema inmunológico reconoce las moléculas extracelulares de los microorganismos como las endotoxinas o lipopolisacárido bacteriano (LPS). Los lipopolisacáridos son una molécula derivada de la membrana externa de bacterias gramnegativas.¹⁵

La concentración de antígenos circulantes requerida para una importante activación del monocito/macrófago; una vez que se activan, producen y secretan una variedad de factores solubles, los factores mejor caracterizados son hormonas peptídicas con actividad proinflamatoria, citocinas inflamatorias: factor necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 1-beta (IL-1 β) e interleucina-6 (IL-6). Estas citoquinas, directa o indirectamente, provocan una serie de alteraciones a nivel celular.¹⁶

El patrón de producción de citocinas es esencialmente proinflamatorio en las primeras fases de la infección, que en las células T CD4 (CD4 Tc) induce una respuesta efectora también llamada Th1, después migran a la periferia para encontrarse con el antígeno.¹⁶

La fiebre es un mensajero de la infección, sin embargo, muchos pacientes presentan normotermia o hipotermia. Las investigaciones sugieren que las anomalías de la temperatura corporal transmiten información de pronóstico para los pacientes con infección. La hipotermia en el contexto de una infección se asocia con mayor mortalidad, mientras la fiebre se asocia con una disminución de la mortalidad. Las citocinas inflamatorias, participan en la termorregulación, y estudios previos han correlacionado los niveles de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias con anomalías de temperatura.¹⁷

En un estudio donde se incluyeron un total de 12,413 admisiones en la cohorte de desarrollo y 19,053 en la cohorte de validación. Se identificaron cuatro grupos de trayectoria de temperatura: 1.- resoluciones lentas hipertérmicas, 2.- resoluciones rápidos e hipertérmicos, 3.-normotérmicos y 4.-hipotérmicos. Los sujetos hipotérmicos eran los de mayor edad y los que presentaban más comorbilidades, los niveles más bajos de marcadores inflamatorios y la tasa de mortalidad hospitalaria más alta (9,5%). Los hipertérmicos de resolución lenta eran los más jóvenes y tenían la menor cantidad de comorbilidades, los niveles más altos de marcadores inflamatorios y una tasa de mortalidad del 5,1 %.¹⁸

Un estudio observacional, todos los pacientes adultos ingresados a través del servicio de urgencias en cuatro hospitales con sospecha de infección,¹⁸ que recibieron antibióticos dentro de las 6 h posteriores a la presentación.

Se incluyeron signos vitales como temperatura oral, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial sistólica y diastólica desde las primeras 8 h de ingreso al hospital, ¹⁹ que se dividieron en ocho bloques con tiempo de 1 h; de los cuales se encontraron cuatro fenotipos de acuerdo a signos vitales caracterizados de la siguiente manera: Grupo A: hipertérmicos, taquicárdicos, taquipneicos e hipotensos, Grupo B: hipertérmicos, taquicárdicos, taquipneicos e hipertensos, Grupos C: temperatura, frecuencia cardiaca y frecuencia respiratoria más bajas y normotensos y el grupo D: temperatura, frecuencia cardiaca y frecuencia respiratoria más bajas, e hipotensos. Una de las intervenciones más comunes en la sepsis son los líquidos intravenosos. Los signos vitales dinámicos podrían guiar las estrategias de reanimación con líquidos.²⁰⁻²¹ El grupo D tuvo el mayor beneficio de los cristaloides balanceados en comparación con la solución salina, con una mortalidad hospitalaria significativamente menor a los 30 días.

Siendo la mortalidad a los 30 días más significativa en el grupo D siendo del 28% y en el grupo C del 22%.²²

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La sepsis es un problema de salud de gran importancia a nivel mundial, siendo en la unidad de cuidados intensivos el choque séptico la principal causa de muerte e ingreso. En el hospital de especialidades; en la unidad de cuidados intensivos del Centro médico nacional siglo XXI en el año 2022 se tuvo 130 pacientes del total de ingresos con él diagnóstico choque séptico ocupando el 16.4% y siendo la causa principal de muerte con el 50% de causas de defunción en la unidad de cuidados intensivos. En nuestra unidad hospitalaria siendo la principal causa de ingreso y mortalidad; los signos vitales son un método con el que se cuenta en cualquier unidad de atención médica y por eso se puede estudiar en conjunto con los subfenotipos clínicos y los niveles de IL-1A, IL-6, TNF E IL-10 y asociarlos con la mortalidad en los pacientes que ingresan a la uci con el diagnóstico de sepsis.

JUSTIFICACIÓN

La sepsis y el choque séptico son de las principales causas de ingreso en la unidad de cuidados intensivos y es responsable del 50% de la mortalidad.

Es un síndrome heterogéneo y existe una variabilidad entre los pacientes en respuesta al tratamiento; por lo tanto, subtipificar a la sepsis pueden conducir a dirigir a terapias de precisión. Múltiples estudios han identificado subfenotipos utilizando medidas estáticas como biomarcadores o signos vitales; en el 2022 por Sivasubramanium V. Bhavani se caracterizaron 4 fenotipos clínicos en pacientes con sepsis con las siguientes características clínicas Grupo A: hipertérmicos, taquicárdicos, taquipneicos e hipotensos, Grupo B: hipertérmicos, taquicárdicos, taquipneicos e hipertensos, Grupos C: temperatura, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria más bajas y normotensos y el grupo D: temperatura, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria más bajas, e hipotensos; observándose una mayor mortalidad en el grupo D y C.

Al contar con subfenotipos clínicos ya estudiados de acuerdo con las características clínicas por signos vitales. Es una rutina en la unidad de cuidados intensivos la monitorización de signos vitales, lo cual se vuelve una oportunidad al asociarlo a los niveles de interleucinas que nos permitiría el reconocimiento temprano de factores que elevan la morbi-mortalidad y así poder realizar las intervenciones oportunas para disminuir ésta.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la asociación de los subfenotipos clínicos y los niveles de IL-1a, IL-6, TNF e IL-10 con la mortalidad en los pacientes que ingresan a la UCI con el diagnóstico de sepsis?

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivo general

Asociar los subfenotipos clínicos y los niveles de IL-1a, IL-6, TNF e IL-10 con la mortalidad en los pacientes que ingresan a la UCI con el diagnóstico de sepsis.

Objetivos específicos

- Categorizar por género y edad de pacientes que ingresan con diagnóstico de sepsis.
- Comorbilidades de los pacientes con diagnóstico de sepsis.
- Clasificar las características clínicas en las primeras 8 horas de ingreso (frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, temperatura corporal y presión arterial sistémica).
- Conocer los valores de IL-1a, IL-6, TNF e IL-10 en el día 1 de ingreso
- Identificar los niveles de glóbulos blancos, linfocitos, hemoglobina, creatinina, albúmina, lactato, procalcitonina, bilirrubinas, proteína C reactiva.
- Conocer la solución cristalóide utilizada.
- Identificar el inicio de la antibioticoterapia.
- Valorar el estado vital al egreso.

HIPÓTESIS

Los subfenotipos clínicos se asocian con los niveles de IL-1a, IL-6, TNF e IL-10 como predictor de mortalidad en los pacientes que ingresan a la UCI con el diagnóstico de sepsis.

MATERIAL Y METODOLOGÍA

Lugar donde se desarrollará el estudio:

Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” Centro Médico Nacional Siglo XXI

- Nivel de atención: tercero
- Forma en que los pacientes acuden a la unidad: espontánea, referencia de segundo nivel de atención de unidades médicas adscritas.

Diseño del estudio:

- Por finalidad del estudio: Descriptivo
- Por control del factor de estudio: Observacional
- De acuerdo con la medición de variables en la secuencia del tiempo:
Transversal
- De acuerdo con la cronología: Prospectivo
- Aleatorización: Ninguna.

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes con sepsis mayores de 18 años ingresados a la unidad de cuidados al Hospital “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”

1. Tamaño de la muestra

Por conveniencia

2. Técnica de muestreo.

Se realizó por muestreo simple y se consideraron todos los pacientes mayores de 18 años que ingresaron a cargo de la unidad de cuidados intensivos con el diagnóstico o sospecha de sepsis.

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Se realizó la presente tesis en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” una vez aprobado el protocolo de estudio por el Comité de Ética en Investigación y Comité de Investigación en Salud. Se tomaron los datos clínicos como los signos vitales haciendo un seguimiento de éstos las primeras 8 horas de ingreso a la unidad de cuidados intensivos. También se realizaron estudios bioquímicos de rutina que son tomados en la terapia mediante técnica estéril a través de un catéter central, en cada muestra se realizarán la toma de dos muestras para las mediciones de interleucinas en el día 1 de ingreso de estancia en la unidad de cuidados intensivos con una cantidad total de 12 ml de sangre en cada toma bajo consentimiento informado.

A partir de la base de datos de los pacientes a cargo de la UCI así como de los expedientes clínicos físicos y electrónicos de cada paciente, se registraron los datos de las siguientes condiciones de ingreso a uci como la presencia de ventilación mecánica o no, terapia de reemplazo renal, lesión renal aguda, uso de sedación, relajante neuromuscular, evaluación diaria en ventilación mecánica; laboratorios como gasometrías y se tomarán niveles de interleucinas al ingreso. Finalmente se registrará la fecha de egreso de terapia intensiva y la condición

clínica en la que egresan, siendo este el punto donde concluye el seguimiento de los pacientes.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN / EXCLUSIÓN/ELIMINACIÓN.

a. Inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de sepsis que ingresan a la unidad de cuidados intensivos.
- Paciente de sexo indistinto
- Pacientes que cuenten con resultado de cultivo positivo previo a la segunda toma de muestra

b. Exclusión:

- Pacientes con cáncer o enfermedades inmunosupresoras como: VIH, virus de la Hepatitis C, inmunodeficiencias primarias, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico o bajo tratamiento de inmunosupresores.
- Pacientes que no aceptan participar en el estudio
- Pacientes que hayan recibido transfusión 15 días previos a la toma de muestra

c. Eliminación:

- Pacientes que rechacen continuar participando en el estudio
- Pacientes con expediente incompleto
- Pacientes en los que no se logró efectuar la evaluación completa de la respuesta inflamatoria, serológica y celular.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES PRINCIPALES

Variables independientes

Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición	Fuente de información	Unidad de medición
Subfenotipos	Independiente	Es un conjunto de características de un grupo de estudio	Es el número de características distintas de un grupo de personas o alguna enfermedad.	Cualitativa	Expediente clínico.	Numérica
Interleucina 1	Independiente	Es una familia de citocinas producida por múltiples estirpes celulares, principalmente por macrófagos activados.	Es una mediador clave en la respuesta inflamatoria ocasionada fiebre, neutrofilia y producción de proteínas de fase aguda.	Cuantitativa	Expediente clínico	Números enteros

Interleucina 8	Independiente	Es una glucoproteína secretada por los macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos	Es secretada por macrófagos en respuesta a moléculas microbianas específicas, denominadas patrones moleculares asociados a patógenos	Cuantitativa		Números enteros
Interleucina 10	Independiente	Es una citocina con propiedades antiinflamatorias capaz de inhibir la síntesis de citocinas proinflamatorias por los linfocitos T y los macrófagos.	Es un homodímero ; cada una de sus subunidades tiene 178 aminoácidos de longitud.	Cuantitativa		Números enteros

Presión arterial sistólica	Independiente	Es la fuerza que ejerce la sangre contra las paredes del vaso que lo contiene en el momento máximo del periodo de eyección.	Es la fuerza que ejerce la sangre contra las paredes del vaso que lo contiene en el momento máximo del periodo de eyección.	Cuantitativa discreta	Expediente clínico.	Números enteros
Presión arterial diastólica	Independiente	Es la fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias mientras se encuentra cerrada la válvula aórtica.	Es la fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias mientras se encuentra cerrada la válvula aórtica.	Cuantitativa discreta	Expediente clínico.	Números enteros

Presión arterial media	Independiente	Es la media de las presiones arteriales medidas milisegundo a milisegundo en un período de tiempo.	Es la media de las presiones arteriales medidas milisegundo a milisegundo en un período de tiempo y no es igual a la media de las presiones sistólica y diastólica	Cuantitativa discreta	Expediente clínico.	Números enteros
Frecuencia cardiaca	Independiente	Número de veces que se contrae el corazón en un minuto	Número de veces que contrae el corazón en un minuto	Cuantitativa discreta	Expediente clínico.	Números enteros
Frecuencia respiratoria	Independiente	Número de respiraciones en un minuto	Número de respiraciones en un minuto	Cuantitativa discreta	Expediente clínico.	Números enteros

<p>Temperatura corporal axilar</p>	<p>Independiente</p>	<p>Es el grado de calor de cuerpo humano, constituyendo equilibrio útil entre el calor que se produce y el calor que se pierde a través de la evaporación, conducción, radiación y convección</p>	<p>Es el grado de calor del cuerpo humano, constituyendo un equilibrio útil entre el calor que se produce y el calor que se pierde a través de la evaporación, conducción, radiación y convección.</p>	<p>Cuantitativa discreta</p>	<p>Expediente clínico.</p>	<p>Números enteros</p>
------------------------------------	----------------------	---	--	------------------------------	----------------------------	------------------------

Variables secundarias y confusoras

Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Escala de medición	Fuente de información	Unidad de Medición
Edad	Demográfica	Tiempo en años a partir del nacimiento	Tiempo en años a partir del nacimiento	Cuantitativa	Expediente clínico.	Años
Género	Demográfica	Característica biológica que permite clasificar a los seres humanos en hombres o mujeres	Sexo: masculino o femenino	Cualitativa dicotómica	Expediente clínico.	Masculino Femenino
Características clínicas	Demográfica	Presentación clínica al momento del diagnóstico	Presentación clínica al momento del diagnóstico	Cualitativa politómica	Expediente clínico.	Si No

Comorbilidad	Confusora	Enfermedad que acompaña a la actual	Según la comorbilidad referida por el expediente	Cualitativa dicotómica	Expediente clínico	Si No
Índice de Charlson	Confusora	La presencia de enfermedades coexistentes o adicionales con referencia a un diagnóstico inicial	Registro de enfermedades consideradas limitantes en la escala funcional	Cualitativa discreta	Expediente clínico	Números Enteros
Gravedad de la enfermedad	Confusora	Grado en que la enfermedad pone en riesgo la vida del enfermo	Grado de gravedad de la enfermedad, medido mediante la escala APACHE-II	Cualitativa	Expediente clínico	Puntos

Disfunción orgánica	Confusora	Función anormal de los órganos corporales	Presencia de alteraciones de la función de los órganos corporales mediante la escala SOFA	Cuantitativa	Expediente clínico	Puntos
---------------------	-----------	---	---	--------------	--------------------	--------

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para el análisis de los datos se utilizó estadística descriptiva para la presentación de los datos.

Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 25 y MedCalc versión 20.123. Las variables cuantitativas se expresaron dependiendo de su distribución, las que tengan distribución normal se expresarán en media con desviación estándar, las que tengan distribución libre en mediana con rango intercuartilar. Las variables cualitativas se expresaron en proporciones. Se compararon las características mediante las pruebas estadísticas pertinentes a la distribución y tipo de variable, utilizando T de Student, U de Mann withney o Chi cuadrada. El valor de significancia estadística será a partir de una $p < 0.05$.

ASPECTOS ÉTICOS

Este protocolo de investigación se realizó con la previa aprobación del Comité Local de Ética e Investigación del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” CMN Siglo XXI en el área de terapia intensiva.

La sepsis y el choque séptico son de las principales causas de ingreso en la unidad de cuidados intensivos y es responsable del 50% de la mortalidad. Se han estudiados subfenotipos clínicos que de acuerdo a características de signos vitales se asociaron a mayor mortalidad como es el caso del estudio en el 2022 por Sivasubramanium V. Bhavani se clasificó en 4 fenotipos clínicos en pacientes con sepsis con las siguientes características Grupo A: hipertérmicos, taquicárdicos, taquipneicos e hipotensos, Grupo B: hipertérmicos, taquicárdicos, taquipneicos e hipertensos, Grupos C: temperatura, frecuencia cardiaca y frecuencia respiratoria más bajas y normotensos y el grupo D: temperatura, frecuencia cardiaca y frecuencia respiratoria más bajas, e hipotensos; observándose una mayor mortalidad en el grupo D y C. En este proyecto consideramos que estos subfenotipos clínicos están asociados a los niveles de interleucinas y así valorar el aumento en la mortalidad en pacientes que ingresan a la unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de sepsis.

De acuerdo a la **Declaración de Helsinki** es la declaración más conocida de la Asociación Médica Mundial. Fue adoptada en 1964 y ha sido enmendada siete veces, la última en la Asamblea General de Octubre de 2013. La actual versión la cual fue en el 2013 es la única oficial, cuyos principios éticos, tal como el respeto por el individuo citado en el Artículo 8, su derecho a la autodeterminación y el derecho a tomar decisiones informadas (Artículos 20, 21 y 22) incluyendo la participación en la investigación, tanto al inicio como durante el curso de la investigación, haciendo hincapié en el deber del investigador hacia el paciente, como lo estipula el Artículo 4, el bienestar del sujeto debe ser siempre precedente sobre los intereses de la ciencia o de la sociedad dispuesto en el Artículo 5, y las consideraciones éticas estipuladas en el Artículo 9, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la

intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación.

Conforme a normas éticas, basadas en el trabajo de la Comisión Nacional para la Protección de los Sujetos Humanos ante la Investigación Biomédica y de Comportamiento (1974-1978) que el Departamento de Salud, Educación y Bienestar de los Estados Unidos de Norteamérica publica en 1978 bajo el nombre de ***Informe Belmont: "Principios éticos y pautas para la protección de los seres humanos en la investigación"***, el cual explica y unifica los principios éticos básicos que se detallan a continuación:

- **Respeto a la Autonomía**; el cual permitirá que los sujetos que ingresen al estudio lo hagan de forma voluntaria y con información adecuada, sin repudiar sus juicios, ni negarle la libertad de actuar sobre la base de estos, con contribución en el estudio, en caso de así solicitarlo, recalcando la confidencialidad de la información proporcionada.
- **No maleficencia**: se realizará un análisis riesgo/beneficio ante el riesgo de daño moral no contemplado que eventualmente pudieran perjudicar directa o indirectamente al paciente participante durante o posterior a la realización de la encuesta.
- **Beneficencia**: todo participante será tratada éticamente respetando sus condiciones, haciendo esfuerzos para asegurar su bienestar, defendiendo sus derechos.
- **Justicia**: con procedimientos razonables y bien considerados para asegurarse que se realizan las evaluaciones correctamente a los participantes, en igualdad de condiciones, evitando bajo toda

circunstancia, procedimientos de riesgo, por motivos de raza, sexo, estado de salud mental, equidad de género con oportunidades de mejora de forma equitativa.

Según el Reglamento de la **Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud**, última reforma DOF 02-04.2014. TÍTULO SEGUNDO De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, CAPÍTULO I el cual establece Disposiciones Comunes conforme a los siguientes artículos:

- Artículo 13.- Que toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.
- Artículo 14.- Que expone las bases en las que deberá desarrollarse la investigación, adaptándose a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, con su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica; realizándose sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo, contando con el consentimiento informado del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal, y ser realizada por profesionales con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud y la supervisión de las autoridades sanitarias competentes, que cuente con los recursos humanos y materiales necesarios, que garanticen el bienestar del sujeto de investigación, previo dictamen favorable de los Comités de Investigación, de Ética en Investigación y de Bioseguridad, en los casos que corresponda.

En el artículo 17 se enfatiza la definición de riesgo de la investigación definida como la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio, el cual se clasifica en:

1. Investigación con riesgo mayor que el mínimo: Son aquéllas en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran: estudios radiológicos y con microondas, ensayos con los medicamentos y modalidades que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, ensayos con nuevos dispositivos, estudios que incluyan procedimientos quirúrgicos, extracción de sangre mayor al 2% del volumen circulante en neonatos, amniocentesis y otras técnicas invasoras o procedimientos mayores, los que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros.

Este estudio representa un riesgo mayor que el mínimo de acuerdo al artículo anterior, ya que, si bien no se hará ninguna intervención en los pacientes, si se llevarán a cabo estudios de rutina mediante la toma de muestras sanguíneas a través de un catéter venoso central.

- Artículo 20, el cual especifica, la realización del estudio de investigación siempre y cuando exista el consentimiento informado, autorizando su participación en la investigación, con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos y riesgos a los que se someterá, con la capacidad de libre elección y sin coacción alguna.
- Artículo 21. Que para que el consentimiento informado se considere existente, el sujeto de investigación o, en su caso, su representante legal deberá recibir una explicación clara y completa, de tal forma que pueda comprenderla.

- Artículo 22, que establece los requisitos para el consentimiento informado, el cual debe ser elaborado por el investigador principal, señalando la información a que se refiere el artículo anterior y atendiendo a las demás disposiciones jurídicas aplicables; revisado y, en su caso, aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la institución de atención a la salud; indicando los nombres y direcciones de dos testigos y la relación que éstos tengan con el sujeto de investigación; en caso de que el sujeto de investigación no supiere firmar, imprimirá su huella digital y a su nombre firmará otra persona que él designe, y se extenderá por duplicado, quedando un ejemplar en poder del sujeto de investigación o de su representante legal.

Según la **NOM-012-SSA2-2012, *Criterios para la Ejecución de Proyectos de Investigación para la Salud en Seres Humanos***, norma que es de observancia obligatoria que establece los criterios normativos de carácter administrativo, ético y metodológico, que en correspondencia con la Ley General de Salud y el Reglamento en materia de investigación para la salud, establecen los requerimientos mínimos para investigación y realización de protocolos de investigación. La misma refiere como requisitos la Autorización de una investigación para la salud en seres humanos por la institución, contar con Carta de consentimiento informado en materia de investigación, la aprobación por los comités en materia de investigación para la salud, garantizar que no expone al sujeto de investigación a riesgos innecesarios y que los beneficios esperados son mayores que los riesgos predecibles, inherentes a la maniobra experimental. Además, establece que en todo protocolo se debe estimar su duración, por lo que es necesario que se anoten las fechas tentativas de inicio y término, así como el periodo calculado para su desarrollo; la justificación para la realización de protocolos debe incluir la información y elementos técnicos suficientes para suponer, que los conocimientos que se pretenden adquirir, no es posible obtenerlos por otro medio, haciendo necesaria la investigación.

La **Ley General de Transparencia y Acceso a la Información Pública** título primero en donde se establecen las disposiciones generales en el Capítulo I, que tiene como Objeto de la Ley establecer los principios, bases generales y procedimientos para garantizar el derecho de acceso a la información en posesión de cualquier autoridad, entidad, órgano y organismo de los poderes Legislativo, Ejecutivo y Judicial, órganos autónomos, partidos políticos, fideicomisos y fondos públicos, así como de cualquier persona física, moral o sindicato que reciba y ejerza recursos públicos o realice actos de autoridad de la Federación, las Entidades federativas y los municipios.

RECURSOS Y FINANCIAMIENTO

RECURSOS FÍSICOS

El Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” y la unidad de cuidados intensivos cuentan con los equipos necesarios que se requieren para la realización de este proyecto.

RECURSOS HUMANOS.

El investigador responsable, en este proyecto tiene experiencia en el manejo con pacientes críticos.

MATERIALES

Computadora personal, acceso a internet, programa de Microsoft office (Excel, Word); paquetería de SPSS. Expedientes electrónicos y físicos de pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos.

FINANCIAMIENTO

No se requiere financiamiento, de la institución o aportación económica de alguna organización externa.

FACTIBILIDAD

El Hospital de Especialidades, UMAE CMNSXXI, IMSS es centro de referencia para atención de paciente críticamente enfermos, siendo sepsis y choque séptico la principal causa de ingreso, contamos con la infraestructura y los recursos humanos necesarios para la atención de pacientes críticamente enfermos con el diagnóstico de sepsis y choque séptico.

RESULTADOS

Se reunió un total de 15 pacientes de los cuales 53.3% fueron hombres y 46.7% mujeres, la mediana de edad fue de 64 años un rango intercuartil (IC) (52-72), de los cuales la principal causa de sepsis fue de origen del sistema nervioso central con un 46.7%, seguido de origen pulmonar con un 26.6% (p 0.05), el 80% de los pacientes fue referido de otra unidad, con comorbilidades entre las principales hipertensión arterial sistémica en un 46.7% diabetes mellitus tipo 2 en un 40% y en tercer lugar padecían insuficiencia renal crónica en un 26.7%, con días de hospitalización previos a UCI con mediana de 1 día (p 0.04), con una mediana de estancia en UCI de 10 días, como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Características basales demográficas y clínicas de sujetos analizados y su comparación de acuerdo a la condición de egreso de UCI				
	Todos	vivos	muerdos	p
n (%)	15	11 (73.33)	4 (26.67)	
Hombre n (%)	8 (53.3)	6 (54.5)	2 (50)	1*
Mujeres n (%)	7 (46.7)	5 (45.5)	2 (50)	
Edad (años)	64 (52-72)	64 (50.5-75)	63 (59.5-67)	0.85°
Peso (Kg)	68(64-72)	68 (63.5-73.5)	67.5 (64-71.5)	0.95°
Talla (cm)	160(160-175)	160 (160-175)	162.5 (155-167)	0.49°
IMC	25 (22.49-29.96)	23.82 (22.51-30.19)	27.09 (24.43-28.09)	0.95°
Tipo de paciente				
Médico n (%)	4 (26.7%)	3 (27.3)	1 (25)	1*
Quirúrgico urgente n (%)	11(73.3%)	8 (72.7)	3 (75)	
Punto de partida de la sepsis				
Pulmonar n (%)	4 (26.6%)	1 (9.1)	3 (75)	0.05*
Urinaria n (%)	1(6.7)	1 (9.1)	0	
Gastrointestinal n (%)	1 (6.7)	1 (9.1)	0	
Tejidos blandos n (%)	2 (13.3)	2 (18.2)	0	
Sistema nervioso central n (%)	7 (46.7)	6 (54.5)	1 (25)	
Lugar de procedencia				
Referido de otro hospital n (%)	12 (80)	8 (72.7)	4 (100)	0.51*
Admisión continua n (%)	3 (20)	3 (27.3)	0	
Comorbilidades				
Hipertensión arterial sistémica n (%)	7(46.7)	5 (45.5)	2 (50)	1*
Diabetes mellitus n (%)	6 (40)	0	(1 (25)	0.27*
Complicaciones de la DM n (%)	2(13.3)	2 (18.2)	0	1*
Dislipidemia n (%)	1 (6.7)			
insuficiencia renal crónica n (%)	4 (26.7)	2 (18.2)	2 (50)	0.51*
Cardiopatía isquémica n (%)	1(6.7)	1 (9.1)	0	1*
Tabaquismo n (%)	4(26.7)	2 (18.2)	2 (50)	0.51*
Días hospitalización previos a UCI	1 (1-2)	1 (1-2)	4.5 (2.5-5)	0.04*

Días estancia en UCI	10 (8-16)	10 (8-14)	11 (5.5-16.5)	0.95
Días posteriores a UCI en hospitalización	6 (2-21)	11 (6-21.5)	0	0.001

n : número; Kg kilogramo; cm: centímetro; IMC: Índice de masa corporal; DM Diabetes mellitus, UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. Exacta de Fisher *, U de Mann Whitney °.

Condiciones de ingreso a la unidad: el 66.7% se encontraba bajo ventilación mecánica invasiva, el 100% con presencia de catéter venoso central y sonda foley, dentro de la terapéuticas que recibieron el 80% se encontraba con sedación, con aporte de vasopresor en un 66.7%; el 40 % de los pacientes desarrollaron lesión renal aguda. Como se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Características clínicas de sujetos y terapéutica recibida analizados y su comparación de acuerdo a la condición de egreso de UCI

n (%)	Todos	vivos 11	mueritos 4	P
Condiciones de ingreso				
Ventilación mecánica	10 (66.7)	7 (63.6)	3 (75)	1*
Sonda foley	15 (100)	11 (100)	4 (100)	1*
Sonda nasogástrica	12(80)	9 (81.8)	3 (75)	0.6*
Cateter central	15(100)	11 (100)	4 (100)	1*
Otro dispositivo	4(26.7)	2 (18.2)	2 (50)	0.51*
Terapéuticas recibidas				
TRRC (PRISMA)	2 (13.3)	1 (9.1)	1 (25)	0.47*
Hemodiálisis	2 (13.3)	0	2(18.2)	1*
LRA	6 (40)	5 (45.5)	1 (25)	0.6*
Sedación	12 (80)	9 (81.8)	3 (75)	1*
Relajante muscular	0			
Vasopresor	10(66.7)	7 (63.6)	3 (75)	1*
Esteroide	1 (6.7)	1 (9.1)	0	1*
Cultivos				
cultivo de secrecion bronquial	15 (100)	11 (100)	4 (100)	1*
hemocultivo	15 (100)	11 (100)	4 (100)	1*
Urocultivo	14 (93.3)	11 (100)	3 (75)	0.27*
herida quirúrgica	4 (26.7)	4 (36.4)	0	0.51*
Otro	6 (40)	5 (45.5)	1 (25)	0.6
Tratamiento				
Uso de antibiótico previo al ingreso	6(40)	6 (54.5)	0	0.1
Se modificó el tratamiento antibiótico	8(53.3)	6 (54.5)	2 (50)	1
Tratamiento empírico al ingreso a UCI	12(80)	9 (81.8)	3 (75)	1

n : número; TRRC:Terapia de reemplazo renal continua, LRA: Lesión renal aguda, UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

Se compararon las características de su ingreso. Al 100% de los pacientes se tomó cultivo de aspirado traqueal y hemocultivo, un 93.3% se tomó urocultivo, de los pacientes ingresados el 40% de los paciente recibió tratamiento antibiótico previo a ingreso a UCI y en el 53.3% se realizó cambio de antibiótico.

Se compararon las características basales demográficas y clínicas de acuerdo a la condición de egreso de UCI en el cual el 73.3% egreso vivo y el 26.67% egreso muerto, el 54.4 % de los hombres egresaron vivos y el 50 % egreso muerto. De las mujeres el 73.3% ingresó por procedimiento quirúrgico urgente, el origen de la infección fue sistema nervioso central, que ocupó un 46.7% de los cuales un 54.5% egreso vivo y el 25% egreso muerto; en un 26.6% de origen pulmonar de los cuales un 9.1% egreso vivo y un 75% su egreso muerto; el 80% fue referido de otro hospital.

Resultados de los laboratorios de ingreso y egreso de los pacientes vivos: mediana de creatinina de 1.16 mg/dl y los que egresaron muertos con mediana de creatinina 6.36 mg/dl, la mediana de sodio de los vivos fue de 138.7 mEq/L y de los muertos 141 mEq/L, la mediana de lactato de los vivos es 1.55 mmol/L y de los muertos 2 mmol/L, la mediana de los leucocitos de los egresados vivos fue de $14.98 \times 10^3/uL$ y de los muertos fue de $12.72 \times 10^3/uL$, la mediana de hemoglobina de los vivos fue de 12.7 g/dL y de los muertos 9.55 g/dL, la mediana de plaquetas de los vivos de $286 \times 10^3/uL$ y de los muertos fue de $157 \times 10^3/uL$ como se muestra en la siguiente tabla 3.

Tabla 3. Características de laboratorios de ingreso

	vivos	muertos	p
n (%)	11	4	
Glucosa (mg/dl)	152 (124.5-175)	142.5 (132-152)	0.23
Urea (mg/dl)	51.2 (28.1-143)	73.2 (22.2-176)	0.39
Creatinina (mg/dl)	1.16 (0.62-2.73)	6.36 (1.13-17.55)	0.19
Proteínas totales (g/dl)	5.2 (4.9-5.65)	5.9 (5.25-6.35)	0.86
Sodio (mEq/L)	138.7 (132-140.5)	141 (133.75-144.5)	0.61
Potasio (mEq/L)	4.16 (3.7-4.55)	5.34 (3.93-6.7)	0.39
Cloro (mEq/L)	106.8 (101.5-108)	105.5 (99.5-111)	0.39
Albumina (g/dL)	2.0 (1.85-2.55)	2.8 (2.3-3.1)	0.34
Globulina (g/dL)	3.1 (2.75-3.7)	3.05 (2.7-3.5)	0.46
Bilirrubina total (mg/dl)	0.74 (0.31-1.06)	0.75 (0.57-1.02)	0.19
Bilirrubina directa (mg/dl)	0.38 (0.28-0.73)	0.51 (0.32-0.66)	0.39

Bilirrubina indirecta (mg/dl)	0.29 (0.13-0.36)	0.35 (0.29-0.42)	0.34
TGO/AST (U/L)	40 (15.5-86)	49.5 (33.5-176)	0.39
TGP/ALT (U/L)	80 (63.5-119)	87 (44.5-117)	0.28
Fosfatasa alcalina (U/L)	45 (31-61)	64 (58-120.5)	0.86
DHL (U/L)	233 (116.5-275)	247 (178-470.5)	0.12
Calcio (mg/dl)	7.7 (7.0-8.8)	7.7 (7.5-7.95)	0.69
Fósforo (mg/dl)	4.25 (3.1-5.1)	6.25 (4.45-7.45)	0.12
Magnesio (mg/dl)	1.87 (1.7-2.0)	2.12 (2.04-2.46)	0.001
TP (Segundos)	14.95 (12.8-16.8)	13.7 (12.65-14.65)	0.41
TPT (Segundos)	28.55 (26.7-31.6)	33.5 (31.55-37.75)	0.01
INR	1.38 (1.18-1.52)	1.27 (1.17-1.38)	0.57
pH venoso	7.32(7.17-7.41)	7.21 (7.14-7.24)	0.77
pCO2 venoso (mmHg)	36.5(35-43)	42.5 (33-52.5)	0.77
SvcO2 %	55.5(50-77)	62(51-69.5)	0.23
Lactato (mmol/L)	1.75(1.2-2.1)	1.6(1.4-2.2)	0.86
Déficit de base	-6.1(-12 a 0.16)	-12.95(-14.35 a -8.7)	0.15
pH arterial	7.38(7.25-7.49)	7.23(7.17-7.32)	0.33
pCO2 arterial (mmHg)	33(30-39)	33.5(29-39)	0.69
SaO2 %	89 (80-96)	94(93-97.5)	0.12
Lactato (mmol/L)	1.55(1-1.8)	2 (1.1-8.7)	0.77
Déficit de base	-6.65 (-11 a 0.1)	-12.7 (-14.65 a -8.35)	0.34
Leucocitos (10*3/uL)	14.98 (13.24-23.35)	12.72 (11.18-15.51)	0.34
Hemoglobina (g/dl)	12.7 (9.6-13.5)	9.55 (8.25-11.25)	0.14
Plaquetas (10*3/uL)	286 (168.5-343)	157 (103.5-181)	0.22

n : número; paO2: presión arterial de oxígeno, pcO2: presión arterial de dióxido de carbono, Na+: sodio, K+: Potasio, TP: Tiempo de protrombina, TPT: Tiempo de tromboplastina activada, VCM: Volumen Corpuscular Medio, HCM: Hemoglobina Corpuscular Media, MCHC: Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media, RDW: Ancho de Distribución Eritrocitaria, BUN: Nitrógeno Ureico en Sangre, LDH: Lactato Deshidrogenasa, ; UCI: Unidad de Cuidados . * Chi cuadrada; + Exacta de Fisher ° U de Mann Whitney.

En la siguiente tabla se describen los signos vitales de ingreso: la mediana de temperatura en vivos fue de 35.5° C y en muertos 35° C, la presión arterial media en vivos fue de 77 mmHg y en muertos de 77 mmHg, la mediana de presión sistólica en vivos fue de 108 mmHg y en muertos de 85.5 mmHg, la mediana de frecuencia cardíaca en vivos fue de 69 y en muertos de 72.5 latidos por minuto, como se muestra en la siguiente tabla 4.

	vivos	muertos	p
n (%)	11	4	
Temperatura	35.5 (35-36.45)	35(34-35.5)	0.22
Presión arterial media	77 (73-88.5)	77 (55.5-93.5)	0.57
Presión arterial sistólica	108 (101-132.5)	85.5 (77-109.5)	0.1
Frecuencia cardíaca	69 (61-84)	72.5 (66.5-77.5)	0.85
Frecuencia respiratoria	16 (14-16.5)	16 (13.5-19.5)	0.75

Los niveles de interleucina 1b la mediana en vivos fue de 53.39 y en muertos de 220.03, de interleucina 8 en vivos 158.14 y muertos 98.37, interleucina 6 en vivos fue de 31.79 y en muerto 97.28, los niveles de interleucina 10 en vivos 7.78 y muertos de 14.7, el factor de necrosis tumoral en vivos de 13.37 y muerto 5692.73; como se muestra en la siguiente tabla 5.

Tabla 5. Características y niveles de interleucinas			
	vivos	muertos	p
n (%)	11	4	
IL-1b	53.39 (21.34-112.34)	220.03 (109.2-299.84)	0.22
IL-8	158.14 (65.08-373.64)	98.37 (47.88-350.75)	0.66
IL-6	31.79 (19.02-63.08)	97.28 (21.09-321)	0.48
IL-10	7.78 (5.96-21.35)	14.7 (5.06-66.28)	0.75
TNF	13.37 (2.85-142.03)	5692.73 (82.32-11881.33)	0.22

H0: Hora 0, H1: Hora 1, H2: Hora 2, H3: Hora 3, H4: Hora 4, H5: Hora 5, H6: Hora 6, H7.: Hora 7, H8: Hora 8; PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica; PAM: Presión arterial media, FC: Frecuencia cardiaca, FR : Frecuencia respiratoria; Temp: Temperatura; IL-1b: Interleucina 1b, IL-8: Interleucina 8, IL-6: Interleucina 6, IL-10: Interleucina 10, TNF: Factor de necrosis tumoral.

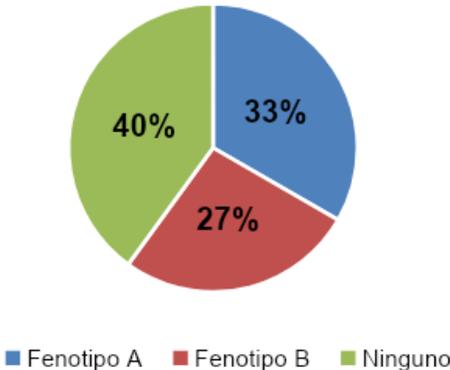
Condiciones de egreso de los pacientes: 11 egresaron vivos y 4 muertos. De los pacientes vivos, 6 se fueron extubados, 1 con ventilación mecánica y 4 con traqueostomía.

De los pacientes muertos 3 con ventilación mecánica y 1 con traqueostomía, como se muestra en la siguiente tabla 5

Tabla 6. Características clínica de egreso, tratamiento y cultivos durante hospitalización de sujetos analizados			
	vivos	muertos	p
n (%)			
Condiciones de vía aérea			
Extubado	6		
Ventilación mecánica	1	3	
Traqueostomía	4	1	0.09

Los subfenotipos que se encontraron en los pacientes fueron del grupo A,B y ninguno; del grupo A 4 pacientes (33%),del grupo B 5 pacientes (27%) y ninguno 6 pacientes (40%) como se muestra a continuación.

Figura de distrubucion de tipos de fenotipos de sepsis



A continuación se describen las características de los signos vitales de acuerdo a los fenotipos; se agrupó el fenotipo A con presión arterial media de 65-90 mmHg, frecuencia cardiaca 50-90 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 16-24 respiraciones por minuto y temperatura 36-37.9 °C; el fenotipo B presión arterial media fue mayor 90 mmHg, frecuencia cardiaca menor 90 latidos por minuto, frecuencia respiratoria mayor 24 respiraciones por minuto y temperatura mayor a 37.9 °C; y en el grupo de ninguno caracterizado por presión arterial media menor a 65 mmHg, frecuencia cardiaca menor 50 latidos por minuto, frecuencia respiratoria menor a 16 respiraciones por minuto y temperatura menor a 36°C.

De acuerdo a la presión arterial media fue significativo en la primera hora con una p (0.01) con una media de 63 mmHg de la presión arterial media en la hora 0 en el fenotipo y en el fenotipo B 104 mmHg como se muestra en la siguiente tabla y figura.

Tabla 6. Comparación de signos vitales de acuerdo a fenotipo asignado				
	Fenotipo A	Fenotipo B	Sin grupo	p*
PAM 0	63 (59-69)	104 (97-121.5)	73.5 (72-84)	0.01
PAM 1 h	72 (69-85)	90 (73-111.5)	83 (77-90)	0.46
PAM 2 h	81 (81-90)	84.5(77-110.5)	79.5 (74-83)	1
PAM 3 h	73 (71-82)	91.5 (87.5-104)	85 (81-90)	0.08
PAM 4 h	76 (64.5-81)	84 (74.26-97.5)	78.5 (69.5-91)	0.14
PAM 5 h	76 (74-77)	89.5(85.5-93)	83.5 (79-90)	0.04
PAM 6 h	77 (72-82)	76.5 (72.581.5)	77.5(72-83)	0.9
PAM 7 h	82(76-93)	86.5(79-88.5)	77.5 (70-79)	1
PAM 8 h	79 (65-82)	81.5 (78.5-92)	85 (80-95)	0.38

*Prueba de Kruskal-Wallis; PAM=Presión arterial media

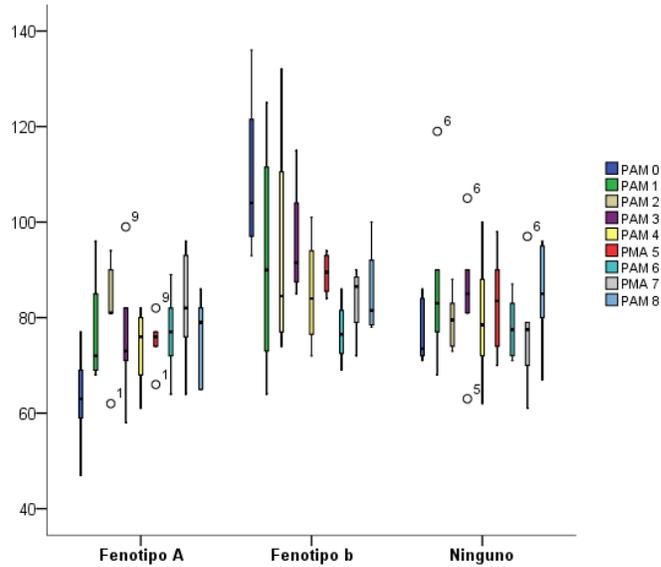


Figura 1. Presión arterial media desde tiempo 0 a las 8 horas de estancia en UCI por fenotipo.

Según la frecuencia cardíaca no hubo diferencia significativa durante el seguimiento horario que se le dio en cada uno de los grupos estudiados como se muestra en la siguiente tabla y figura

Tabla 7. Comparación de signos vitales de acuerdo a fenotipo asignado				
	Fenotipo A	Fenotipo B	Sin grupo	p*
FC 0	75 (70-88)	74(59-94)	66(62-80)	0.46
FC 1 h	80(78-88)	74(60-93.5)	62(60-72)	0.46
FC 2 h	78(72-88)	70.5(59.5-89.5)	63.5(60-70)	0.38
FC 3 h	70(70-82)	69.5(53-81)	61(60-65)	0.32
FC 4 h	70(70-73)	71.5(56.5-81.5)	62(60-68)	0.81
FC 5 h	74(70-80)	70(57.5-77.5)	64(62-70)	0.38
FC 6 h	74(70-75)	70.5(61.5-78)	64.5 (55-78)	0.54
FC 7 h	74(70-81)	71(61.5-80.5)	62.5(55-66)	0.63
FC 8 h	76(75-84)	70.5(64.5-81.5)	65(60-68)	0.32

*Prueba de Kruskal-Wallis; FC= Frecuencia cardíaca

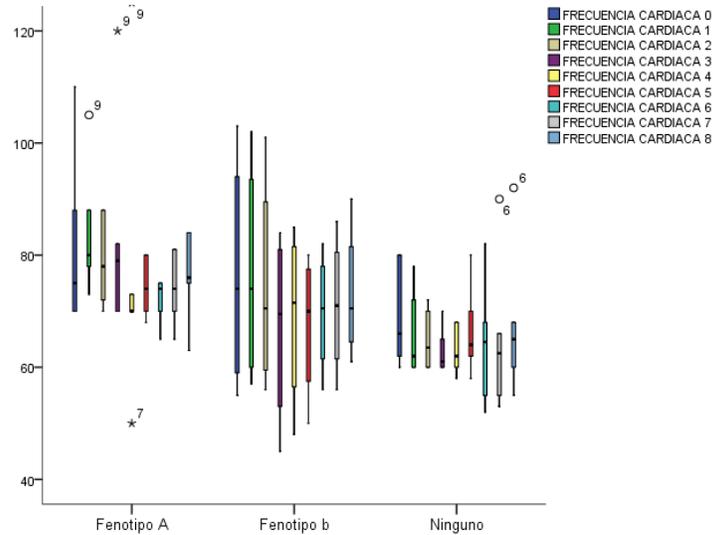


Figura 2. Frecuencia cardiaca desde tiempo 0 a las 8 horas de estancia en UCI por fenotipo.

De acuerdo a la frecuencia respiratoria fue significativo en la hora 0 con una p (0.03), en la hora 1 con una p (0.08), en la hora 3 y 4 con una p (0.06), como se muestra en la siguiente tabla y figura.

Tabla 8. Comparación de signos vitales de acuerdo a fenotipo asignado				
	Fenotipo A	Fenotipo B	Sin grupo	p*
FR 0	14(12-14)	18.5(17.23)	15(14-16)	0.03
FR 1 h	14(12-14)	18(17.5-21.5)	16(15-18)	0.08
FR 2 h	14(10-15)	18(14.5-21.5)	14.5(14-16)	0.14
FR 3 h	14(10-16)	18.5(16.5-21.5)	15(14-16)	0.06
FR 4 h	14(12-15)	18(15.5-21.5)	16(14-16)	0.06
FR 5 h	14(12-16)	17(15-19)	16(15-16)	0.1
FR 6 h	14(14-18)	18(16-21)	16(15-16)	0.13
FR 7 h	18(14-18)	18(15-22.5)	16(16-16)	0.38
FR 8 h	18(14-18)	19(17-21.5)	16(15-16)	0.21

*Prueba de Kruskal-Wallis; FR= Frecuencia respiratoria

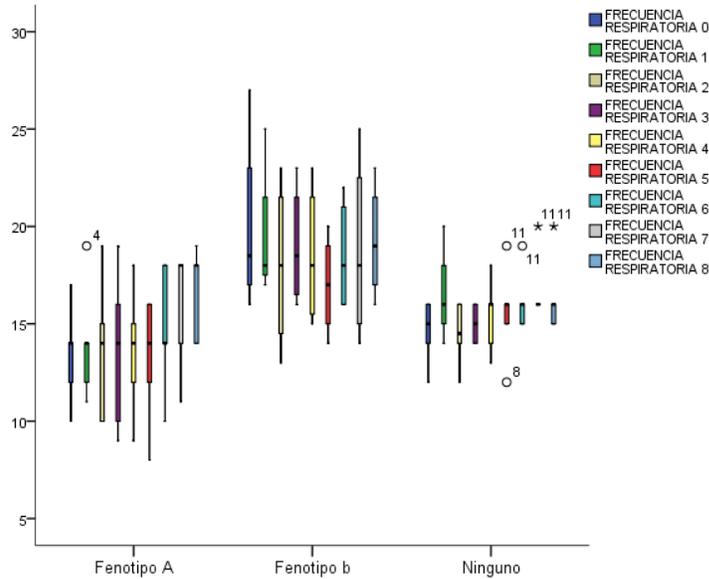


Figura 3. Frecuencia respiratoria desde tiempo 0 a las 8 horas de estancia en UCI por fenotipo.

Según los valores de temperatura desde su hora 0 a la hora 8 sin ser significativo en ninguno de los grupos como se muestra en la la siguiente tabla y figura.

Tabla 8. Comparación de signos vitales de acuerdo a fenotipo asignado

	Fenotipo A	Fenotipo B	Sin grupo	p*
TEMP °C 0	35.5(34-36)	35.3(34.5-36.05)	35.9(35-36.5)	0.9
TEMP °C 1 h	35.5(35-36)	36.05(35.25-36.49)	35.8(34.5-36.2)	0.53
TEMP °C 2 h	36.1(36-36.4)	36.2(35.7-36.8)	35.75(34.3-36)	0.81
TEMP °C 3 h	36 (36-36)	36(35.8-36)	35.75(34.5-36)	0.66
TEMP °C 4 h	36(35.7-36.2)	35.9(35.35-36.15)	35.7(35.3-36.1)	0.81
TEMP °C 5 h	36(36-36)	35.9(35.8-36.3)	35.8(35.5-36.1)	0.81
TEMP °C 6 h	36(36-36)	36.1(35.9-36.4)	35.8(35.3-36.2)	0.52
TEMP °C 7 h	36(36-36)	36.3(36.1-36.5)	36.05(35.3-36.5)	0.90.5
TEMP °C 8 h	36(35.8-36)	36.45(36.2-37)	35.6(35-36.4)	0.1

*Prueba de Kruskal-Wallis; TEMP = Temperatura

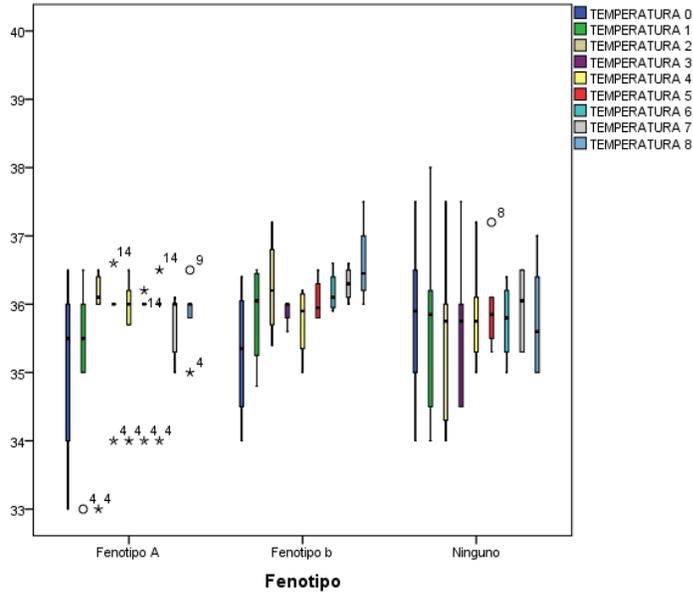


Figura 4. Temperatura desde tiempo 0 a las 8 horas de estancia en UCI por fenotipo.

DISCUSIÓN

Se presentan los subfenotipos clínicos de sepsis utilizando signos vitales que se encuentran disponibles en cualquier unidad hospitalaria en este caso en la unidad de cuidados intensivos en los pacientes que ingresaron con el diagnóstico de sepsis o choque séptico.

En el presente estudio no hubo diferencias en las características demográficas y de estudios de laboratorio, los resultados más relevantes de nuestro estudio fueron que el 73.33% egresaron vivos y el 26.67% egresaron muertos, de los subfenotipos que se encontraron en los pacientes fueron del grupo A en un 33%, el grupo B 27% y de lo que no entraron en ningún grupo fue del 40%; los pacientes que estuvieron hospitalizados previo al ingreso a la unidad de cuidados intensivos tuvieron una mayor mortalidad con una prueba estadísticamente significativa con $p < 0.04$.

Estudios previos han identificado entre dos y seis subfenotipos de sepsis mediante la aplicación de enfoques no supervisados, como k-medias y análisis de clases latentes, a datos clínicos y de biomarcadores de registros de salud electrónicos y ensayos controlados aleatorios.²⁵⁻²⁹ La mayoría de los estudios han identificado subfenotipos utilizando mediciones estáticas de biomarcadores o signos vitales.

En la sepsis, ha habido más variabilidad en los subfenotipos clínicos. Seymour et al. identificó cuatro subfenotipos utilizando laboratorios y signos vitales, pero estos subfenotipos no tuvieron una interacción significativa con los tratamientos en los ECA.²⁶

En la sepsis, se han realizado muchos esfuerzos para identificar endotipos mediante el uso de genómica y transcriptómica.²⁷ Sin embargo, la genotipificación no se realiza de forma rutinaria en la práctica clínica diaria y, por lo tanto, dicha práctica permanece en la etapa de investigación. También se sugiere implementar una estrategia de fluidos individualizada para la sepsis.²⁸ Sin embargo, falta evidencia empírica sobre cómo individualizar a los pacientes con sepsis en función de variables clínicas.

En la actualidad, se proponen más de 100 subtipos de sepsis, sin conciencia de superposición (o implicaciones clínicas), en parte debido a la falta de datos en una sola cohorte para calcular cada uno de los subtipos.²²

Los pacientes con sepsis se identificaron en pacientes infectados con SOFA mayor o igual a 2 en las primeras 24 horas de ingreso, se tomaron los laboratorios en las primeras 24 horas y si tenían varias determinaciones se tomó el valor máximo y se excluyeron a los pacientes que fueron trasladados a la UCI después de 72 horas de la presentación en el hospital.²²

En el Grupo A era el subfenotipo hipertérmico, taquicárdico, taquipneico e hipotenso. El grupo A tenía lactato, recuento de glóbulos blancos y proporción de neutrófilos linfocitos elevados. El grupo B era hipertérmico, taquicárdico y taquipneico, pero no tanto como el grupo A. Además, estos pacientes eran hipertensos y tenían una alta prevalencia de comorbilidades basales, como insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad renal crónica. Los grupos C y D tenían temperaturas más bajas, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria. El grupo C fue normotenso mientras que el grupo D fue el subfenotipo más hipotenso. Los grupos A y D tuvieron una mayor razón de probabilidades de mortalidad en las cohortes de entrenamiento y validación en comparación con el grupo C.²²

Dentro de las limitaciones de este trabajo se puede señalar que se realizó en un centro hospitalario siendo este un hospital de referencia por lo que la heterogeneidad de los subfenotipos incluidos en el estudio no pudo ser variable ya que por ser un hospital de referencia la mayoría de los pacientes presentaba un grado de complejidad y gravedad importante por lo que solo se encontraron solo subfenotipos A. Otra desventaja fue el número de pacientes que se incluyeron en el estudio ya que fue un número reducido por ser un estudio de conveniencia.

CONCLUSIÓN

Los subfenotipos de sepsis identificados en los sujetos analizados fueron el A, B y sin grupo. No se encontró asociación con la condición clínica de egreso en ninguno de los fenotipos. Los sujetos que tenían hospitalización previa a su ingreso a la unidad de cuidados intensivos tuvieron mayor mortalidad.

BIBLIOGRAFÍA.

1.-Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801-10.

2.-Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, Colombara DV, Ikuta KS, Kissoon N, Finfer S, Fleischmann-Struzek C, Machado FR, Reinhart KK, Rowan K, Seymour CW, Watson RS, West TE, Marinho F, Hay SI, Lozano R, Lopez AD, Angus DC, Murray CJL, Naghavi M. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020 Jan 18;395(10219):200-211.

3.- Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, Ferreira EM, Angotti Carrara FS, Sousa JL, Caixeta N, Salomao R, Angus DC, Pontes Azevedo LC; SPREAD Investigators; Latin American Sepsis Institute Network. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. *Lancet Infect Dis*. 2017 Nov;17(11):1180-1189.

4.-Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2013 Dec;13(12):862-74.

5.-Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*. 2003 Jan 9;348(2):138-50. doi: 10.1056/NEJMra021333.

6.-Barichello T, Generoso JS, Singer M, Dal-Pizzol F. Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis-a narrative review. *Crit Care*. 2022 Jan 6;26(1):14.

7.-Joffre J, Hellman J, Ince C, Ait-Oufella H. Endothelial Responses in Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Aug 1;202(3):361-370.

8.- Uchimido R, Schmidt EP, Shapiro NI. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. *Crit Care*. 2019 Jan 17;23(1):16.

9.- Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol*. 2017 Jul;39(5):517-528.

- 10.-** Munford RS, Pugin J. Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can be immunosuppressive. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Feb;163(2):316-21.
- 11.-** Roquilly A, Villadangos JA. The role of dendritic cell alterations in susceptibility to hospital-acquired infections during critical-illness related immunosuppression. *Mol Immunol.* 2015 Dec;68(2 Pt A):120-3.
- 12.-** Adrie C, Lugosi M, Sonnevile R, Souweine B, Ruckly S, Cartier JC, Garrouste-Orgeas M, Schwebel C, Timsit JF; OUTCOMEREA study group. Persistent lymphopenia is a risk factor for ICU-acquired infections and for death in ICU patients with sustained hypotension at admission. *Ann Intensive Care.* 2017 Dec;7(1):30. doi: 10.1186/s13613-017-0242-0. Epub 2017 Mar 17.
- 13.-** Drewry AM, Samra N, Skrupky LP, Fuller BM, Compton SM, Hotchkiss RS. Persistent lymphopenia after diagnosis of sepsis predicts mortality. *Shock.* 2014 Nov;42(5):383-91.
- 14.-** López-Bojórquez LN, Dehesa AZ, Reyes-Terán G. Molecular mechanisms involved in the pathogenesis of septic shock. *Arch Med Res.* 2004 Nov-Dec;35(6):465-79.
- 15.-** Fantuzzi L, Puddu P, Varano B, Del Cornò M, Belardelli F, Gessani S. IFN-alpha and IL-18 exert opposite regulatory effects on the IL-12 receptor expression and IL-12-induced IFN-gamma production in mouse macrophages: novel pathways in the regulation of the inflammatory response of macrophages. *J Leukoc Biol.* 2000 Nov;68(5):707-14.
- 16.-** Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, Chang CH, Elliott CF, Xu Z, Berry S, Clermont G, Cooper G, Gomez H, Huang DT, Kellum JA, Mi Q, Opal SM, Talisa V, van der Poll T, Visweswaran S, Vodovotz Y, Weiss JC, Yealy DM, Yende S, Angus DC. Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis. *JAMA.* 2019 May 28;321(20):2003-2017.
- 17.-** Bhavani SV, Carey KA, Gilbert ER, Afshar M, Verhoef PA, Churpek MM. Identifying Novel Sepsis Subphenotypes Using Temperature Trajectories. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Aug 1;200(3):327-335.
- 18.-** Fernando SM, Tran A, Taljaard M, Cheng W, Rochweg B, Seely AJE, Perry JJ. Prognostic Accuracy of the Quick Sequential Organ Failure Assessment for

Mortality in Patients With Suspected Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2018 Feb 20;168(4):266-275.

19.- Gu Q, Prasad V, Heldt T. Characterizing Fluid Response and Sepsis Progression in Emergency Department Patients. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2019 Jul;2019:510-513.

20.- Prasad V, Lynch JC, Filbin MR, Reisner AT, Heldt T. Clustering Blood Pressure Trajectories in Septic Shock in the Emergency Department. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2019 Jul;2019:494-497.

21.- Brown SM, Sorensen J, Lanspa MJ, Rondina MT, Grissom CK, Shahul S, Mathews VJ. Multi-complexity measures of heart rate variability and the effect of vasopressor titration: a prospective cohort study of patients with septic shock. *BMC Infect Dis.* 2016 Oct 10;16(1):551.

22.- Bhavani SV, Semler M, Qian ET, Verhoef PA, Robichaux C, Churpek MM, Coopersmith CM. Development and validation of novel sepsis subphenotypes using trajectories of vital signs. *Intensive Care Med.* 2022 Nov;48(11):1582-1592. doi: 10.1007/s00134-022-06890-z. Epub 2022 Sep 24.

23.- Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, Colombara DV, Ikuta KS, Kissoon N, Finfer S, Fleischmann-Struzek C, Machado FR, Reinhart KK, Rowan K, Seymour CW, Watson RS, West TE, Marinho F, Hay SI, Lozano R, Lopez AD, Angus DC, Murray CJL, Naghavi M. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 2020 Jan 18;395(10219):200-211.

24.- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001 Jul;29(7):1303-10.

25.- Vincent JL, Marshall JC, Namendys-Silva SA, François B, Martin-Loeches I, Lipman J, Reinhart K, Antonelli M, Pickkers P, Njimi H, Jimenez E, Sakr Y; ICON investigators. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med.* 2014 May;2(5):380-6.

26.- Shankar-Hari M, Santhakumaran S, Prevost AT, Ward JK, Marshall T, Bradley C, Calfee CS, Delucchi KL, Sinha P, Matthay MA, Hackett J, McDowell C, Laffey JG, Gordon A, O'Kane CM, McAuley DF. Defining phenotypes and treatment effect

heterogeneity to inform acute respiratory distress syndrome and sepsis trials: secondary analyses of three RCTs. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2021 Jul.

27.- Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, Chang CH, Elliott CF, Xu Z, Berry S, Clermont G, Cooper G, Gomez H, Huang DT, Kellum JA, Mi Q, Opal SM, Talisa V, van der Poll T, Visweswaran S, Vodovotz Y, Weiss JC, Yealy DM, Yende S, Angus DC. Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis. *JAMA*. 2019 May 28;321(20):2003-2017.

28.- Zhang Z, Zhang G, Goyal H, Mo L, Hong Y. Identification of subclasses of sepsis that showed different clinical outcomes and responses to amount of fluid resuscitation: a latent profile analysis. *Crit Care*. 2018 Dec 18;22(1):347.

29.- Knox DB, Lanspa MJ, Kuttler KG, Brewer SC, Brown SM. Phenotypic clusters within sepsis-associated multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med*. 2015 May;41(5):814-22.

ANEXO

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

	
<p>Formato de captura de paciente</p> <p>ID Paciente</p> <p>CAMA:</p> <p>NSS:</p> <p>Iniciales</p> <p>Edad:</p> <p>Sexo: (1) Hombre (2) Mujer</p> <p>Peso (kg):</p> <p>Talla (m):</p> <p>Ocupación</p> <p>Fecha de a hospital (DD.MM.AA)</p> <p>Fecha de ingreso a UCI (DD.MM.AA)</p>	
<p>CRITERIOS DE INCLUSIÓN.</p> <ul style="list-style-type: none">● Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de sepsis que ingresan a la UCI● Paciente con sexo indistinto	
<p>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.</p> <ul style="list-style-type: none">● Pacientes con cáncer o enfermedades inmunosupresoras● Pacientes que no aceptan participar en el estudio● Pacientes que hayan recibido transfusión sanguínea 15 días previos a la toma de la muestra	

Sepsis en UCI					
ID:					
Comorbilidades (Indice de Charlson)					
Diabetes	Si (1)	No (0)	Hipertensión Arterial	Si (1)	No (0)
Complicación cronica de DM	Si (1)	No (0)	Dislipidemia	Si (1)	No (0)
Enfermedad arterial periferica	Si (1)	No (0)	Insuficiencia cardiaca IV	Si (1)	No (0)
Enfermedad vascular cerebral	Si (1)	No (0)	Cardiopatía isquemica /IAM	Si (1)	No (0)
Demencia	Si (1)	No (0)	Insuficiencia renal cronica	Si (1)	No (0)
Epilepsia	Si (1)	No (0)	Insuficiencia hepatica aguda	Si (1)	No (0)
Enf. Tejido conectivo	Si (1)	No (0)	Cirrosis hepatica	Si (1)	No (0)
Hipotiroidismo	Si (1)	No (0)	Lupus	Si (1)	No (0)
inmunosupresión	Si (1)	No (0)	infección VIH /SIDA	Si (1)	No (0)
RCP previo a ingreso	Si (1)	No (0)	EPOC	Si (1)	No (0)
Linfoma	Si (1)	No (0)	Leucemia	Si (1)	No (0)
Tumor solido	Si (1)	No (0)	Ulcera gastroduodenal	Si (1)	No (0)
Tabaquismo	Si (1)	No (0)	Exposición humo	Si (1)	No (0)
Quemado	Si (1)	No (0)	Otro	Si (1)	No (0)
Tipo de paciente					
Medico (1)	Quirurgico programado(2)	Quirurgico urgente (<24 hrs)(3)	Otro (4)		
Lugar de procedencia					
Referido otro Hospital (1)	Admisión continua (2)	Hospitalización (3)			
Quirofano (4)	Otro (5)	Especifique:			
Motivo de ingreso					

Condiciones de ingreso a UCI				
Ventilación mecánica	Si (1)	No (0)	Invasiva	Si (1) No (0)
Fecha de intubación (DD.MM.AA):				
Sonda foley	Si (1)	No (0)	Fecha de colocación (DD.MM.AA):	
Sonda nasogastrica	Si (1)	No (0)	Fecha de colocación (DD.MM.AA):	
Cateter central	Si (1)	No (0)	Fecha de colocación (DD.MM.AA):	
Otro dispositivo	Si (1)	No (0)	Fecha de colocación (DD.MM.AA):	
TERAPEUTICAS RECIBIDAS				
TRRC (PRISMA)	Si (1)	No (0)		
HEMODIALISIS	Si (1)	No (0)		
Lesión renal aguda al ingreso	Si (1)	No (0)		
Sedación	Si (1)	No (0)		
Relajante muscular	Si (1)	No (0)		
Esteroides	Si (1)	No (0)		

Parametros diarios

	Dia 0 (Ingreso a UC) / / (dd/mm/aa)	Dia 1: / / (dd/mm/aa)	Dia 2: / / (dd/mm/aa)	Dia 4: / / (dd/mm/aa)	Dia 5: / / (dd/mm/aa)	Dia 6: / / (dd/mm/aa)
Modo ventilatorio:						
Indicación de ventilación mecánica						
Intubación orotraqueal						
Reintubación						
Sondas toracicas						
Posición prono						
Prueba de retiro						
F _{IO2} (0.21-1.0)						
Volumen corriente ml						
PEEP cmH ₂ O						
Presión maxima cmH ₂ O						
Presión meseta cmH ₂ O						
Presión media cmH ₂ O						
Frecuencia respiratoria						
Gases arteriales / Saturación / Rx torax						
pH						
Paco ₂ kPa □						
PaO ₂ kPa □						
HCO ₃ mEq/L						
Lactato						
Saturación oxígeno por pulso-oximetría si no						
Radiografía de torax (numero de cuadrantes)		1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 0	1 2 3 4 0	1 2 3 4 0
Secreciones traqueobronquiales						
Derrame pleural						
Parametros de inflamación						
Proteína C reactiva						
Procalcitonina						
Leucocitos x10 ⁹ /L						
Disfunción orgánica						
PAM (La más baja)						
Frec cardiaca (la más alta) latidos						
Temperatura °C						
Bilirubina total □ umol/L □						
Albumina						
Plaquetas						
Glucosa						
Escala de coma de Glasgow						
Presión venosa central mm						
Terapia de reemplazo renal SI □ No □		SI □ No □				
Vasopresores/inotropicos/tratamiento sepsis						
Noradrenalina (max)		.				
Dopamina (max)		.				
Dobutamina (max)		.				
Vasopresina (max)		.				
Adrenalina (max)		.				
Otros (describir)						
Esteroides (S/N), tipo, dosis/día						
Balance líquidos						
Gasto urinario						
Otras perdidas						
Hidroxiethylalmidon 6%						
Hidroxiethylalmidon 10%						
Gelatina						
Albumina (4%-5%)						
Albumina (20%-25%)						
Cristaloides						
Concentrados eritrocitarios						
Nutrición parenteral						
Dieta enteral						
Otros (describir)						

Parámetros horarios

	Hora 0	Hora 1	Hora 2	Hora 3	Hora 4	Hora 5	Hora 6	Hora 7	Hora 8
Presión arterial sistólica (mmHg)									
presión arterial diastólica (mmHg)									
Presión arterial media (mmHg)									
Frecuencia cardiaca									
Frecuencia respiratoria									
Temperatura ° C									

NIVELES DE INTERLEUCINAS	Día 1
IL-1a	
IL-6	
TNF	
IL-10	

Variables fisiológicas para cálculo de severidad de enfermedad	
Temperatura - (°C)	
PAM (mmHg)	
Presión arterial sistólica (mmHg), (la mas baja)	
Uso de fármacos vasoactivos previos al ingreso a UCI (dosis)	
Frecuencia cardiaca (Latidos x min)	
Frecuencia respiratoria (Resp x min)	
Si tiene una FiO2 > 0.5 y esta intubado, registrar FiO2, PCO2,, PaO2	
	FiO2:
	PaO2:
	PCO2:
Si tiene FiO2 < 0.5 o no esta intubado, registrar solamente PaO2 PaO2:	
FiO2	
PO2	
pH arterial	
PCO2:	
Sodio sérico	
Potasio sérico	
Creatinina sèrico	
Urea	
Gasto urinario en 24 horas (ml)	
Hematocrito	
Leucocitos totales	
Plaquetas	
HCO3 sérico	
Albúmina	
Bilirrubina	
Glucosa	
TP (segundos)	
TTP (segundos)	
Escala de Coma Glasgow	

sepsis en UCI					
LABORATORIOS DE INGRESO					
	valor	no tiene		valor	no tiene
GLUCOSA			FIO2 GASOMETRIA venosa		
UREA			pH venosa		
CREATININA			pCO2 venoso		
PROTEINAS TOTALES			pO2 venoso		
SODIO			lactato venoso		
POTASIO			Ca ionico venoso		
CLORO			HCO3 venoso		
ALBUMINA			Exceso o deficit base venoso		
GLOBULINA			Saturacion venosa		
REL ALBUMINA GLOBULINA			FIO2 GASOMETRIA arterial		
BILIRRUBINA TOTAL			pH arterial		
BILIRRUBINA DIRECTA			pCO2 arterial		
BILIRRUBINA INDIRECTA			pO2 arterial		
TGO / AST			lactato arterial		
TGP / ALT			Ca ionico arterial		
FOSFATASA ALCALINA			HCO3 arterial		
GGT			Exceso o deficit base arterial		
LDH			Saturacion arterial		
COLESTEROL			leucocitos		
TRIGLICERIDOS			hb		
CALCIO			hematocrito		
FOSFORO			VSM		
MAGNESIO			HCM		
TP			plaquetas		
TTP			RDW		
INR			VPM		
FIBRINOGENO			NEUTROFILOS		
DIMERO D			LINFOCITOS		
TP			BASOFILOS		
TTP			EOSINOFILOS		
INR			MONOCITOS		
FIBRINOGENO					
DIMERO D					

MICROBIOLOGIA							
CULTIVOS DE INGRESO	no se realizó (0)	Se realizó (1)	desarrollo (1)	No presenta	Germen que desarrollo		
CULTIVO DE SECRECIÓN BRONQUIAL	no se realizó (0)	Se realizó (1)					
HEMOCULTIVO	no se realizó (0)	Se realizó (1)					
UROCULTIVO	no se realizó (0)	Se realizó (1)					
CULTIVO DE LCR	no se realizó (0)	Se realizó (1)					
CULTIVO DE HERIDA	no se realizó (0)	Se realizó (1)					
OTROS CULTIVOS	no se realizó (0)	Se realizó (1)					
TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO							
Uso de antibiótico previo al ingreso a UCI	SI (1)	NO (0)	modifico el tratamiento antibiotico	SI (1)	NO (0)		
Tratamiento empírico al ingreso a UCI	SI (1)	NO (0)	antibioticos en UCI (1)				
antibioticos en UCI (1)			antibioticos en UCI (2)				
antibioticos en UCI (2)			antibioticos en UCI (3)				
antibioticos en UCI (3)			Antimicoticos				
Antimicoticos							

Condición clínica de egreso	
Fecha de traqueostomias /si aplica (DD.MM.AA):	
Fecha de egreso de UCI (DD.MM.AA):	
Extubado (1)	Traqueostomia (2) Con VM (3)
Condición clínica de egreso de UCI	Vivo (0) Muerto (1)
Fecha de egreso de hospital (DD.MM.AA):	
Condición clínica de egreso de Hospita	Vivo (0) Muerto (1)

ECOG 0	El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
ECOG 1	El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
ECOG 2	El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.
ECOG 3	El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.
ECOG 4	El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.
ECOG 5	Fallecido.

CONSENTIMIENTO INFORMADO



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**Carta de consentimiento informado para participación en protocolos
de investigación (adultos)**

Nombre del estudio:	“SUBFENOTIPOS CLÍNICOS Y LOS NIVELES DE IL-1B, IL-6, TNF E IL-10 ASOCIADOS CON LA MORTALIDAD EN LOS PACIENTES QUE INGRESAN A LA UCI CON EL DIAGNÓSTICO DE SEPSIS ”
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica
Lugar y fecha:	Ciudad de México, Febrero 2023
Número de registro institucional:	
Justificación y objetivo del estudio:	<p>Se le invita a participar en este estudio.</p> <p>Nuestro objetivo es asociar los subfenotipos clínicos (son pacientes caracterizados en 4 grupos A,B,C,D de acuerdo a signos vitales como la frecuencia cardiaca frecuencia respiratoria presión arterial sistémica temperatura que de manera rutinaria se toman en la unidad) y los niveles de proteínas proinflamatorias y postinflamatorias (interleucinas) que se elevan durante proceso infeccioso (como en vías urinarias, pulmonar, abdominal entre otros) con o sin requerimiento de medicamentos que ayuden a mantener la presión arterial dentro de parámetros normales.</p> <p>Al igual que usted, otras personas más serán invitadas a participar. Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Por favor lea la información que le proporcionamos y haga las preguntas que desee antes de decidir si desea o no participar.</p>
Procedimientos:	<p>Si usted acepta participar ocurrirá lo siguiente:</p> <p>Su paciente que ingresa a la unidad de cuidados intensivos normalmente cuenta con un catéter venoso central el cual llega directamente al corazón por medio de vasos sanguíneos de gran calibre. De este catéter se toman de manera rutinaria los estudios de laboratorio con adecuada antisepsia. De estas muestras que se le toman pediremos que nos permita tomar una muestra, a su ingreso, será una cantidad aproximadamente de 12 mL en el día 1 de diagnóstico de sepsis en la unidad de cuidados intensivos.</p> <p>También queremos pedirle si nos otorga la autorización para tomar algunos datos de su expediente clínico de la infección que este pasando su paciente.</p>
Posibles riesgos y molestias:	<p>Se trata de un riesgo mayor que el mínimo ya que las muestras se tomarán del catéter venoso central que ya tiene habitualmente su paciente al ingresar a esta unidad.</p>

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Se sabe que en el mundo las personas que cursan con una infección grave en el cuerpo pueden morir, por lo que intentamos obtener datos que nos permitan hacer intervenciones en beneficio de restaurar la salud de su paciente y otros pacientes. No se obtendrá beneficios para el participante sin embargo el mayor beneficio será para el aspecto científico ya que no solo relacionaremos los aspectos clínicos con el incremento de la mortalidad si no relacionado a los niveles de proteínas que se elevan en procesos infecciosos (interleucinas)
Participación o retiro:	Usted recibirá el tratamiento adecuado para resolver su enfermedad. Si usted le interesa conocer los resultados de lo que analizamos en su sangre, puede contactar a la persona responsable del proyecto Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo la atención médica brindada por el IMSS, se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro del servicio de atención médica del IMSS
Privacidad y confidencialidad:	Todos sus datos serán tratados con absoluta confidencialidad ya que se usarán códigos alfanuméricos, y es compromiso por parte de los investigadores el garantizar el derecho de protección de su información estableciendo que la recolección de datos se llevará a cabo a través de una base de datos codificada.

Declaración de consentimiento:

Después de haber leído y habiéndose explicado todas mis dudas acerca de este estudio:

No acepto participar en el estudio.

Si acepto participar y que se tome la muestra solo para este estudio.

Si acepto participar y que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros, conservando su sangre hasta por 2 años tras lo cual se destruirá la misma.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigadora o Investigador Responsable:	Dra. Laura Romero Gutiérrez. Matricula: 99328158. Investigador responsable. Médico Adscrito de la Especialidad de Medicina del Enfermo en Estado Crítico, Centro Médico Nacional Siglo XXI, UMAE Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez IMSS. Avenida Cuauhtémoc 330 Col. Doctores, Cuauhtémoc, C.P. 6720, Cd. de México. Teléfono 5556276900 Ext 21445 correo electrónico: laurelesrg@gmail.com
Colaboradores:	Dra. Jessica Garduño López. Matricula: 97374878. Investigador colaborador. Médico Adscrito de la Especialidad de Medicina del Enfermo en Estado Crítico, Centro Médico Nacional Siglo XXI, UMAE Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez IMSS. Avenida Cuauhtémoc 330 Col. Doctores, Cuauhtémoc, C.P. 6720, Cd. de México. Teléfono 5556276900 Ext 21445, correo electrónico: jeck_7_7@hotmail.com Diana Avila Alberto Matrícula: 98278111. Médico Residente de 1° año de la Especialidad de Medicina del Enfermo en Estado Crítico, Centro Médico Nacional Siglo XXI, UMAE Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez IMSS. Avenida Cuauhtémoc 330 Col. Doctores, Cuauhtémoc, C.P. 6720, Cd. de México. Teléfono 5556276900 Ext 21445, correo electrónico: dianaavila2027@gmail.com

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité Local de Ética de Investigación en Salud del CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico: comité.eticainv@imss.gob.mx

Nombre y firma del participante

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

Clave: 2810-009-013