

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE MEDICINA**



Trabajo Terminal:

**CORRELACIÓN DE LOS NIVELES DE PROTEÍNAS DE CHOQUE TÉRMICO, ACLIMATACIÓN Y
MORTALIDAD EN LOS PACIENTES CON GOLPE DE CALOR EN EL HOSPITAL GENERAL DE
MEXICALI**

**Trabajo Terminal para obtener el Diploma de Especialidad en
MEDICINA DE URGENCIAS**

**P R E S E N T A:
DR. LEE AHN CHRISTIAN YOUNGJIN**

MEXICALI, B. C., MARZO DE 2021

AUTORIZACIÓN DEL TRABAJO TERMINAL



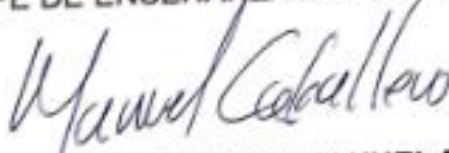
DR. HUGO MARTÍNEZ ESPINOZA

DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI



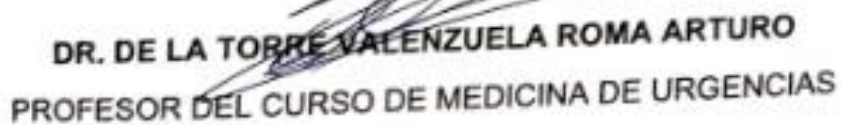
DR. DAVID RAFAEL CAÑEZ MARTÍNEZ

JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION



DR. CABALLERO MEXIA MANUEL EDMUNDO

JEFE DEL SERVICIO DE URGENCIAS



DR. DE LA TORRE VALENZUELA ROMA ARTURO

PROFESOR DEL CURSO DE MEDICINA DE URGENCIAS



DR. VÁZQUEZ JIMÉNEZ JOSÉ GUSTAVO

TUTOR DE LA INVESTIGACION



LEE AHN CHRISTIAN YOUNGJIN

**SUSTENTANTE DEL EXAMEN PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALIDAD EN MEDICINA DE URGENCIAS**

INDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	2
MARCO TEÓRICO	2
ANTECEDENTES.....	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	8
HIPÓTESIS	8
JUSTIFICACIÓN	9
OBJETIVOS	9
OBJETIVO GENERAL	10
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	10
METODOLOGÍA.....	11
DISEÑO DEL ESTUDIO	11
LUGAR DE REALIZACIÓN	11
POBLACIÓN DE REFERENCIA.....	11
MUESTRA	11
TIPO DE MUESTRA.....	11
MUESTREO	11
SELECCIÓN.....	11
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	11
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	11
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	11
DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO.....	12
MAPA DEL PROCEDIMIENTO	13
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	14
ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN	14
RESULTADOS	15
DISCUSIÓN.....	16
CONCLUSIONES.....	17
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	19
ANEXOS	21
ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO	21
ANEXO 2. ÍNDICE DE TABLAS.....	22
ANEXO 3. ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	23

RESUMEN

Antecedentes: El golpe de calor es una entidad patológica potencialmente mortal y con alta morbimortalidad, en donde es poco frecuente en otros países en comparación a Mexicali, BC, ya que dicha ciudad se considera una de las ciudades más calientes del mundo, y por ende mayor número de ingresos de pacientes por este diagnóstico. Por lo que es importante la prevención desde la medicina preventiva implementando la aclimatación.

Objetivos: Reducir los eventos de golpe de calor en pacientes no aclimatados, estudiando la relación de expresión de proteínas de choque térmico HSP70.

Metodología: Cuantificar relación de expresión de proteínas de choque térmico HSP70 en grupo control de sanos aclimatados, grupo de pacientes con golpe de calor, grupo de vivos y de muertos. Implementación de campañas de medicina preventiva con la importancia de aclimatación.

Resultados: Los pacientes con golpe de calor incrementaron 34 veces (3,407.59%) en la expresión de HSP70 en comparación con el grupo control de personas sanas aclimatadas. La expresión HSP70 fué del doble en pacientes que sobrevivieron al golpe de calor con respecto al grupo de los pacientes que fallecieron por golpe de calor.

Conclusiones: Existe un incremento en la expresión del ARN mensajero que codifica para la proteína HSP70 en pacientes que sufren golpe de calor, más aún, mayor expresión de HSP70 se encuentra asociada con menor mortalidad en estos pacientes.

INTRODUCCIÓN

En condiciones normales, en reposo y a temperatura ambiental adecuada, la temperatura central normal de nuestro organismo es considerado a $\sim 37^{\circ}\text{C}$, cuya termorregulación se da a nivel central, fibras aferentes de los termorreceptores de la piel y de la médula espinal que son capaces de integrar la información térmica tanto central como periférica para una respuesta apropiada de termorregulación.

El golpe de calor es un desorden en la termorregulación potencialmente fatal, el cual activa una cascada de respuestas fisiológicas para preservar la homeostasis, pero a cierta temperatura tisular crítica, se genera una respuesta fisiopatológica y una respuesta inflamatoria sistémica que culmina en falla tisular y en falla multiorgánica.

Los criterios diagnósticos consta de la triada caracterizado por: Temperatura central 40°C , alteración en el estado neurológico (estado confusional, crisis convulsivas y/o coma) y alteración en la piel (anhidrosis y/o rubor), así como antecedente de exposición al calor. Ante el estrés por calor, en la fase aguda, se generan diversos mecanismos de protección, siendo una de ellas la expresión de las proteínas de choque térmico para proteger contra el daño tisular y promover la reparación celular.

Las proteínas de choque térmico son una familia de chaperoninas moleculares que ejercen su efecto protector a través de la prevención de desagregación de proteínas desnaturalizadas y asistiendo en el replegamiento de las proteínas desnaturalizadas a su configuración natural, atenúan la pérdida de la integridad de la barrera epitelial y previene la fuga de endotoxinas a través de la pared intestinal, interfiere contra el estrés oxidativo y el bloqueo de la vía de señalización de la apoptosis celular. La proteína de choque térmico tipo HSP70 se ha observado que se eleva a una temperatura central $\square 39^{\circ}\text{C}$ demostrando la supervivencia de la célula en este ambiente relativamente hostil; también se ha observado que niveles bajos de proteína la proteína HSP70 se correlaciona con golpe de calor más severo.

Este estudio se realizó en la ciudad de Mexicali, Baja California, una comunidad que en épocas de verano la temperatura suele ser mayor a los 40°C y con récord histórico de 52°C , que según el meteorológico de Londres, es la ciudad que año tras año registra las temperaturas más altas de América Latina. Con una población urbana de 761,836 habitantes aproximadamente y con una altura de 3 msnm. Donde no resultan raros los ingresos por golpe de calor al servicio de urgencias del Hospital General de Mexicali. Dicho nosocomio es un hospital escuela, con 160 camas censables, que atiende a población abierta y a derechohabientes del INSABI. Con ingresos mensuales aproximados de 1,900 pacientes a urgencias adultos.

MARCO TEÓRICO

El Golpe de Calor es un desorden potencialmente fatal causado por la elevación de temperatura central tanto por el calor generado del metabolismo interno como temperatura externa ambiental que se agrega al cuerpo, el cual no puede mantenerse una temperatura central normal. Ocurre cuando el cuerpo deja de disipar adecuadamente el calor debido a condiciones ambientales extremas o aumento de la producción del calor endógeno, cuando los mecanismos del cuerpo termorregulador se exceden y fallan, puede producirse un grado variable de disfunción orgánica. El aumento de la temperatura central en el Golpe de Calor activa una cascada de respuestas fisiológicas para preservar la homeostasis en la temperatura, pero a cierta temperatura tisular crítica, se genera respuesta fisiopatológica que culmina en falla tisular y orgánica. Se define como una forma de hipertermia (encima 40.5°C) asociada a una respuesta inflamatoria sistémica que conlleva a la disfunción multiorgánica el cual predomina la encefalopatía.

Se reconocen dos formas de golpe de calor: El primero relacionado al ejercicio, principalmente en jóvenes y atletas sanos en climas calientes y húmedos en el cual los mecanismos termorreguladores del cuerpo están abolidos. El relacionado al ejercicio se caracteriza por inicio rápido y frecuentemente asociado a una alta temperatura. Clásico (Pasivo o No relacionado al ejercicio), es causada por la exposición ambiental y se produce en los niños pequeños, en pacientes ancianos o en pacientes con enfermedades crónicas, que están expuestos a condiciones ambientales extremas. Puede desarrollarse lentamente durante varios días.

En reposo y en condiciones ambientales adecuados, 37°C es considerado temperatura central "Normal". La temperatura se regula a nivel central en el núcleo preóptico del hipotálamo anterior, el cual las fibras nerviosas sensan la temperatura a nivel hipotalámico que además recibe fibras aferentes de los termorreceptores de la piel y de la médula espinal. Estas neuronas son capaces de integrar la información térmica tanto central como periférica para una respuesta apropiada de termorregulación. Desde la perspectiva termorreguladora la temperatura corporal se mantiene mediante un equilibrio adecuado de ganancia y pérdida de calor. El calor es generado por el metabolismo y se absorbe de la temperatura ambiental que supera la temperatura de la piel. El calor se disipa del cuerpo a través de pérdidas insensibles (evaporación por sudoración) y pérdidas sensibles (conducción, convección y radiación).

La exposición al calor condiciona adaptaciones fisiológicas que favorecen la pérdida de calor corporal endógeno y exógeno. Entre estas respuestas orgánicas se encuentran 4 procesos: termorregulación, la aclimatación, la respuesta de fase aguda y la respuesta que involucra a las proteínas de choque térmico.

La acumulación del calor debe disiparse a la misma velocidad en la que se genera o se añade para mantener la temperatura en rangos fisiológicos seguros. El incremento de la temperatura central corporal activa termorreceptores periféricos e hipotalámico, que activa el incremento del gasto cardiaco, vasodilatación de la piel y estimulación de la secreción de las glándulas sudoríparas.

El sistema cardiovascular transfiere el calor desde el interior y de los músculos hacia la superficie del cuerpo, el adecuado flujo de sangre hacia la piel es imperativo para la

trasferencia de calor y se obtiene mediante el incremento y/o redistribución del gasto cardiaco. La vasodilatación cutánea mediada mediante la activación del sistema simpático y la vasoconstricción esplácnica aumenta el gasto cardiaco a 20 – 25 L/min resultando en un incremento del flujo sanguíneo hacia la piel a 8 L/min. El secuestro de la circulación central hacia la piel y los músculos reduce la perfusión visceral por el desvío de la circulación mesentérica, en particular del intestino y los riñones, generando isquemia y aumento de la permeabilidad del intestino.

Cuando la temperatura corporal no puede ser regulado por pérdidas sensibles, se inicia el mecanismo de la sudoración. Su pico máximo de sudoración llega cuando la temperatura corporal alcanza los 39°C. La pérdida de líquidos relacionado a la sudoración es de >1 – 2 L/hr, resultando en deshidratación. Se ha propuesto que la termorregulación está intacta cuando el flujo sanguíneo de la piel es <30% del total del gasto cardiaco. El líquido intravascular también es transferido al espacio intersticial durante el estrés por calor, y junto con el incremento del flujo sanguíneo cutáneo reduce el volumen sanguíneo total generando la reducción de la presión venosa central. En el golpe de calor es frecuente observar la anhidrosis debido a que la mayoría poseen co-morbilidades y la polifarmacia que genera discapacidad en su termorregulación.

La respuesta de la fase aguda se genera una reacción coordinada que involucra células endoteliales, leucocitos y células epiteliales para proteger contra el daño tisular y promover la reparación celular. La interleucina 1 (IL-1) fue el primer mediador conocido en la inflamación sistémica inducido por el ejercicio extenuante. En la actualidad una gran cantidad de mediadores inflamatorios son conocidos. Las citoquinas median la fiebre, leucocitosis, incremento en la síntesis de proteínas de fase aguda, catabolismo muscular, estimulación del eje hipotálamo-pituitaria-eje adrenal. Seguido del estrés por calor, los mecanismos para protección celular durante la respuesta de la fase aguda se inicia mediante la producción de proteínas de estrés – proteínas de choque térmico - (heat shock protein). De forma inicial todas las células responden al calor produciendo proteínas de choque térmico o proteínas por estrés. Las proteínas de choque térmico son mediadas por transcripción genética.

Las proteínas de choque térmico son una familia de chaperoninas moleculares que regula la respuesta tisular ante un potencial estrés letal celular como isquemia, hipoxia, endotoxinas, actividad física, estrés oxidativo, estrés nitrosativo, entre otros. Las proteínas de choque térmico ejercen su efecto protector a través de: a) la prevención de la desagregación de proteínas desnaturalizadas y asistiendo en replegamiento de proteínas desnaturalizadas a su configuración natural; b) atenuando la pérdida de la integridad de la barrera epitelial y previniendo la fuga de endotoxinas a través de la pared intestinal; c) atenuando la hipotensión arterial para reducir la isquemia cerebral y el daño neuronal; y d) interfiriendo contra el estrés oxidativo y el bloqueo de la vía de señalización de la apoptosis celular. La proteína de choque térmico tipo HSP70 se ha observado que se eleva en voluntarios sanos durante la elevación de la temperatura corporal de 39°C o más, demostrando la supervivencia de la célula en este ambiente relativamente hostil. También se ha documentado que el descenso de los niveles de HSP70 en varios pacientes con golpe de calor, ha resultado en golpe de calor más severo. En paralelo, la circulación de anticuerpos de HSP70 que se encontraron en pacientes con golpe de calor severo, la administración de anticuerpos anti-HSP70 en el hipotálamo intensificó el ataque de golpe

de calor, haciendo que los investigadores concluyeran en que la elevación de los niveles de HSP70 se correlaciona con un resultado mejor para pacientes con golpe de calor; de lo contrario, altos niveles de anticuerpos contra HSP70 contribuye a disminución de niveles de HSP70 el cual puede desencadenar la aceleración del desarrollo del golpe de calor.

El mecanismo por el cual hay daño cerebral y celular no está bien definido aún, pero es probablemente multifactorial. Puede ser agrupado en tres áreas: Efectos celulares: Daño mitocondrial, membrana y ADN. Efectos locales: Isquemia, cambios inflamatorios, elevación de citosinas, daño vascular. Efectos sistémicos: Cambios en el flujo sanguíneo cerebral.

El flujo sanguíneo cerebral y consumo de glucosa se aumenta en el estado hipertérmico, pero la relación precisa con la temperatura no está clara. El flujo sanguíneo cerebral se incrementa 24% por cada °C que se eleva, pero por arriba de los 40 – 41° el flujo sanguíneo cerebral se disminuye. El edema cerebral se presenta por arriba de los 39°C, cuando la barrera hematoencefálica presenta disrupción. Las células de Purkinje del cerebelo son particularmente sensibles al calor, por lo que la atrofia cerebelosa es una observación clínica común y se asocia a ataxia u otra debilitación funcional del sistema nervioso. El estado de coma se asoció con el edema cerebral que presenta como una pérdida en la materia blanca, que era la anomalía sólo notable en estudios de imagen realizados. Las complicaciones neurológicas en pacientes con golpe de calor, se cree que son una consecuencia del aumento de la presión intracraneal que reduce el flujo de sangre cerebral, isquemia cerebral y hemorragia intracraneal posiblemente.

Criterios diagnósticos en el golpe de calor consiste en hipertermia y disfunción en sistema nervioso central. La temperatura central puede variar desde 40°C a 47°C, y disfunción cerebral o encefalopatía que suele ser severo. La complicación más seria del golpe de calor es la falla orgánica múltiple que incluye encefalopatía severa, rabdomiólisis, lesión renal aguda, síndrome de distrés respiratorio agudo, lesión hepatocelular, isquemia intestinal, lesión pancreática y complicaciones hemorrágicas en especial coagulación intravascular diseminada.

La clave principal de resucitación exitosa en el golpe de calor es el reconocimiento temprano y el rápido enfriamiento. Inmersión en agua fría es el método de elección, pero fomentos de agua con hielo o rociar agua fría de manera continua también puede ser efectiva. La meta es remover la mayor cantidad posible de calor y preservar la función celular e integridad orgánica.

Las personas más propensas al desarrollo de este suceso con los trabajadores del campo, de la construcción, indigentes, migrantes y aquellos con poca ingesta de agua y sin acceso a áreas climatizadas. Cuando la exposición al calor se desarrolla en personas que se encuentran realizando tareas extenuantes o ejercicio, se denomina “Golpe de Calor por Ejercicio; caso contrario cuando sucede en personas en reposo, se denomina “Golpe de Calor Clásico”. La previa es la definición clásica, sin embargo, en 2002 Abderrezak y colaboradores propusieron una nueva definición como una forma de hipertermia asociada a respuesta inflamatoria sistémica que deriva en síndrome de disfunción multiorgánica en el que predomina la encefalopatía en personas expuestas a altas temperaturas ambientales.

A pesar de esta nueva propuesta en el cambio de la definición de golpe de calor, se continúa utilizando la propuesta en 1994.

La aclimatación se presenta después de varias semanas de estar expuesto a temperaturas ambientales elevadas. Como suele ocurrir en trabajadores de la construcción, del campo o bien en indigentes, que de forma habitual habitan o laboran en climas extremos sin sufrir enfermedades o patologías por calor. En ellos la pérdida de sal por el sudor y por vía renal está disminuido con un incremento en la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, así como también un aumento en la tolerancia por parte del músculo a la rabdomiolisis.

Trastornos que pueden confundirse con calor incluyen el síndrome neuroléptico maligno, la malaria y meningitis. El síndrome neuroléptico maligno ocurre generalmente en pacientes tratados con medicamentos neurolépticos y se manifiesta como un síndrome extrapiramidal con disfunción autonómica. Aunque la malaria y la meningitis rara vez causan hipertermia al grado observado con golpe de calor, la forma específica de diagnóstico para manejarlos y tratarlos debe realizarse en pacientes con antecedentes de visitas recientes a un área endémica para *Falciparum*, o donde ha presentado recientemente un brote de meningitis. La rigidez de nuca es infrecuente en golpe de calor y el líquido cefalorraquídeo es generalmente normal, aunque se ha observado ocasionalmente pleocitosis.

ANTECEDENTES

En México, según los datos de la 3ª comunicación nacional de la “Convención Marco de las Naciones Unidas sobre el Cambio Climático” (CMNUCC), celebrada en octubre de 2006 y realizado por el Instituto Nacional de Ecología, se discute como el grupo de población más de riesgo en población mayores de 65 años y personas con enfermedades concomitantes. Los estados con mayor mortalidad son Sonora y Baja California (Norte de México), con aumento de la mortalidad 1.2% y 1.3%, respectivamente. En la mortalidad registrada de 1970 – 2003, 1998 fue el año en que se documentaron muertes de golpe de calor mayores. Se espera que con incrementos de 1 y 2°C en los próximos veinte años en estas regiones de México. En el sureste, Veracruz es uno de los estados que ocupan el 2do lugar en la mortalidad, con informes de casos 14 – 55 en ese periodo.

La oleada de calor que azotó Chicago en el año 1995 en el mes de Julio se alcanzaron cifras récord de 46°C. En Lyon, Francia en el mes de agosto de 2003 se alcanzaron temperaturas de 40°C. Estas condiciones climatológicas propiciaron un incremento en las muertes en estas comunidades con predominio en la población anciana. En nuestra comunidad suele tener temperaturas durante todo el verano superiores a los 40°C y con ingresos constantes al servicio de urgencias del Hospital General de Mexicali con golpe de calor.

La incidencia de esta condición varía y es poco clara, en Arabia Saudita los casos van de 22 a 250 casos por cada 100,000 habitantes; y la mortalidad es cercana al 50%. Por otro lado, en el Hospital General de Mexicali, BC, se registró el ingreso de 78 pacientes entre 2006 y 2010, donde la mortalidad registrada fue del 34% (24 fallecidos). De los casos mencionados, 32 de ellos ocurrieron durante el mes de julio del 2006, cuando se registró una temperatura máxima promedio de 41.7°C con un porcentaje de humedad de 54.2%. Otro estudio realizado en el año 2018, en un total de 28 pacientes del Hospital General de Mexicali, se observó que el 46% desarrollaron rabdomiolisis, y el 92% desarrolló lesión renal aguda con un OR de 18 (IC 95%, 1.8 – 177, p=0.003), del 100% de los pacientes con rabdomiolisis, el 76.9% fallecieron (10 pacientes) con un OR de 46 (IC 95%, 4.2 – 516, p=0.00014).

Existen trabajos que reportan en roedores expuestos a altas temperaturas en donde incrementaban los niveles de expresión de la proteína HSP70, la cual tiene como función mantener la homeostasis proteica, toda vez, que es una chaperona esencial para el adecuado plegamiento de proteínas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los niveles elevados de proteínas de choque térmico HSP70 se correlaciona con la aclimatación y con la supervivencia.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cómo se correlacionan los niveles de proteínas de choque térmico, aclimatación y mortalidad en los pacientes con golpe de calor en el Hospital General de Mexicali de marzo a septiembre del 2018?

HIPÓTESIS

Hipótesis nula: Niveles elevados de proteínas de choque térmico HSP70 no aumenta la tasa de supervivencia en golpe de calor.

Hipótesis alterna: Niveles elevados de proteínas de choque térmico HSP70 correlacionan con la aclimatación y con la tasa de mortalidad en golpe de calor.

JUSTIFICACIÓN

El golpe de calor es una condición con una incidencia variable en el mundo, sin embargo, en nuestro medio es una patología frecuente en los meses cálidos. La letalidad de esta entidad es tan alta como un 30% a pesar de un manejo adecuado. Se han asociado condiciones que aumentan o disminuyen la mortalidad. Pero no se tiene establecido si la disminución más rápida de la temperatura se asocia a un mejor desenlace.

Recobra importancia social, económica, política y salud, ya que la ciudad de Mexicali, BC se integra en las 10 primeras ciudades más calientes de todo el mundo, es por ello que es una ciudad estratégicamente importante ya que el tamaño de la muestra es superior a las demás regiones, y no se cuenta con modelo en humanos. Reforzar medidas de seguridad mediante campañas y concientización de la población en general, en especial a la población más vulnerable y en riesgo para prevenir desde el primer contacto para evitar esta enfermedad fatal "Golpe de Calor" mediante la aclimatación y disminuir gastos médicos en las instituciones al tratar estos pacientes graves con alta morbilidad de larga estancia intrahospitalaria.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Medir y comparar niveles de proteínas de choque térmico HSP70 en golpe de calor para correlacionar con tasa de supervivencia.

Correlacionar aclimatación y supervivencia midiendo las proteínas de choque térmico HSP70.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Evaluar niveles basales de HSP70 en personas aclimatadas.

Determinar niveles de HSP70 al ingreso de pacientes con golpe de calor.

Estimar punto de corte de HSP70 en personas aclimatadas.

Comparar niveles de HSP70 con pacientes vivos y muertos.

Recopilar tasa de supervivencia y de mortalidad con golpe de calor a su ingreso.

METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio prospectivo, transversal, observacional y descriptivo.

LUGAR DE REALIZACIÓN

Hospital General de Mexicali en el servicio de Urgencias Adultos.

POBLACIÓN DE REFERENCIA

Población en 2010 fue de 936,826 Habitantes. Densidad de población 59.8 Habitantes/Km². Cada año se informan que se registran aproximadamente 1, 200 casos de Golpe de Calor y de quince defunciones en todo el país.

MUESTRA

14 pacientes.

TIPO DE MUESTRA

No probabilístico.

MUESTREO

A conveniencia.

SELECCIÓN

No aleatoria.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes ingresados al Hospital General de Mexicali y que cumpliera con el diagnóstico de golpe de calor, los cuales fueron antecedente de exposición a altas temperaturas ambientales, presencia de deterioro en el estado de alerta según la escala de coma de Glasgow (GCS menor o igual a 13 puntos), temperatura central rectal mayor a 40°C. Cualquier género.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes sin deterioro neurológico (GCS mayor o igual a 14 puntos), alza térmica explicable a otras causas como foco infeccioso, enfermedades autoinmunes, enfermedades oncológicas y mujeres embarazadas.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Expediente no localizado. Hoja de recolección de datos llenada de manera incompleta. Retiro de consentimiento informado.

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

Se realizó un estudio prospectivo, transversal, observacional y descriptivo comprendido durante el periodo de 1 de mayo al 31 de septiembre del año 2018 en el Hospital General de Mexicali (Baja California - México), el cual se estudiaron a 14 pacientes en total que ingresaron al servicio de urgencias adultos.

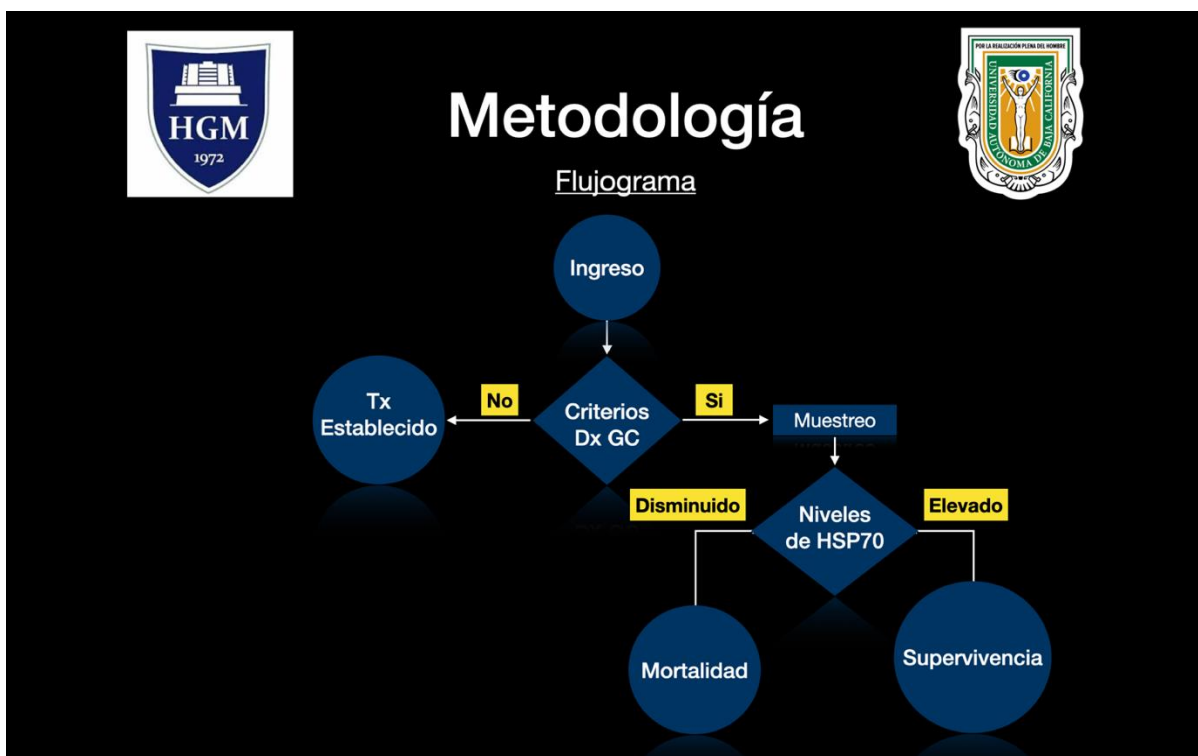
Se realizó la captura de datos de todos los pacientes que ingresaron al servicio de urgencias adultos del Hospital General de Mexicali que hayan cumplido los criterios de inclusión para el diagnóstico de golpe de calor. Así como la toma de muestra serológica de proteínas de choque térmico HSP70. Se realizó de igual forma medición de la proteína de choque térmico en pacientes sanos aclimatados como grupo de control. Mediante el análisis de la base de datos se analiza la comparación de los niveles de proteínas de choque térmico HSP70 en pacientes con golpe de calor y pacientes sanos. Comparación de niveles de proteínas de choque térmico entre pacientes vivos y muertos de golpe de calor. Y finalmente comparación de niveles de proteínas de choque térmico entre pacientes sanos aclimatados contra pacientes vivos de golpe de calor. Todos estos datos fueron sometidos a un análisis estadístico de T-no pareada.

Se recibieron a los pacientes en el servicio de urgencias al área de choque el cual posterior a cumplir los criterios de inclusión aplicando la escala de coma de Glasgow, colocación de termómetro rectal marcando 40°C o mayor y la exposición al calor ambiental, se realizó monitorización no invasiva de los signos vitales para realizar toma de muestra sanguínea; inmediatamente se realizó la reanimación hídrica con cristaloides y el proceso de enfriamiento a través de mecanismos de convección, conducción y radiación, mediante colocación de compresas con agua fría, frotar las compresas contra la piel y exposición al aire directo del ventilador, respectivamente. Se realizó manejo avanzado de la vía aérea con intubación endotraqueal con laringoscopia directa y continuar con ventilación mecánica invasiva. Se realizó además control de líquidos con colocación de sonda urinaria con cuantificación de diuresis horaria.

Mediante la técnica de reacción de cadena polimerasa en tiempo real se realizó la medición de la proteína HSP70 expresados en el ARN mensajero de los leucocitos.

Para fines del estudio los pacientes con golpe de calor fueron divididos en dos grupos, pacientes que sobrevivieron al golpe de calor contra pacientes que fallecieron a causa de golpe de calor. Y un tercer grupo que fueron catalogados como controles a las personas sanas aclimatadas, para posteriormente comparar a los pacientes que sobrevivieron contra el grupo de control.

MAPA DEL PROCEDIMIENTO



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se obtuvieron medidas de tendencia central para variables cuantitativas y en proporciones cualitativas. Se obtuvieron χ^2 para obtener 95% de confianza al hacer comparaciones de grupo con un error alfa de 0.05 tanto para proporciones como para parámetros.

Se utilizaron dos programas de análisis estadístico: Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) y EpiData.

ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital General de Mexicali, el cual ha sido registrado con el no. 02-01-HGMXL/URG//2019-05-15-246.

El consentimiento informado fue implícito, ya que los pacientes no se encontraban en sus facultades mentales debido al deterioro neurológico con GCS <8 puntos, además de no presentar riesgo alguno en su salud, ya que no se realizó ninguna intervención que se pusiera en riesgo la vida de los pacientes.

RESULTADOS

Se estudiaron a 14 pacientes en total. La edad de los pacientes ingresados fueron entre 29 y 65 años de edad. De los cuales 28 fueron hombres y 1 fué mujer. Se estudiaron de igual manera a 8 personas sanas como caso control para referencia de personas aclimatadas.

Pacientes con golpe de calor HSP70 (289.46 ± 44.35). Pacientes con golpe de calor vivos (329.19 ± 65.92). Pacientes con golpe de calor fallecidos (149.51 ± 35.01). Grupo control sanos aclimatados (7.02 ± 1.06). Cabe recalcar que realizamos la cuantificación de ARNm de GAPDH como proteína control, la cual no mostró cambios significativos en sus niveles.

DISCUSIÓN

Los pacientes con golpe de calor incrementaron 34 veces (3,407.59%) en la expresión de HSP70 en comparación con el grupo control de personas sanas aclimatadas. La expresión HSP70 fue del doble en pacientes que sobrevivieron al golpe de calor con respecto a los pacientes que fallecieron por golpe de calor.

Por último la expresión de HSP70 fué 46 veces (8,268.75%) mayor en comparación a los pacientes con golpe de calor que sobrevivieron contra el grupo control de sanos aclimatados. En el grupo de muertos se incrementó el 347.98% la expresión de HSP70 en comparación al grupo de aclimatados.

CONCLUSIONES

Se concluye que existe un incremento en la expresión del ARN mensajero que codifica para la proteína HSP70 en pacientes que sufren golpe de calor, más aún, mayor expresión de HSP70 se encuentra asociada con menor mortalidad en estos pacientes.

Se debe prevenir a la población en riesgo de 1er contacto mediante la medicina preventiva a evitar esta enfermedad fatal "Golpe de Calor", concientizando mediante campañas sobre la importancia de la aclimatación y disminuir gastos médicos en las instituciones al tratar estos pacientes graves con alta morbimortalidad de larga estancia intrahospitalaria.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hifumi T, Kondo Y, Shimizu K, Miyake Y. Heat stroke. *Journal of Intensive Care*. 2018;6(1):30.
- Gaudio FG, Grissom CK. Cooling Methods in Heat Stroke. *J Emerg Med*. 2016;50(4):607–16.
- Argaud L, Ferry T, Le QH, Marfisi A, Ciorba D, Achache P, et al. Short- and long-term outcomes of heatstroke following the 2003 heat wave in Lyon, France. *Arch Intern Med*. 2007;167(20):2177.
- Ramírez HJJ, Cota GL, Lomelí MR. Golpe de calor: Un problema de salud pública en Mexicali. *Salud Publica de Mexico*. 2011;53(4):285-286.
- Sato K, Saito H, Matsuki N. HSP70 is essential to the neuroprotective effect of heat-shock. *Brain Res*. 1996;740(1-2):117-23.
- Shao A, Zhou Y, Yao Y, Zhang W, Zhang J, Deng Y. The role and therapeutic potential of heat shock proteins in haemorrhagic stroke. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2019;23(9):5846-58.
- Moseley PL. Heat shock proteins and heat adaptation of the whole organism. *Journal of Applied Physiology*. 1997. 83(5):1413-7.
- Tsai YC, Lam KK, Peng YJ, Lee YM, Yang CY, Tsai YJ, et al. Heat shock protein 70 and AMP-activated protein kinase contribute to 17-DMAG-dependent protection against heat stroke. *J Cell Mol Med*. 2016;20(10):1889-97.
- Lam KK, Cheng PY, Lee YM, Liu YP, Ding C, Liu WH, et al. The role of heat shock protein 70 in the protective effect of YC-1 on heat stroke rats. *Eur J Pharmacol*. 2013;699(1-3):67-73.
- Shevtsov MA, Nikolaev BP, Yakovleva LY, Dobrodumov A V., Dayneko AS, Shmonin AA, et al. Neurotherapeutic activity of the recombinant heat shock protein Hsp70 in a model of focal cerebral ischemia in rats. *Drug Des Devel Ther*. 2014;28(8):639-50.
- Mohammadi F, Nezafat N, Negahdaripour M, Dabbagh F, Haghghi AB, Kianpour S, et al. Neuroprotective Effects of Heat Shock Protein70. *CNS Neurol Disord - Drug Targets*. 2018;17(10):736-742.
- Dulin E, García-Barreno P, Guisasola MC. Extracellular heat shock protein 70 (HSPA1A) and classical vascular risk factors in a general population. *Cell Stress Chaperones*. 2010;15(6):929-37.
- Gao X, Carroni M, Nussbaum-Krammer C, Mogk A, Nilleghoda NB, Szlachcic A, et al. Human Hsp70 Disaggregase Reverses Parkinson's-Linked α -Synuclein Amyloid Fibrils. *Mol Cell*. 2015;59(5):781-93.
- Franklin TB, Krueger-Naug AM, Clarke DB, Arrigo AP, Currie RW. The role of heat shock proteins Hsp70 and Hsp27 in cellular protection of the central nervous system. *International Journal of Hyperthermia*. 2005;21(5):379-92.

Rosen's Emergency Medicina. Concepts and Clinical Practice. 9th Edition. Ron M. Walls, MD. Robert S. Hockberger, MD. Marianne Gausche-Hill, MD, FACEP, FAAP, FAEMS. Katherine Bakes, MD. Jill Marjorie Baren, MD, MBE, FACEP, FAAP. Timothy B. Erickson, MD, FACEP, FACMT, FAACT. Andy S. Jagoda, MD. Amy H. Kaji, MD, PhD. Michael VanRooyen, MD, MPH. Richard D. Zane, MD, FAAEM. Part IV, Environment and Toxicology, Section One, Environment, Heatstroke, page 1760.

Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. 8th Edition. Judith E. Tintinalli, Editor-in-Chief. J. Stephan Stapczynski, O. John Ma, Donald M. Yealy, Garth D. Meckler, David M. Cline. American College of Emergency Physicians. Section 16 Environmental Injuries, Chapter 210 Heat Emergencies, page 1365.

Medicina de Urgencias y Emergencias. Guía diagnóstica y protocolos de actuación. Luis Jiménez Murillo, F. Javier Montero Pérez. Elsevier - 5ta Edición. Sección 15, Urgencias por agentes físicos y químicos. Golpe de calor. Página 730.

The pathophysiology of heat stroke: an integrative view of the final common pathway. Review. Y. Epstein, W. O. Roberts. Scand J Med Sci Sports 2011; 21: 724-748. doi: 10.1111/j.1600-0838.2011.01333.x.

Heat stroke: Role of the systemic inflammatory response. Lisa R. Leon and Bryan G. Helwig. Highlighted topic|Mechanism and Modulators of Temperature Regulation. Review. J Appl Physiol 109: 10980-1988, 210. doi: 10.1152/jappphysiol.0031.2010.


Heat Stroke. Lisa R. Leon and Abderrezak Bouchama. Comprehensive Physiology. Volume 5, April 2015.

Exertional Heat Stroke: New Concepts Regarding Cause and Care. Douglas J. Casa, PhD, ATC, FACSM, FNATA; Lawrence E. Armstrong, PhD, FACSM; Glen P. Kenny, PhD; Francis G. O'Connor, MD, MPH, FACSM; and Robert A. Huggins, MEd, ATC. Sideline and Event Management. Copyright © 2012 by the American College of Sports Medicine.

Heat Stroke. Abderrezak Bouchama, M.D., And James P. Knochel, M.D. Review Article. The New England Journal of Medicina. N Engl J Med, Vol. 346, No. 25. June 20, 2020.

ANEXOS

ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

	Comité de Ética en Investigación del Hospital General de Mexicali	HGMXL-CEI-2018-001
Unidad Administrativa: Departamento de Enseñanza		Área Responsable: Comité de Enseñanza e Investigación


Mexicali, B. C., martes, 11 de agosto de 2020

Estimado Dr. Christian Young-Jin Lee Ahn
Médico Residente del 3er Año de la
Especialidad de Medicina de Urgencias
Asunto: DICTAMEN DE EVALUACIÓN DE PROTOCOLO

Por medio de la presente le informamos que su protocolo "**Correlación de los niveles de Proteína de Choque Térmico, Aclimatación y Mortalidad en los pacientes con Golpe de Calor en el Hospital General De Mexicali**" ha sido registrado con el no. **02-01-HGMXL/URG//2019-05-15-246**, ante el Comité de Ética en Investigación del Hospital General de Mexicali ha sido:

Aprobado


Dr. David Rafael Cañez Martínez
SECRETARIO DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI



ANEXO 2. ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 01. Estadísticas

	VIVOS	MUERTOS
N Válido	8	7
Perdidos	3	4
Media	311.49	149.50
Err.Est.Media	61.92	35.02
Mediana	200.41	200.41
Modo	.	.
Desv Std	175.14	92.65
Varianza	30675.63	8584.30
Curtosis	-.60	-1.24
Err.Est.Curt.	1.48	1.59
Asimetría	.46	-.90
Err.Est.Asim.	.75	.79
Intervalo	513.19	214.15
Mínimo	67.61	11.29
Máximo	580.80	225.44
Suma	2491.92	1046.48

TABLA 02.

Estadísticos Descriptivos

	N	Media	Desv Std	Mínimo	Máximo	Suma
GC	8	7.02	3.22	3.38	12.92	56.19
VIVOS	8	311.49	175.14	67.61	580.80	2491.92
MUERTOS	7	149.50	92.65	11.29	225.44	1046.48
N Válido (listwise)	11					
Missing N (listwise)	4					

TABLA 03.

	CONTROL	GP TOTAL
n	8	14
Suma	56,19	3.350,886
Media	7,024	239,349
Mediana	6,71	218,988
Moda	{3,38 & 3,99 &...	{11,386 & 30,...
Desviación estándar	3,216	163,377
Varianza	10,343	26.691,885
Mínimo	3,38	11,386
Máximo	12,92	580,797

TABLA 04.

	GP VIVOS	GP MUERTOS
n	7	7
Suma	2.304,309	1.046,578
Media	329,187	149,511
Mediana	311,09	200,408
Moda	{119,913 & 18...	{11,386 & 30,...
Desviación estándar	174,414	92,629
Varianza	30.420,332	8.580,092
Mínimo	119,913	11,386
Máximo	580,797	225,442

ANEXO 3. ÍNDICE DE GRÁFICOS

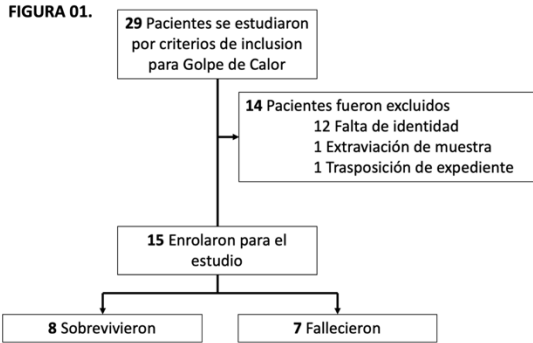


FIGURA 02.

GRAPH /HISTOGRAM (NORMAL) = CONTROL.

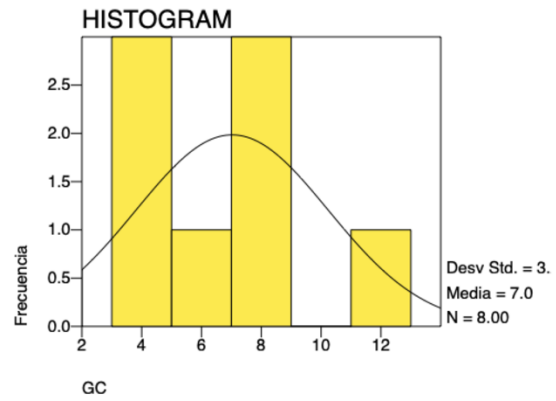


FIGURA 03.

GRAPH /HISTOGRAM (NORMAL) = VIVOS.

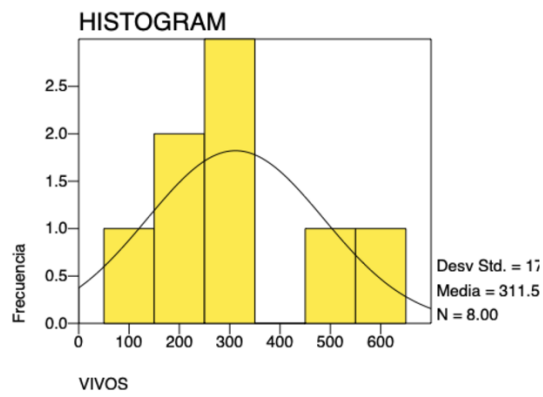
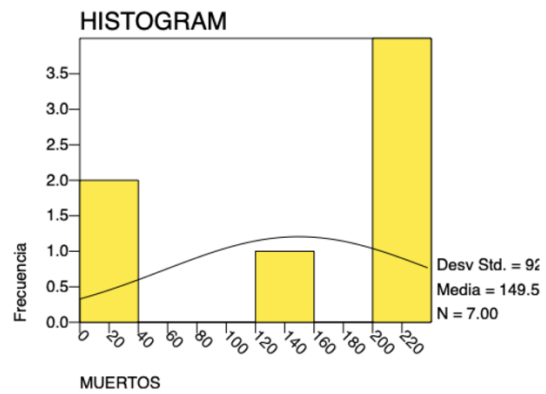
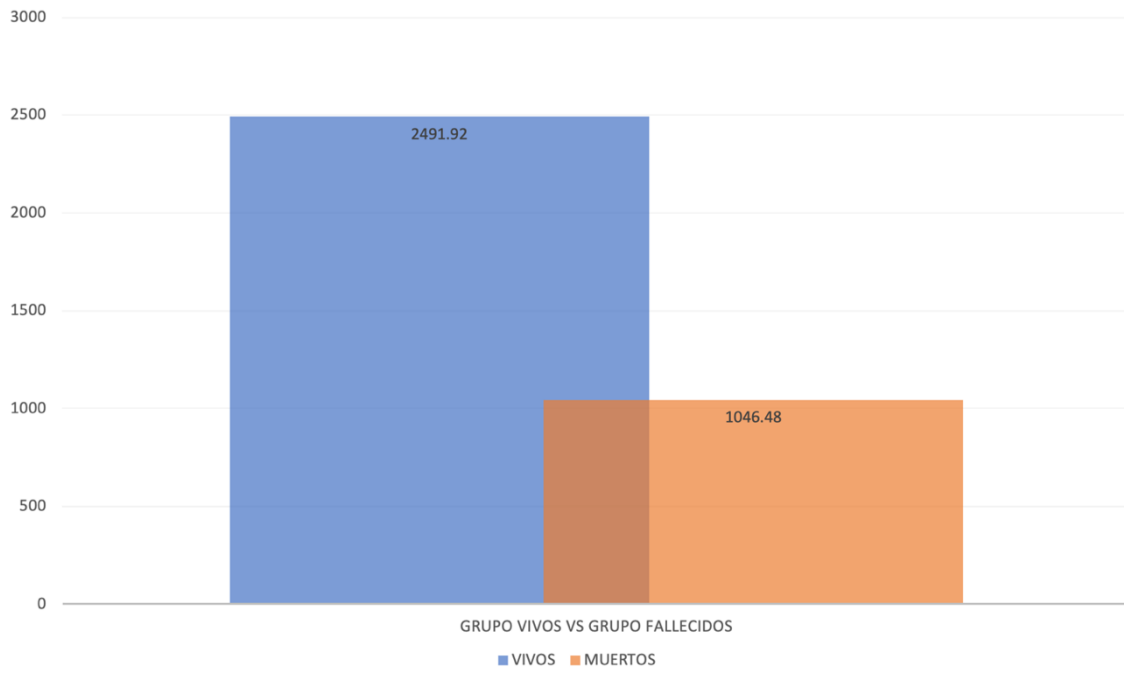


FIGURA 04.

GRAPH /HISTOGRAM (NORMAL) = MUERTOS.

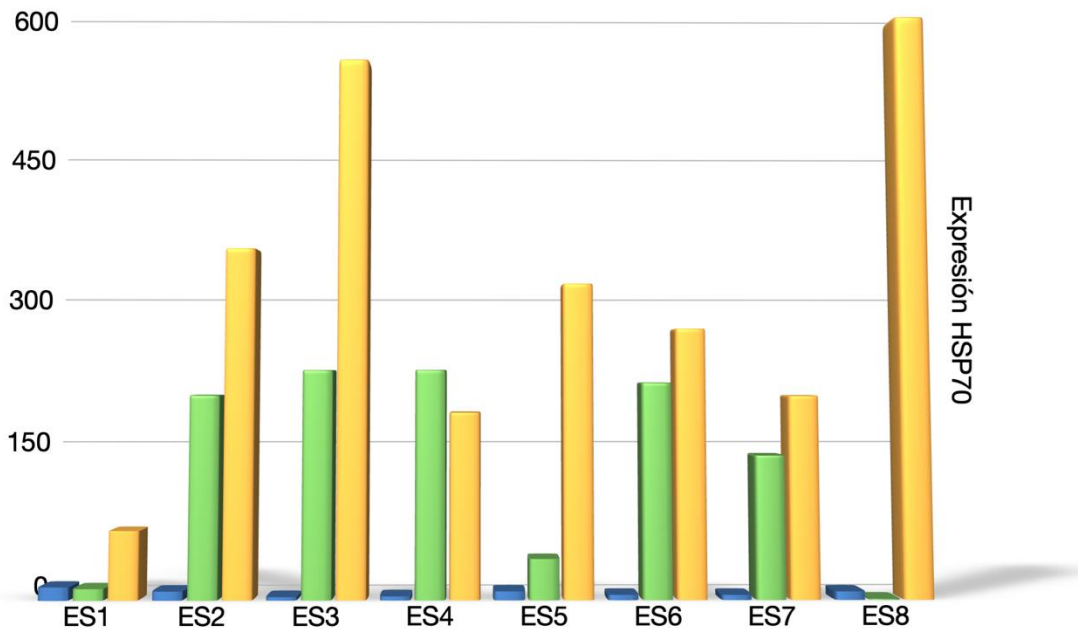


GRAFICA 05. GRUPO VIVOS VS GRUPO FALLECIDOS

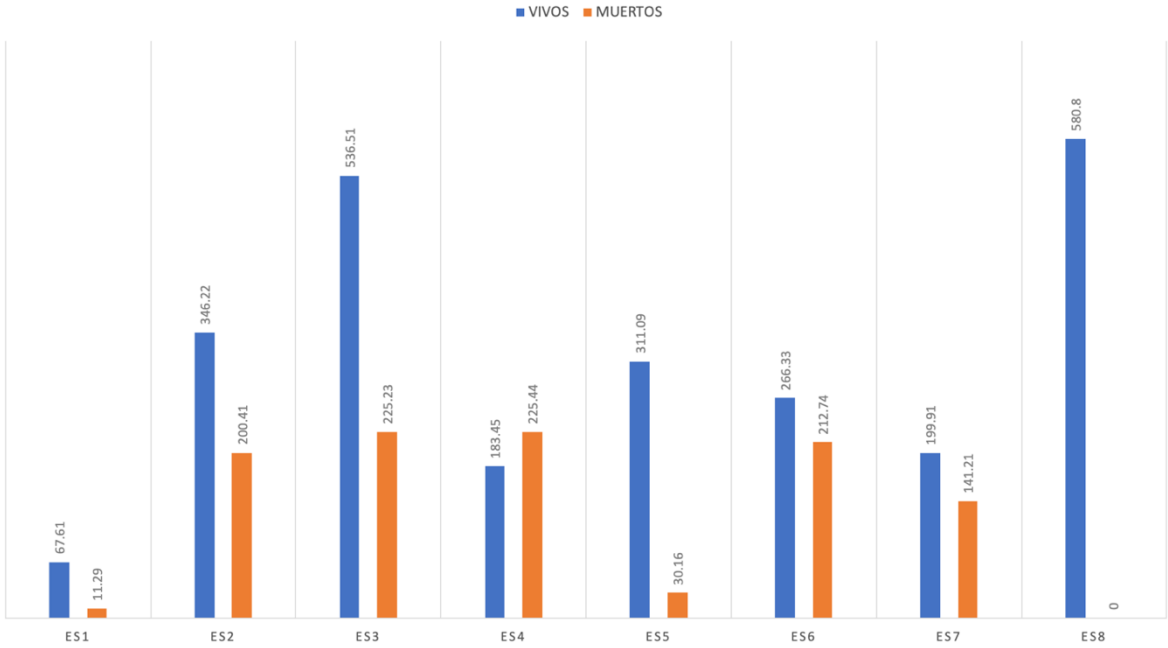


Gráfica 02. Expresión de HSP70

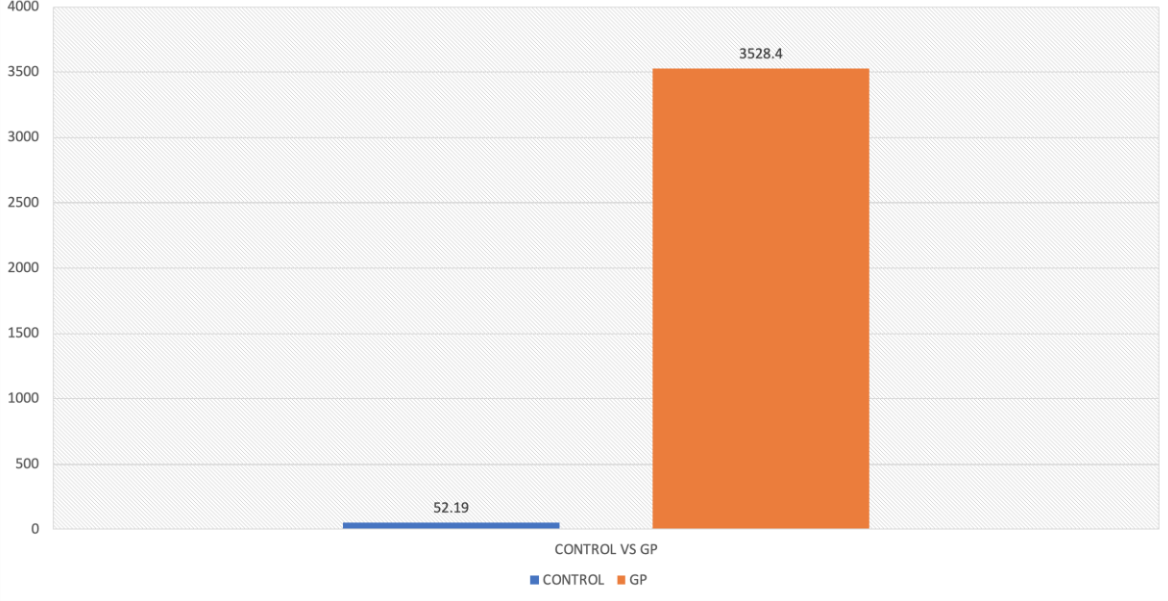
■ ACLIMATADOS ■ MUERTOS ■ VIVOS

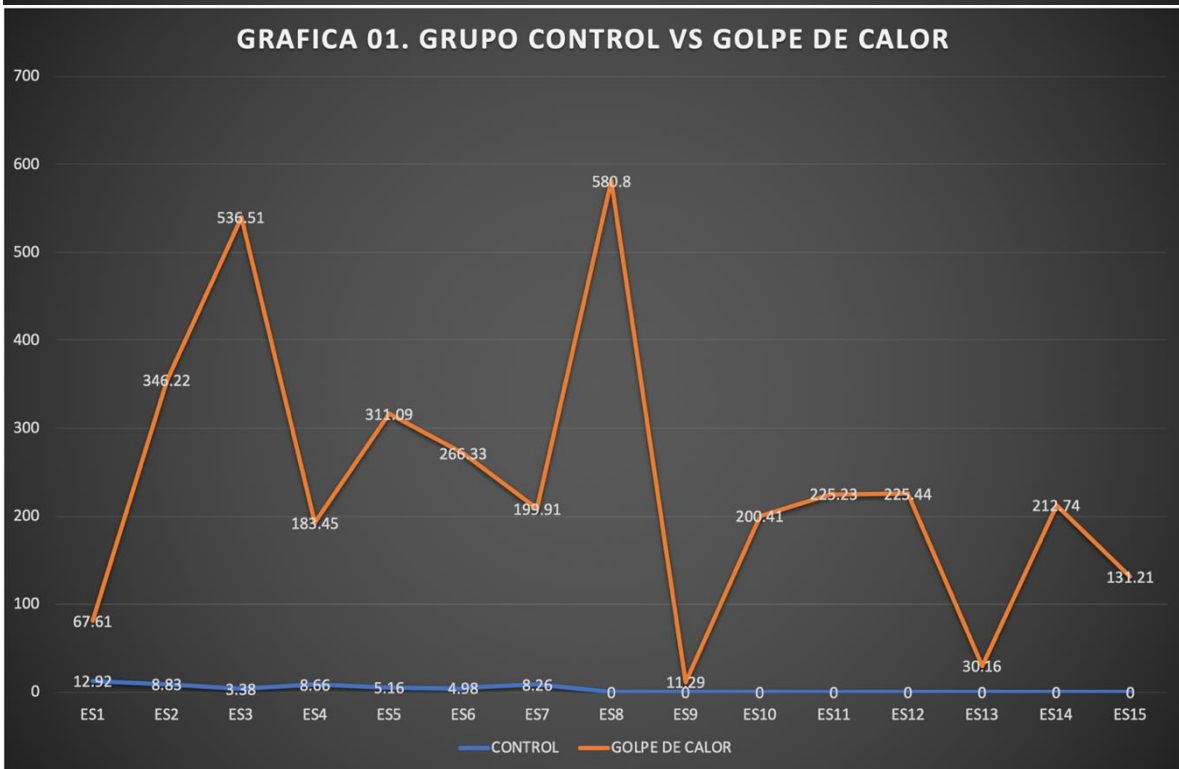
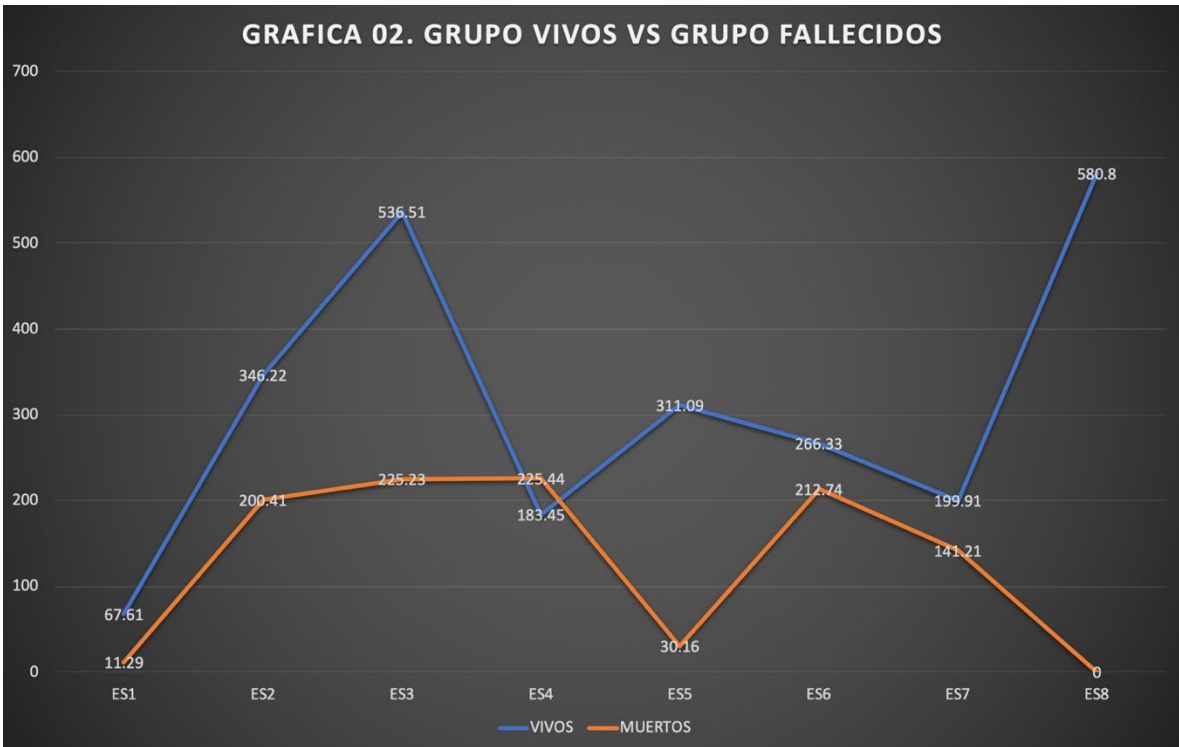


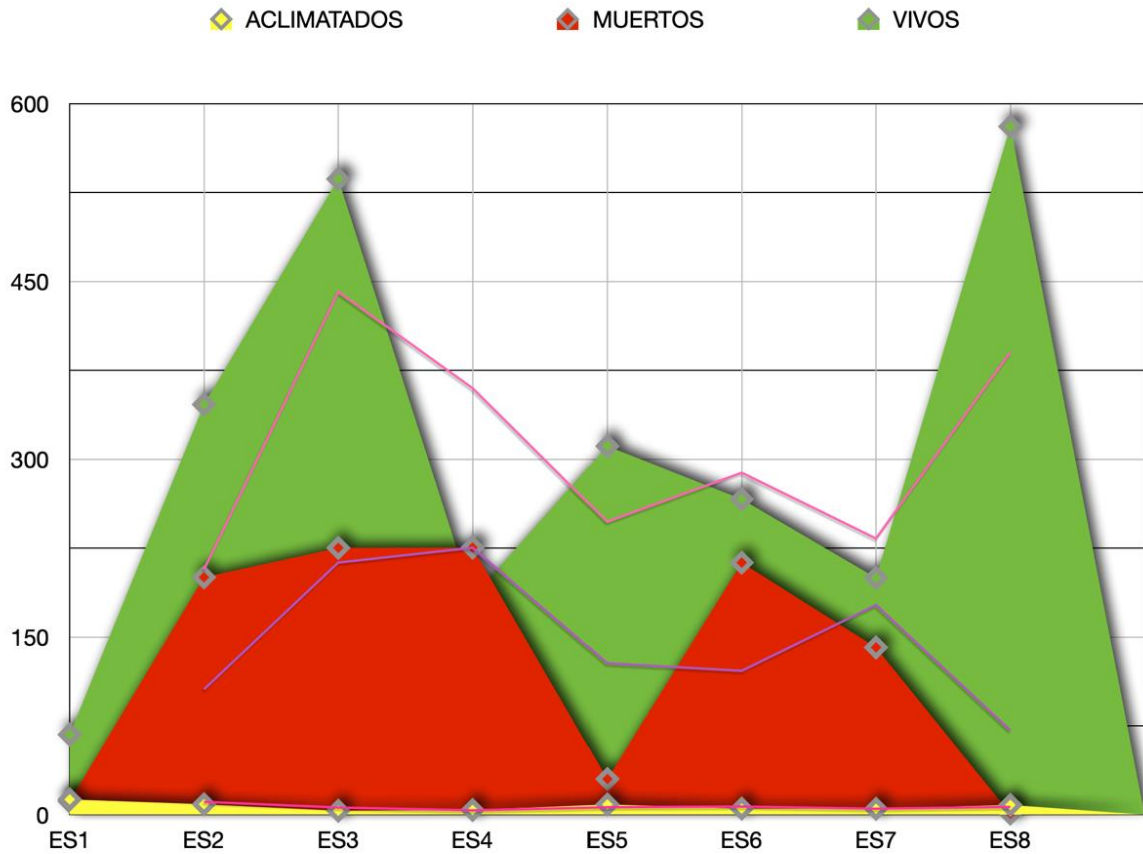
GRAFICA 04. GRUPO VIVOS VS GRUPO FALLECIDOS



GRAFICA 03. GRUPO CONTROL VS GRUPO GOLPE DE CALOR







Gráfica 01. Expresión de HSP70 en Acclimatados, Golpe de calor vivos y muertos.