



**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**POSGRADO DE MEDICINA DE EMERGENCIAS Y DESASTRES**

**VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO COMO PREDICTOR PRONÓSTICO  
CLÍNICO EN ESTADOS SÉPTICOS EN PACIENTES VALORADOS EN LA  
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL EUGENIO ESPEJO  
DURANTE EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE MARZO 2016- ABRIL 2017.**

**DISERTACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
MEDICINA DE EMERGENCIAS Y DESASTRES**

**DRA. MÓNICA LILIANA PAREDES VILLEGAS**

**DIRECTOR DE TESIS: DR. HÉCTOR VILLALBA**

**ASESOR METODOLÓGICO: DRA. PAMELA CABEZAS**

**QUITO 2018**

## **AGRADECIMIENTO**

Mi infinita gratitud a ti Dios por la vida de mi madre y hermanos, pero sobre todo por permitirme amarlos. Gracias hermano porque siempre confiaste en mí, tú me has enseñado con acciones que no es necesario compartir un padre para ser hermanos de corazón, Dios te bendiga siempre.

Agradezco a todos mis docentes por su entrega, paciencia y dedicación con la que estos cuatro años me han ayudado en mi desarrollo profesional, personal pero sobre todo humano. Un especial agradecimiento al Dr. Villalba quien con mucha paciencia y cortesía me ayudo a culminar mi trabajo, de igual manera gracias Dra. Cabezas por su valioso tiempo y tan acertadas sugerencias.

Como no agradecer a mis amigos con quienes he compartido este tiempo que ha sido menos triste al encontrarme fuera de mi hogar; y de quienes me llevo parte de lo que son, porque finalmente somos el resultado de las personas con las que compartimos y a las que apreciamos.



## **DEDICATORIA**

Quiero dedicar este trabajo a mi amado hijo José Joaquín quien me regaló el mejor título; el de madre porque despertar, contemplarlo y sentir sus abrazos es la mayor emoción que ha sentido mi corazón, la mayor alegría me otorga su vida.

Como no ser agradecida con mi esposo quien me ha apoyado siempre, en mis buenas y malas decisiones, gracias por tanto amor; dedicación pero sobre todo gracias por ser el mejor padre para José Joaquín, porque tu amor suple mis días de ausencias y da tranquilidad a mi corazón.



## LISTA DE ABREVIATURAS

- **VPM:** volumen plaquetario medio
- **EDTA:** ácido etilendiaminotetraacético
- **fL:** femtolitros
- **SCA:** síndrome coronario agudo
- **PRR:** receptores de reconocimiento de patrones
- **PAMP:** patrones moleculares asociados a patógenos
- **PMN:** polimorfonucleares
- **TNF $\alpha$ :** necrosis tumoral alfa
- **IL-1:** interleucina-1
- **LPS:** lipopolisacárido
- **SNP:** polimorfismo de un solo nucleótido
- **SDRA:** síndrome de dificultad respiratoria aguda
- **VOAF:** ventilación oscilatoria de alta frecuencia
- **NMBAs:** agentes bloqueadores neuromusculares
- **TCRR:** terapias continuas de reemplazo renal
- **TRR:** terapia de reemplazo renal
- **EMERG:** emergencia
- **HEE:** Hospital Eugenio Espejo
- **ADN:** ácido desoxirribonucleico

- **ARN:** ácido ribonucleico
- **RR:** riesgo relativo
- **ADP:** ancho de distribución del volumen plaquetario medio
- **CPM:** componente plaquetario medio
- **CRP:** proteína C reactiva
- **HESs:** hidroxietil almidones
- **MAP:** presión arterial media
- **ESR:** velocidad de sedimentación de los eritrocitos
- **HBPM:** heparina de bajo peso molecular
- **IBP:** inhibidor de la bomba de protones
- **H2Ras:** antagonistas de los receptores de histamina-2

## TABLA DE CONTENIDO

### CAPÍTULO I

1. Introducción.....	1
2. Justificación.....	2

### CAPÍTULO II

#### MARCO TEÓRICO

1. VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO	
1.1 Definición.....	5
1.2 Historia.....	5
1.3 Formación y activación las plaquetas.....	6
1.4 Aplicaciones del volumen plaquetario medio.....	6
Síndrome Metabólico, Obesidad y Diabetes Mellitus.....	7
Cardiopatía Isquémica.....	7
Preeclampsia.....	8
Enfermedades Proinflamatorias-Protrombóticas.....	8
2. MÉTODOS DE MEDICIÓN	
2.1 Método de Beckman-Coulter.....	9
2.2 Método Abott.....	10
2.3 Método Bayer.....	10
2.4 Método Microscopia óptica.....	11
3. PROBLEMAS TÉCNICOS	
3.1 Técnicas usadas.....	11
3.2 Valor de referencia del VPM.....	12
3.3 Calibración estandarizada.....	12
3.4 Uso de anticoagulante.....	12
4. SEPSIS	
4.1 Introducción.....	12
4.2 Nuevas definiciones.....	13
5. FISIOPATOLOGIA	
5.1 Respuesta normal a la infección.....	13
5.2 Mediadores proinflamatorios.....	14
5.3 Mediadores antiinflamatorios.....	15
5.4 Transición a la sepsis.....	15
5.5 Efectos específicos de órganos.....	19

5.6 Vías iniciales de daño.....	21
5.7 Vías de resolución.....	22
6. ETIOLOGÍA.....	23
6.1 Sepsis urinaria.....	23
6.2 Sepsis respiratoria.....	23
6.3 Sepsis neurológica.....	23
6.4 Sepsis Cutánea.....	24
6.5 Sepsis de origen desconocido.....	24
7. DIAGNÓSTICO.....	24
8. REACTANTES DE FASE AGUDA.....	25
8.1 Velocidad de sedimentación de los eritrocitos.....	25
8.2 Proteína C reactiva.....	26
8.3 Procalcitonina.....	27
8.4 Depuración del lactato.....	28
9. LABORATORIO.....	29
9.1 Laboratorio de rutina.....	29
9.2 Gasometría arterial.....	29
9.3 Microbiología.....	29
10. TRATAMIENTO.....	30
10.1 Introducción.....	30
10.2 Terapia de resucitación inicial.....	31
10.3 Predictores de manejo.....	32
10.4 Terapia antimicrobiana.....	33
10.5 Uso de medicamentos vasoactivos.....	34
10.6 Terapia complementaria.....	35
11. PACIENTES QUE RESPONDEN AL TRATAMIENTO.....	38
11.1 Fluidos de desescalamiento.....	38
11.2 Desescalada.....	3
11.3 Terapias de apoyo.....	39

### **CAPÍTULO III**

#### **METODOLOGÍA**

1. OBJETIVOS.....	40
1.1 Objetivo general.....	40
1.2 Objetivos específicos.....	40
2. HIPÓTESIS.....	41
2.1 METODOLOGÍA.....	42
2.2 Operacionalización de variables.....	48
2.3 Tipo de estudio.....	50
2.4 Aspectos bioéticos.....	51

## **CAPÍTULO IV**

<b>RESULTADOS .....</b>	<b>52</b>
<b>1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO.....</b>	<b>52</b>
1.1 Características sociodemográficas de los casos sepsis registrados en el HEE de la ciudad de Quito.....	52
<b>2. CRUCE DE VARIABLES.....</b>	<b>63</b>
2.1 Edad frente a mortalidad en pacientes con sepsis valorados área de Emergencia del HEE.....	64
2.2 Género con resultado final (vivo-muerto).....	65
2.3 Resultado final con pronóstico clínico.....	66
2.4 Pronóstico clínico con sobrevida a 48 horas.....	67
2.5 Resultado final con qSOFA.....	68
2.6 Resultado final y comorbilidades.....	68
2.7 Resultado final y estancia final.....	70
2.8 Pronóstico clínico con valor de plaquetas.....	71
2.9 Pronóstico clínico con valor de leucocitos.....	71
2.10 Etiología de sepsis pronóstico clínico.....	73
2.11 Etiología sepsis con resultado final: mortalidad.....	74

## **CAPÍTULO V**

<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>76</b>
-----------------------	-----------

## **CAPÍTULO VI**

<b>CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....</b>	<b>80</b>
Conclusiones.....	80
Recomendaciones.....	82
<b>REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>83</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>88</b>

## **ÍNDICE DE GRÁFICOS**

<b>Gráfico 1. Plaquetas corpúsculos pálidos.....</b>	<b>5</b>
--	----------

<b>Gráfico 2.</b> Análisis del total de pacientes distribuidos por edades de acuerdo clasificación OMS.....	53
<b>Gráfico 3.</b> Porcentajes de pacientes valorados en la emergencia del hospital EE de acuerdo a la escala e valoración inicial QSOFA.....	55
<b>Gráfico 4.</b> Histograma del volumen plaquetario medio.....	59
<b>Gráfico 5.</b> Histograma del volumen plaquetario medio al ingreso.....	60
<b>Gráfico 6.</b> Histograma del volumen plaquetario medio a las 24 horas.....	61
<b>Gráfico 7.</b> Cruce de variables clínico con sobrevida a las 48 horas.....	62
<b>Gráfico 8.</b> Porcentaje de pacientes vivos o muertos en relación a comorbilidades asociadas.....	70

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Tipos de técnicas usadas para procesar plaquetas.....	11
<b>Tabla 2.</b> Puntos de corte de concentración de PCT para el diagnóstico de sepsis...28	
<b>Tabla 3.</b> Metas de variables estáticas en manejo de sepsis.....	32
<b>Tabla 4.</b> Índices plaquetarios basales.....	44
<b>Tabla 5.</b> Escala SOFA.....	46
<b>Tabla 6.</b> Operacionalización de variables.....	48
<b>Tabla 7.</b> Análisis de distribución de pacientes por género.....	52
<b>Tabla 8.</b> Análisis del total de pacientes diagnosticados de sepsis en el área de emergencia del HEE que ingresan UCI.....	54
<b>Tabla 9.</b> Porcentaje de pacientes valorados en la emergencia de HEE de acuerdo a la escala QSOFA.....	55
<b>Tabla 10.</b> Análisis de diversas etiologías de sepsis en aquellos pacientes ingresaron a la emergencia del HEE.....	57
<b>Tabla 11.</b> Análisis de los parámetros de distribución del VPM valorados al ingreso; 24 horas y a las 48 horas.....	58
<b>Tabla 12.</b> Intervalo de confianza en relación al volumen plaquetario medio al ingreso, 24 y 48 horas.....	62
<b>Tabla 13.</b> Cruce de variables edad frente a mortalidad en pacientes con sepsis valorados en emergencia HEE.....	64

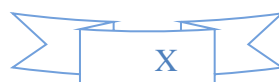
<b>Tabla 14.</b> Cruce de variables género con resultado final.....	65
<b>Tabla 15.</b> Cruce de variable resultado final con pronóstico clínico.....	66
<b>Tabla 16.</b> Cruce de variable resultado final con QSOFA.....	68
<b>Tabla 17.</b> Cruce de variable resultado final con comorbilidades.....	69
<b>Tabla 18.</b> Cruce de variables resultado final y estancia final.....	70
<b>Tabla 19.</b> Cruce de variables pronostico clínico con valor de plaquetas.....	71
<b>Tabla 20.</b> Cruce de variables pronostico clínico con valor de leucocitos.....	72
<b>Tabla 21.</b> Cruce de variables etiología de sepsis con pronóstico clínico.....	73
<b>Tabla 22.</b> Cruce de variables etiología con resultado final: mortalidad.....	74

## RESUMEN

**Introducción:** Se ha demostrado confiablemente en estudios previos que el incremento del volumen plaquetario medio se relaciona directamente con un mal pronóstico en pacientes con enfermedades cardiovasculares, inmunológicas, metabólicas y sin restar importancia en enfermedades infecciosas. El presente trabajo pretende demostrar cuan útil puede ser tener a la mano un biomarcador temprano de sepsis, que sea económico, confiable y efectivo a la hora de orientar procedimientos diagnósticos y terapéutico en el hospital de referencia nacional: Eugenio Espejo. Su implementación en la evaluación clínica diaria en el servicio de emergencia ahorraría gastos y agilizaría procedimientos.

**Objetivo:** Este proyecto va encaminado a determinar la relación directa del volumen plaquetario medio con la mortalidad en los pacientes que cursan algún tipo de sepsis diagnosticado en el servicio de emergencia y que posteriormente ingresan a la unidad de cuidados intensivos del Hospital Eugenio Espejo.

**Metodología:** Es un estudio retrospectivo de Cohorte longitudinal en el que se analizó detenidamente una a una las historias clínicas digitales provistas por el sistema informático HOSVITAL. Las historias han sido facilitadas previamente por el departamento de estadística, preseleccionadas de acuerdo a los requerimientos estipulados. Conjuntamente se revisó el sistema informático de laboratorio para



complementar la información, los datos recabados fueron desde marzo del 2016 hasta abril del 2017. La población considerada en este estudio fueron pacientes mayores de 18 años de edad; atendidos en la emergencia, con diagnóstico de sepsis y que hayan sido ingresados a la unidad de cuidados intensivos.

**Resultados:** La población de estudio consistió en 181 pacientes, de los cuales 82 (45.3%) fueron varones y 99 (54,7%) mujeres, con edades comprendidas entre 40 y 95 años. El VPM de ingreso fue de 9,8 fL y el rango superior alcanzado de 10,35 fL de nuestro grupo de pacientes valorados; lo que hizo significativa la propuesta de que a mayor VPM mayor mortalidad, los valores de control a las 48 horas presentaron cierta variación consistente con estudios previos. Las comorbilidades en los pacientes incluidos en el estudio no marcaron diferencia en cuanto a mortalidad; en el resultado final se determinó además que la mortalidad fue similar en pacientes que permanecieron en sala de emergencia de los que lograron ingresar a la unidad de terapia intensiva.

**Conclusiones:** El volumen plaquetario medio como un biomarcador disfunción endotelial ha adquirido valor relevante en relación a enfermedades que poseen un componente inmunoinflamatorio y protrombótico. Su adopción en la práctica clínica inicial es una maniobra costo-efectiva que debería ser considerada por el médico de emergencia en la toma de decisiones oportunas lo que finalmente aumentara la sobrevida.

El VPM está sujeto a variables que deben ser consideradas al momento de su interpretación: temperatura, almacenamiento, método de análisis, anticoagulante usado y el tiempo requerido para procesamiento de la muestra

La mortalidad contabilizada a las 48 horas de ingreso de estos pacientes correspondió al 25% independientemente del lugar de estancia. La relación directa del VPM con el valor de leucocitos no fue significativa; a la hora de correlacionarlas se notó una mayor utilidad al relacionarla con el porcentaje de plaquetas, las mismas que al elevarse sobre el límite superior era señal de peor pronóstico a las 48 horas.

Su implementación en la valoración clínica diaria en pacientes con factores de riesgo, es una maniobra efectiva que orienta al médico de la mejor manera para la toma oportuna de decisiones; seguimiento y retroalimentación de casos, en relación a la conducta terapéutica asumida.

**Palabras Clave:**

Volumen plaquetario medio, sepsis, pronóstico clínico, mortalidad

## SUMMARY

**Introduction:** It has been reliably demonstrated in previous studies that the increase in mean platelet volume is directly related to a poor prognosis in patients with cardiovascular, immunological, metabolic diseases and without diminishing importance in infectious diseases. The present work aims to demonstrate how useful it can be to have an early biomarker of sepsis at hand that is economical, reliable and effective when it comes to guiding diagnostic and therapeutic procedures in the national reference hospital: Eugenio Espejo. Its implementation in the daily clinical evaluation in the emergency service would save expenses and expedite procedures.

**Objective:** This project aims to determine the direct relationship between the average platelet volume and mortality in patients who have some type of sepsis diagnosed in the emergency department and who later enter the intensive care unit of the Eugenio Espejo Hospital.

**Methodology:** This is a cross-sectional study, in which the digital clinical histories provided by the HOSVITAL computer system, previously provided by the statistical department, were carefully analyzed one by one, and preselected according to the stipulated requirements, together with the computer system of the laboratory to

complement the information, the data collected were from March 2016 to April 2017. The population considered in this study was patients over 18 years of age, attended in the emergency, with a diagnosis of sepsis and who had been admitted to intensive care unit.

**Results:** The study population consisted of 181 patients, of whom 82 (45.3%) were male and 99 (54.7%) female, aged between 40 and 95 years. The VPM of admission was of 9.8 fL and the superior rank reached of 10.35 fL of our group of assessed patients; which made the proposal significant that at higher VPM higher mortality, control values at 48 hours showed some variation consistent with previous studies. The comorbidities in the patients included in the study did not indicate a greater mortality in the final result; it was also determined that the mortality was similar in patients who remained in the emergency room of those who managed to enter the intensive care unit.

**Conclusions:** The mean platelet volume as a biomarker for endothelial dysfunction has acquired relevant value in relation to diseases that have an immunoinflammatory and prothrombotic component. Its adoption in the initial clinical practice is a cost-effective maneuver that should be considered by the emergency physician in making timely decisions.

The VPM is subject to variables that must be considered at the time of interpretation: temperature, storage, method of analysis, anticoagulant used and the time required for processing the sample

Mortality recorded at 48 hours of admission of these patients corresponded to 25% regardless of their stay. The direct relationship of VPM with the value of leukocytes was not significant when correlating it was noted a greater utility when related to the percentage of platelets thereof that rise above the upper limit was signal worse prognosis 48 hours. Its implementation in daily clinical assessment in patients with risk factors, is a cost-effective maneuver that guides the doctor in the best way for decision-making and monitoring the therapeutic behavior

**Keywords:**

Mean platelet volume, sepsis, prognosis, mortality.

## CAPÍTULO I

### 1. Introducción:

El volumen plaquetario medio utilizado como un marcador biológico en procesos inflamatorios, trombóticos y de daño endotelial ha adquirido mayor importancia en los últimos años, en relación a estudios extranjeros que indican resultados alentadores en enfermedades que poseen un componente protrombótico e inmunoinflamatorio. Su dotación en la evaluación clínica cotidiana de enfermos que experimentan algún estado séptico, es una maniobra costo-efectiva que puede orientar al médico a la toma oportuna de decisiones. Ya que su incremento se correlaciona con un mal pronóstico. (Armando Sanchez Calzada, 2016)

La sepsis analizada en la actualidad y según los últimos consensos médicos es una de las problemáticas en salud de mayor incidencia dentro de los servicios de emergencias con una gravedad creciente, los conocimientos fisiopatológicos han ayudado no solo a conocer la evolución de la enfermedad sino a crear medidas complementarias para un diagnóstico temprano y una inmediata intervención terapéutica. (Thiago Costa Lisboa, 2016)

Los progresos en el conocimiento se han traducido en progresos diagnósticos ya que se han incorporado exámenes complementarios que ayudan a determinar los estados sépticos de forma precoz, pero no todos están dentro del presupuesto de la institución hospitalaria ni al alcance del paciente lo que aleja al médico de una

intervención terapéutica oportuna, disminuyendo la tasa de supervivencia de estos pacientes.

Actualmente en Ecuador se reconoce al volumen plaquetario medio como un marcador de riesgo útil para la predicción de tromboembolismo pulmonar, enfermedades coronarias y todo tipo de proceso infeccioso; también puede estar elevado en pacientes con ciertos estados comórbidos como: tabaquismo, obesidad, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus e hiperlipidemia. (Vélez, 2014)

En el presente estudio se determinará la correlación directa entre la mortalidad y las fluctuaciones cuantificadas del volumen plaquetario medio, al ingreso a las veinticuatro horas y a las setenta y dos horas, se mencionará además las comorbilidades sobresalientes de la población así como los Factores externos a la toma y durante la misma que podrían influir en el resultado según lo describe la bibliografía.

## **2. Justificación**

En la actualidad la evidencia científica recomienda al volumen plaquetario medio como un biomarcador pronóstico beneficioso en pacientes que están cursando algún estado séptico independientemente de su foco, su elevación se relaciona con cuadros trombóticos adversos y agudos. La correlación indirecta entre el aumento del volumen plaquetario medio y la disminución de las plaquetas confiere mayor riesgo a estos pacientes pero sobre todo aquellos que presentan procesos sépticos de origen bacteriano. (Armando Sánchez Calzada, 2016)

Este tema merece toda la atención posible al ser poco explorado, con escasa evidencia dentro de la literatura nacional, explorado con mayor énfasis en el área de cardiología en donde el aumento del volumen plaquetario medio se asocia a síndrome coronario agudo utilizando además otros marcadores asociados como la hiperglicemia. (NAVARTA1, 2015)

Estudios nuevos merecen ser mencionados ya que recolectan resultados alentadores en relación al VPM como valor pronóstico en el desarrollo de Preeclampsia, asociando además al ADP entre el I y III trimestre de gestación; indicando que pueden ser útiles para el diagnóstico precoz de preeclampsia por separado del valor medido en cada etapa. (Christian Cifuentes, 2017)

El interés de indagar sobre la utilidad del volumen plaquetario medio como predictor pronóstico clínico nos permitiría determinar si tal examen es capaz de reemplazar los actualmente utilizados, los mismos que por distintas razones no están dentro del alcance del personal médico, ni dentro del presupuesto de muchos hospitales públicos de nuestro país.

En esta institución el tema no ha sido explorado ni documentado; por lo que se considera conveniente estudiarlo, además que aportaría información valiosa únicamente verificando el valor del volumen plaquetario medio en una biometría hemática y algunas de sus valores adjuntos: leucocitos y plaquetas, que es el examen de entrada de todo paciente crítico en el área de Emergencia y para valoraciones posteriores en la unidad de cuidados intensivos; con registro diario de las fluctuaciones de su valor a las veinte y cuatro y cuarenta y dos horas.

La investigación permitiría ahorrar tiempo, dinero, molestias a los pacientes (reinserción de agujas innecesarias) y trabajo extra al personal de salud. Además se podría correlacionar los datos obtenidos con los rangos identificados del total de pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos reportados en estudios extranjeros. Se valorara el pronóstico de mortalidad a las 72 horas de ingreso. (Cham Ho Kim, 2015)

Muchos pacientes son valorados inicialmente sin la menor sospecha de su cuadro; perdiendo tiempo valioso que será determinante en cuanto al aumento de índices de mortalidad a corto plazo, si bien dentro de los exámenes complementarios de entrada se solicita una biometría hemática, nunca se enfoca esta con el fin de determinar mortalidad a corto plazo, lo que sería de gran utilidad ya que desde el inicio se marcaría en el paciente los procedimientos útiles y los fútiles. Con esto se evitaría exámenes complementarios innecesarios y costosos, que no modificarán el pronóstico de vida del paciente, permitirá ahorrar recursos que podrían ser de mayor utilidad en otros pacientes.

La presente investigación es factible; se lo puede realizar en el Hospital Eugenio Espejo con el seguimiento respectivo en el área crítica de emergencia y posteriormente en la unidad de cuidados intensivos de la institución, una vez que el paciente haya ingresado. El personal sanitario está interesado por discernir la utilidad del volumen plaquetario medio, saber que puede usarse como un marcador pronóstico clínico de entrada y que sea económico es muy interesante.

Al contar con un sistema computarizado para el registro de datos de laboratorio, la recopilación y seguimiento será viable.

## CAPÍTULO II

### MARCO TEÓRICO

#### 1. VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO

**1.1 Definición:** Es el significado geométrico del volumen plaquetario en un sistema tecnológico de impedancia. (Vélez, 2014) Es un indicador de la activación plaquetaria. (Romero, 2013)

**1.2 Historia:** Las plaquetas fueron descritas por primera vez por Alfred Donné (1804-1882) quien resaltó su presencia dentro de los componentes sanguíneos, previamente mencionados en trabajos como los corpúsculos pálidos. En 1872 en Francia, Edme Alfred (1826-1887) describe las propiedades de estos elementos incoloros que pueden unirse, cambiar de forma y conformar agregados, además se describe interacciones con la fibrina.



Gráfico 1. Plaquetas: corpúsculos pálidos

Fuente: William Adams

En 1883; Hayem introduce el término de plaquette, se reconoce también el cromosoma 7q22.3 como el lugar donde se localiza un locus genético que se vincula directamente con el volumen plaquetario medio. (Izaguirre, 1997)

**1.3 Formación y activación de las plaquetas:** Los megacariocitos corresponden al 0.05% - 0.1% del total de células nucleadas de la médula ósea y su número se eleva cuando se incrementa los requerimientos de plaquetas. Cada megacariocito genera alrededor de 1000 a 3000 plaquetas como fragmentos anucleados que carecen de ADN pero contienen ARN mensajero. Después de abandonar la médula ósea, las plaquetas circulan durante un período de 10 días. Son imprescindibles para la reparación del endotelio, la hemostasia primaria, además poseen una actuación importante en el desarrollo de los síndromes coronarios agudos y en los eventos cerebrovasculares. A su vez, participan en el proceso de formación de placas de ateroma. (Vélez, 2014)

Los megacariocitos estimulados generan grandes plaquetas. Por ende, se espera ver plaquetas con volumen plaquetario medio elevado en trombocitopenia destructiva cuando coexiste la incitación de megacariocitos. Por lo contrario se espera ver plaquetas con volumen plaquetario medio bajo en estados trombocitopénicos vinculados con hipoplasia o aplasia medular.

### **1.3 Aplicaciones del volumen plaquetario medio:**

Actualmente, se reconoce el volumen plaquetario medio como un marcador de riesgo útil así como una guía en el diagnóstico, pronóstico y control de respuesta a tratamientos instaurados en diversos escenarios, que utiliza como sustrato un estado proinflamatorio, protrombótico o ambos. (Vélez, 2014)

## **SÍNDROME METABÓLICO, OBESIDAD Y DIABETES MELLITUS**

Como una entidad clínica caracterizada por obesidad, desbalance hormonal e intolerancia a la glucosa, la activación y agregación plaquetaria cumple un papel importante, estos pacientes poseen plaquetas grandes e hiperactivas con mayor producción de tromboxano A<sub>2</sub>, se conoce además la falta de respuesta al efecto antiagregante de la prostaciclina y del óxido nítrico por lo que son menos respondedores al ácido acetilsalicílico y clopidogrel.

El VPM se encuentra elevado en pacientes con intolerancia a la glucosa y cuando se presenta la transición a diabetes mellitus tipo 2 se ha evidenciado una estrecha correlación con la hemoglobina glicosilada, es así que se lo considera como un marcador novedoso, predictor de mal pronóstico en especial en lo relacionado a complicaciones con aterosclerosis, disfunción endotelial. (Carrillo, 2013)

En conclusión la función plaquetaria puede estar alterada en pacientes con SM, probablemente debido a la pérdida del efecto antiagregante de la insulina por una disminución de la sensibilidad de los receptores plaquetarios a esta, y por la hiperglucemia.

## **CARDIOPATÍA ISQUÉMICA**

El volumen plaquetario medio se incrementa al ingreso en pacientes con un evento trombótico agudo, se registra además una elevación progresiva en los días subsiguientes (valor máximo de VPM alcanzado al sexto día a partir del evento cardiovascular), esto se vincula con un aumento en la mortalidad posterior a un infarto agudo de miocardio y a re estenosis después de angioplastia coronaria. (Vélez, 2014)

La evidencia clínica ha demostrado que los síndromes coronarios son precedidos por cambios en la ploidía de los megacariocitos y en la función del volumen plaquetario, un VPM mayor 10.5 fentolitros, se asocia a mayor gravedad del SCA y a un mayor número de complicaciones (trombosis de stents, alteración reperfusión coronaria, fenómeno de no reflujo, mayor mortalidad), se debería incluir VPM como marcador de cardiopatía isquémica. (Carrillo, 2013)

Se menciona además que la hiperglucemia  $> 140$  mg/dl en pacientes que cursan síndrome coronario agudo es altamente prevalente y se asocia con mayor mortalidad y complicaciones cardíacas hospitalarias independientemente de los antecedentes de diabetes.

### **PREECLAMPSIA**

La evaluación de la variación de VPM y ADP entre el I y III trimestre de gestación puede ser un método provechoso para el diagnóstico de la preeclampsia, independientemente del valor medido en cada etapa. (Christian Cifuentes, 2017)

### **ENFERMEDADES PROINFLAMATORIAS-PROTROMBÓTICAS**

En todas aquella patologías que poseen un sustrato inflamatorio el VPM se eleva considerablemente siendo mencionado reiteradas ocasiones como un marcador de actividad inflamatoria, el tamaño de las plaquetas esta en estrecha relación con la gravedad de dicho proceso, de su presentación (agudo-crónico), estas modificaciones ha permitido describirlo en infecciones, sepsis, artritis, apendicitis, lupus, etc. El VPM tiene una correlación positiva en toda aquella

enfermedad que posea actividad protrombótico y que se manifieste con trombosis a diferentes niveles. (Carrillo, 2013)

Se menciona además que en los pacientes con consumo crónico de tabaco, hipertensión arterial sistémica y cuadros de hiperlipidemias pueden modificar sus valores basales. (Vélez, 2014)

## MÉTODOS DE MEDICIÓN

**Beckman-Coulter:** un sistema enteramente automatizado, relaciona observaciones que comprenden la identificación de diferentes tipos celulares y a su vez la interpretación de su composición; la metodología empleada en estos instrumentos automatizados es única para el estudio hematológico convencional e incluye: medición de hemoglobina, recuento de plaquetas, glóbulos blancos, índices eritrocitarios y reticulocitos. (Fink, 2015)

En lo concerniente a plaquetas; estas células pueden contarse sobre la misma dilución de sangre usada para el recuento de eritrocitos, hay por lo general un umbral superior para eliminar pequeños eritrocitos y un umbral inferior para discriminar los restos celulares. Estos umbrales son adecuados, siempre y cuando el instrumento tenga flujo laminar, y vale tanto si se usa apertura-impedancia como dispersión de luz para su detección. Sin embargo, si no se usa flujo laminar –opcional para los contadores de apertura-impedancia y obligatorio para contadores de dispersión de luz– hay demasiado solapamiento entre las señales de ruido o los residuos y la de lo eritrocitos pequeños para que el recuento sea efectivo, entre los umbrales.

Por tales motivos es necesario ajustar una curva de distribución teórica al histograma de volumen de plaquetas y extrapolar el recuento de estas a partir del área bajo la distribución teórica, se sabe además que el recuento de plaquetas con un solo parámetro, tiene una tendencia a sobreestimar el recuento verdadero de plaquetas, que son importantes en el manejo de pacientes trombocitopénicos. (Fink, 2015)

**Otros métodos:** en el caso de tener que hacer recuentos elevados de plaquetas, en pacientes con trombocitosis y en el control de calidad. Una limitación es la imposibilidad de distinguir fragmentos celulares y restos celulares. La capacidad de reconocer plaquetas de mayor tamaño se resolvió de diferentes formas, algunos fabricantes incluyeron métodos ópticos y por impedancia y si no hay concordancia tiene la alternativa de usar un método inmunológico automatizado con un anticuerpo monoclonal contra la glicoproteína gpIIIa, que es una gp presente sólo en plaquetas (**Abbott**).

Otros usan un método de impedancia sin umbral fijo y los resultados correlacionan bien con el método de referencia, pero con menor frecuencia de alarmas con relación a otros contadores que tienen umbrales fijos. También se desarrolló un sistema de medida bidimensional en el cual se mide tanto el volumen como el índice de refracción de cada una de las células (**Bayer**).

Esto tiene una gran capacidad de discriminación entre plaquetas, eritrocitos y partículas contaminantes, es una tecnología altamente novedosa y a la vez muy confiable. Brinda otros parámetros como el VPM, el ancho de la distribución del

volumen plaquetario (PDW), el plaquetocrito y el componente plaquetario medio (CPM), mediciones cuyo valor clínico aún está en investigación.

**Microscopía óptica** de un frotis de sangre periférica evalúa la morfología de eritrocitos y trombocitos (plaquetas) y la generación del recuento diferencial de leucocitos que hasta el día de hoy resultan cruciales en el diagnóstico de enfermedades hematológicas. Estos procedimientos tradicionalmente han conformado las funciones principales de un laboratorio hematológico.

### Problemas Técnicos

Se describen ciertos problemas técnicos asociados a la medición del VPM que corresponden a variaciones significativas de los resultados obtenidos de los diferentes cálculos según menciona la literatura (40%).

**1. Técnicas usadas:** de acuerdo a las disponibilidades de los laboratorios usan estándares de medición diferentes.

---

### TÉCNICAS

<b>Sistema Beckman-Coulter</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Curva plaquetaria ajustada (impedanciometría):</li> </ul>
<b>Instrumentos de Bayer</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medida de dispersión de láser en dos ángulos</li> </ul>
<b>Histograma plaquetario</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se calcula por el ángulo de dispersión más alto</li> </ul>

**Tabla 1.** Tipos de técnicas usadas procesar plaquetas

**Fuente:** La autora

**2. El valor de referencia VPM** varía en relación a la cuenta plaquetaria inicial, refleja la homeostasia regulatoria de la masa plaquetaria, usa un normograma para interpretar el volumen plaquetario medio que toma el número de plaquetas como referencia.

**3. No existe ninguna calibración estandarizada.**

**4.- Uso de anticoagulante: EDTA.** Ocasionan incremento progresivo del volumen plaquetario medio cuando se mide por impedanciometría, VPM aumenta 30% después de cinco minutos de la exposición, y aumenta de 10 a 15% en las siguientes dos horas. El efecto de EDTA en volumen plaquetario no está bien documentado, pero es impredecible.

**5. Tiempo de procesamiento:** El VPM varía con el tiempo en las muestras que usan anticoagulante ocasionando un incremento progresivo de su valor siempre y cuando se mida por impedanciometría, hasta 30% después de 5 min de exposición y de 15 % en las siguientes dos horas.

## **SEPSIS**

La sepsis analizada en la actualidad y según los últimos consensos médicos es una de las problemáticas en salud de mayor incidencia dentro de los servicios de emergencias con una gravedad creciente, los conocimientos fisiopatológicos han ayudado no solo a conocer la evolución de la enfermedad sino a crear medidas complementarias para un diagnóstico temprano y una inmediata intervención terapéutica. (Thiago Costa Lisboa, 2016)

Los progresos en el conocimiento se han traducido en progresos diagnósticos ya que se han incorporado exámenes complementarios que ayudan a determinar los estados sépticos, pero no todos están dentro del presupuesto de la institución hospitalaria ni al alcance del paciente lo que aleja al médico de una intervención terapéutica oportuna, disminuyendo la tasa de supervivencia de estos pacientes. (Thiago Costa Lisboa, 2016)

En febrero del 2016 la sociedad Europea de cuidados intensivos publicó nuevas definiciones del consenso de la sepsis y los criterios relacionados con esta. Se elimina los términos de SIRS y sepsis grave.

- Disfunción orgánica se definió en términos de una variación en la puntuación basal SOFA ( evaluación secuencial de la insuficiencia orgánica)
- Shock séptico es un subconjunto de sepsis en el que las alteraciones circulatorias, celulares y metabólicas son lo suficientemente profundas como para incrementar considerablemente la mortalidad. (Gotts JE, 2016).

## **FISIOPATOLOGÍA DE LA SEPSIS**

La respuesta a la infección es un proceso complejo que localiza y controla la invasión bacteriana e inicia la reparación del tejido dañado. Lo que implica la activación de células fagocíticas circulantes y fijas, así como la generación de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios. (Neviere, 2017)

**Respuesta normal a la infección:** La respuesta del huésped a una infección se inicia cuando las células inmunes innatas reconocen y se unen a los componentes microbianos.

Los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) en la superficie de las células inmunes del huésped pueden reconocer y unirse a los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) de microorganismos. Las PRR también pueden reconocer señales de peligro que se liberan durante el insulto inflamatorio. La unión de los receptores de la superficie celular a los componentes microbianos tiene varios efectos:

1. Provoca una cascada de señalización a través de la activación del factor nuclear citosólico que induce la activación de un gran conjunto de genes, como citocinas proinflamatorias: factor de necrosis tumoral, interleucina 1, quimiocinas, molécula de adhesión celular vascular y óxido nítrico.
2. Los leucocitos polimorfonucleares (PMN) se activan y expresan moléculas de adhesión que causan su agregación y marginación al endotelio vascular, los PMN pasan por una serie de pasos (laminación, adhesión, diapedesis y quimiotaxis) para migrar al sitio de la lesión. La liberación de mediadores por los PMN en el sitio de la infección es responsable de los signos cardinales de la inflamación local debido al aumento de la permeabilidad microvascular.  
(Remi Neveire, 2016)

**Mediadores proinflamatorios:** comparten una variedad de efectos biológicos, la liberación de TNF $\alpha$  es auto-sostenida, mientras que las citocinas y mediadores no TNF (por ejemplo, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, factor activador de plaquetas, interferón) aumentan los niveles de otros mediadores. El medio proinflamatorio conduce al reclutamiento de más PMN y macrófagos.

**Mediadores antiinflamatorios:** las citocinas que inhiben la producción de TNF $\alpha$  e IL-1 se consideran citoquinas antiinflamatorias ya que suprimen el sistema inmune al inhibir la producción de citoquinas por las células mononucleares y las células T auxiliares dependientes de monocitos. Sus efectos pueden no ser universalmente antiinflamatorios.

El equilibrio de los mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios regula los procesos inflamatorios, incluyendo la adherencia, la quimiotaxis, la fagocitosis de bacterias invasoras, la destrucción bacteriana y la fagocitosis de los restos del tejido lesionado. Si los mediadores se equilibran entre sí y se supera el insulto infeccioso inicial, se restaurará la homeostasis y el resultado final será la reparación y curación de tejidos.

**TRANSICIÓN A SEPSIS:** esta ocurre cuando la liberación de mediadores proinflamatorios en respuesta a una infección supera los límites del entorno local, lo que lleva a una respuesta generalizada. Cuando ocurre un proceso similar en respuesta a una condición no infecciosa (pancreatitis, trauma), el proceso se conoce como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS).

La sepsis se puede conceptualizar como inflamación intravascular maligna.

- **Maligno:** no está controlado, ni regulado y es autosuficiente
- **Intravascular:** limitan a las interacciones célula a célula dentro del espacio intersticial
- **Inflamatorio:** respuesta séptica exagerada de la respuesta inflamatoria normal

No está claro por qué las respuestas inmunes que habitualmente permanecen localizadas a veces se propagan más allá del entorno local, causando sepsis, probablemente sea multifactorial y puede incluir los efectos directos de los microorganismos invasores o sus productos tóxicos, la liberación de grandes cantidades de mediadores proinflamatorios y la activación del complemento. Además, algunas personas pueden ser genéticamente susceptibles a desarrollar sepsis.

**Efectos de los microorganismos:** los componentes de la pared celular bacteriana y sus productos contribuyen a la progresión de una infección local.

**Exceso de mediadores proinflamatorios:** citoquinas proinflamatorias liberadas en el torrente sanguíneo, contribuye a la progresión de una infección e incluyen el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) y la interleucina-1 (IL-1), ambas citoquinas pueden causar fiebre, hipotensión, leucocitosis, inducción de otras citocinas proinflamatorias y la activación simultánea de coagulación y fibrinólisis.

**La activación del complemento:** el sistema del complemento es una cascada de proteína que ayuda a patógenos claros de un organismo, la inhibición de esta disminuye la inflamación y mejora la mortalidad (disminuyó la inflamación y permeabilidad vascular).

**Susceptibilidad genética:** el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) es la forma más común de variación genética. Son sustituciones estables de una sola base que tienen una frecuencia de más del uno por ciento en al menos una población y se esparcen por todo el genoma, incluidos los promotores. Solo del 2 a 3 por ciento

alteran la expresión de un gen. El número total de SNP comunes en el genoma humano se estima en más de 10 millones. Los SNP se usan como marcadores genéticos. Varios SNP están asociados con una mayor susceptibilidad a la infección y resultados pobres.

**Efectos sistémicos de sepsis:** la lesión celular es el precursor de la disfunción orgánica, se desconoce el mecanismo preciso, pero su aparición es indiscutible, demostrado una lesión generalizada. Los mecanismos que explican la lesión celular incluyen: isquemia tisular, lesión citopática (lesión celular directa por mediadores proinflamatorios y / u otros productos inflamatorios) y una tasa alterada de apoptosis.

**Isquemia tisular:** proceso que coincide con la disponibilidad, las lesiones reducen el área disponible para el intercambio de oxígeno tisular, alterando la oxigenación tisular y causando isquemia tisular.

**Lesiones microcirculatorias:** las lesiones microcirculatorias pueden ser el resultado de desequilibrios en la coagulación y sistemas fibrinolíticos, los cuales se activan durante la sepsis.

**Lesiones endoteliales:** resultado de interacciones entre las células endoteliales y PMN, el aumento de la adherencia celular por receptores induce la secreción de especies reactivas de oxígeno, enzimas líticas y sustancias vasoactivas en el medio extracelular, lo que puede dañar las células.

Otro factor que contribuye a la isquemia es que los eritrocitos pierden su capacidad normal de deformarse dentro de la microcirculación sistémica, tienen dificultades

para navegar causando una heterogeneidad excesiva en el flujo sanguíneo de la microcirculación y el flujo de oxígeno en el tejido deprimido.

**Lesión citopática:** los mediadores proinflamatorios pueden causar disfunción mitocondrial a través de diversos mecanismos:

1. Inhibición directa de complejos de enzimas respiratorias
2. Daño por estrés oxidativo
3. Degradación del ADN mitocondrial.

Las mitocondrias pueden regenerarse mediante un proceso llamado biogénesis. Que puede demostrar ser un objetivo terapéutico importante, que potencialmente acelera la disfunción orgánica y la recuperación de la sepsis. La lesión mitocondrial conduce a citotoxicidad

**Apoptosis:** Llamada muerte celular programada, describe un conjunto de cambios celulares morfológicos y fisiológicos que conducen a la muerte celular. Este constituye el proceso dominante por el cual se termina la inflamación una vez que la infección ha desaparecido.

Durante la sepsis, las citocinas proinflamatorias pueden retrasar la apoptosis en los macrófagos y neutrófilos activados, prolongando o aumentando la respuesta inflamatoria y contribuyendo al desarrollo de insuficiencia orgánica múltiple. La sepsis también induce una extensa apoptosis de linfocitos y células dendríticas, que altera la eficacia de la respuesta inmune y provoca una disminución de la eliminación de microorganismos invasores.

La presencia de cambios morfológicos mitocondriales sutiles podría indicar que la crisis energética que puede estar involucrada en la disfunción orgánica, en ausencia de muerte celular.

**Inmunosupresión:** el exceso de inflamación de la sepsis puede ir seguido de inmunosupresión, la incapacidad de secretar citocinas proinflamatorias combinadas con una expresión mejorada de receptores inhibidores y ligados sugiere una inmunosupresión clínicamente relevante.

### **EFECTOS ESPECÍFICOS DE ÓRGANOS**

Ningún sistema de órganos está protegido de las consecuencias de la sepsis; se incluyen en esta sección los sistemas de órganos que más se involucran.

**A nivel cardiovascular,** se produce lesiones a nivel del endotelio con el aumento de la adhesión leucocitaria, cambio a un estado pro coagulante, pérdida de la función de barrera y vasodilatación, que conlleva al edema tisular extendido.

Se evidencia además alteraciones microcirculatorias como: disminución de la respuesta a la estimulación local, obstrucción de la luz de los pequeños vasos por tapones de glóbulos y micro trombos. La expresión generalizada del factor tisular, el depósito de fibrina y la alteración de los mecanismos anticoagulantes pueden producir coagulación intravascular diseminada.

**A nivel pulmonar:** los capilares pulmonares son más permeables generan la acumulación de líquido rico en proteínas en los espacios intersticiales pulmonares y en concurrencia de disfunción de la barrera epitelial alveolar ocasionadas por la

sepsis, el líquido del edema intersticial que entran en los alveolos generando el síndrome de dificultad respiratoria aguda. (Gotts JE, 2016).

**A nivel intestinal:** el epitelio intestinal se restituye más permeable y esto inicia un círculo vicioso de translocación bacteriana, daño intestinal secundario a los contenidos de la luz, incluidas las enzimas pancreáticas activadas (auto digestión) e inflamación sistémica que empeora y puede perpetuar el daño orgánico múltiple. En el hígado, la sepsis impide la depuración plasmática de bilirrubina por el hepatocito y otras funciones hepáticas esenciales.

**A nivel sistema nervioso** participa rápidamente en el desarrollo inicial de la sepsis, principalmente ejecutando una función antiinflamatoria. Los quimiorreceptores de los cuerpos carotideos, los aferentes vagales y los territorios cerebrales con una barrera subsiguiente permeable responden a las citocinas locales y sistémicas, emitiendo señales a los núcleos del tronco encefálico, que a su vez encargan eferentes vagales colinérgicos que cohiben la producción de citocinas inflamatorias por las células inmunitarias innatas en el bazo, el intestino y otros lugares. (Gotts JE, 2016).

La encefalopatía es un hallazgo precoz y usual en la sepsis grave y puede encaminarse desde una alteración leve de la concentración hasta el coma profundo. La infección puede ocasionar encefalopatía como resultado directo de la infección del sistema nervioso, pero con más frecuencia empieza una serie de episodios estériles que alborota la función neurológica.

La disfunción endotelial sistémica altera la barrera hematoencefálica y facilita que las citocinas inflamatorias ingresen en el cerebro y causen leucoencefalopatía, edema

perivascular, estrés oxidativo y alteraciones diseminadas de los neurotransmisores. La disfunción hepática y renal concomitante aumenta la entrada de toxinas al SNC. Además, la coagulopatía y la alteración de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral pueden generar zonas de isquemia y hemorragia.

Múltiples virus (citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, herpes simple y herpes virus humano con frecuencia se revitalizan durante el curso de la enfermedad. La linfopenia que se manifiesta cuatro días después del diagnóstico de sepsis se relaciona con infección bacteriana secundaria y es pronóstico de mortalidad a 28 días y a un año. (Gotts JE, 2016).

### **Vías de daño iniciales**

La respuesta de las citocinas inflamatorias obtiene el control rápido de infecciones menores y circunscritas. Cuando la respuesta aventaja un cierto umbral origina una lesión sistémica:

- Las especies reactivas del oxígeno, como el radical hidroxilo y el óxido nítrico, logran dañar las proteínas y los lípidos celulares y el ADN y cambia la función mitocondrial
- La activación del complemento incrementan aún más la creación de especies reactivas del oxígeno, la liberación de enzimas de los granulocitos, la permeabilidad endotelial y la expresión del factor tisular y puede originar la muerte de las células de la médula suprarrenal.

- La inmunotrombosis diseminada puede generar coagulación intravascular diseminada, con alteración de la función microvascular y lesión orgánica, junto con mayor activación de las vías inflamatorias. (Gotts JE, 2016).

### **Disfunción metabólica**

Las proteínas y el ADN mitocondrial se alteran por los altos valores de especies reactivas del oxígeno, y existen mitocondrias dañadas y no funcionales. Las cifras de ATP disminuyen y para evitar un descenso letal del ATP las células pueden entrar en un estado similar a la hibernación.

Se produce reducción generalizada del gasto de energía a nivel celular, que al parecer empeora la disfunción orgánica, ya que varias células viables disminuyen la realización de sus funciones especializadas. Esto genera o empeora la lesión renal aguda, la depresión miocárdica, la disfunción hepática, la encefalopatía, la lesión pulmonar aguda y la disminución de las funciones de barrera y transporte del sistema digestivo. (Gotts JE, 2016).

### **Vías de resolución**

Las vías compensatorias de la citocinas antiinflamatoria se activan incluso en las primeras horas de la sepsis grave. La IL-10 suprime la producción de IL-6 y gama interferón e inicia la producción del receptor soluble de TNF, ayudando a neutralizar las potentes señales de TNF- $\alpha$  e IL-1. (Neviere, 2017)

A nivel subcelular, la autofagia proporciona una manera de eliminar DAMPs y PAMPs al empaquetar los microorganismos patógenos y las organelas y proteínas dañadas en vesículas destinadas a la degradación lisosómica y reducir así la activación de lo inflamasomas.

La resolución de la inflamación tras la infección grave no es sólo un proceso pasivo de debilitamiento de las vías inflamatorias, incluye además un conjunto coordinado de procesos celulares y nueva identificación de señales moleculares. Una vez eliminados del huésped los microorganismos, las células dañadas y los leucocitos infiltrantes se deben eliminar. Estas células sufren apoptosis y son eliminadas, en su mayoría por los macrófagos, en un proceso llamado esferocitosis. (Gotts JE, 2016).

### **Etiología**

Los síndromes sépticos más frecuentes son:

**a) Sepsis urinaria:** Es la más frecuente, sobre todo en pacientes ancianos, diabéticos, con prostatismo o con litiasis renoureteral. El germen más comúnmente implicado es *Escherichia Coli* (95%).

**b) Sepsis respiratoria:** más frecuentemente en pacientes con enfermedades crónicas (diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica) o con alcoholismo.

**c) Sepsis neurológica:** frecuente en enfermos estuporosos aun sin meningismo. Los patógenos más frecuentes en adultos son *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*.

**d) Sepsis abdominal:** Se debe sospechar en pacientes con cirrosis hepática (peritonitis bacteriana espontánea), patología biliar previa (colecistitis), antecedente de cirugía abdominal (cuadro obstructivo por bridas) o enfermedad diverticular, en mujeres en edad fértil (enfermedad inflamatoria pélvica), etc.

**e) Sepsis cutánea:** En caso de celulitis o heridas cutáneas, los gérmenes responsables suelen ser bacterias gram positivas, anaerobios; y si existen úlceras de decúbito, la infección suele ser polimicrobiana.

**f) Sepsis de origen desconocido:** Cuando después de una evaluación cuidadosa la fuente de infección permanece oculta y la evolución no proporciona un foco obvio, se puede hablar de sepsis de etiología no clara. (Pérez, 2015)

### **Diagnóstico**

Para la identificación de la disfunción orgánica, se emplea una variación de 2 o más puntos en la escala SOFA (Valoración de Fallo Multiorganico Secuencial), considerando una puntuación basal de 0 a menos se considera disfunción orgánica. Una puntuación de  $SOFA \geq 2$  refleja un riesgo de mortalidad global de aproximadamente un 10% en la población general.

Quick SOFA criterios clínicos rápidamente mesurables para utilizarse a pie de la cama:

- Alteración del nivel de conciencia, ( Glasgow menor o igual a 13)
- Tensión arterial sistólica menor o igual a 100 mmHg
- Frecuencia respiratoria mayor o igual a 22 rpm

Cuando al menos 2 de los 3 criterios están presentes, se evidencia una validez predictiva similar al SOFA para la detección de aquellos pacientes en quienes se sospecha un proceso infeccioso y con probabilidad de evolucionar desfavorablemente. Por lo tanto, resulta beneficioso la identificación de pacientes que pueden necesitar un nivel de vigilancia más estrecho y un estudio más específico en busca de la posibilidad de presentar disfunción orgánica (Monares Enrique, 2016).

### **REACTANTES DE FASE AGUDA**

La respuesta de fase aguda acompaña a estados inflamatorios sean agudos o crónicos, asociado a una amplia variedad de trastornos que incluyen: infección, trauma, infarto, artritis inflamatorias, autoinmunes, enfermedades inflamatorias, y diversas neoplasias. Las proteínas de fase aguda se definen como aquellas proteínas cuyas concentraciones séricas aumentan o disminuyen durante los estados inflamatorios, tales proteínas se denominan reactantes de fase aguda. (Kushner, 2017)

**La velocidad de sedimentación de los eritrocitos (ESR):** medición indirecta, refleja la viscosidad del plasma y la presencia de proteínas de fase aguda, especialmente el fibrinógeno. Los cambios reflejan en gran medida la producción alterada por los hepatocitos, resultante principalmente de los efectos de las citoquinas producidas durante el proceso inflamatorio. Pueden servir a fines útiles en la inflamación, curación o adaptación a estímulos nocivos. .

Proteínas SAA: pueden influir en el metabolismo del colesterol durante estados inflamatorios, aumentar la adhesión y la quimiotaxis de las células fagocíticas y linfocitos.

**Haptoglobina y la hemopexina:** son antioxidantes que protegen contra las especies de oxígeno reactivo al eliminar la hemoglobina libre de células y hemo que contiene hierro, de la circulación.

**Alfa-1 Antitripsina:** inhibe la generación de aniones superóxido, y la alfa-1-antiquimotripsina antagonizan la actividad enzimática proteolítica.

**Hepcidina:** contribuye a la disminución del hierro sérico al reducir la absorción intestinal de hierro y perjudicar la liberación de hierro de los macrófagos.

**Fibrinógeno e haptoglobina:** provoca la adhesión, extensión y proliferación de las células endoteliales, que son fundamentales para la reparación de los tejidos; y ayuda haptoglobina en la reparación de la herida mediante la estimulación de la angiogénesis.

**Proteína C reactiva:** se producen en asociación con inflamación aguda y crónica debido a una serie de causas, incluyendo enfermedades infecciosas y trastornos inflamatorios no infecciosos.

Los niveles de PCR varían con la edad, el sexo y la raza, con niveles levemente más altos observados con el aumento de la edad, una corrección aproximada de la CRP para la edad se puede hacer usando las siguientes fórmulas: el límite superior del rango de referencia (mg / dL) es igual a (edad en años) / 50 para los hombres y (edad en años / 50) + 0,6 para mujeres. Es muy importante notar que no hay uniformidad en las unidades, algunos laboratorios reportan concentraciones de PCR como mg / dl, mientras que otros emplean mg / L.

Lo que comúnmente llamamos rangos normales para la CRP varían mucho, hasta un grado que no puede explicarse sobre una base biológica o técnica. Lo que se considera así como "elevado" es a menudo poco certero. Un valor de PCR > 1 mg / dL (10 mg / L) como indicación de inflamación clínicamente significativa, mientras que las concentraciones entre 0,3 y 1 mg / dL (3 y 10 mg / L) indican lo que comúnmente se conoce como inflamación de bajo grado. La inflamación de bajo grado no se acompaña de los signos clásicos de la inflamación puede ser resultado de estrés metabólico: aterosclerosis, obesidad, apnea obstructiva del sueño, resistencia a la insulina, hipertensión y diabetes tipo 2. Sin excluir condiciones y estilos de vida asociados con una mala salud, actividad física baja, pre hipertensión, dietas poco saludables, aislamiento social. (Kushner, 2017)

La CRP se eleva como parte de la respuesta de fase aguda, niveles marcadamente elevados están fuertemente ligados a procesos infecciosos. El 80 por ciento de los pacientes con valores superiores a 10 mg / dL (100 mg / L) y en 88 a 94 por ciento de los pacientes con valores superiores a 50 mg / dL (500 mg / l), se encontraron infecciones bacterianas, la CRP también pueden estar elevados en pacientes con infecciones víricas, aunque por lo general no en el grado visto en pacientes con infección bacteriana. (Kushner, 2017)

**Procalcitonina:** descubierta en 1990, una pro hormona de la calcitonina se encuentra en el tejido tiroideo, sus tasas séricas aumentan en el curso de infecciones bacterianas pero no aumenta en las infecciones de origen viral. Su especificidad es mucho mejor que la de PCR con una sensibilidad y especificidad del 88 % el 75 %, respectivamente. Sus umbrales de positividad en un contexto médico no

reanimatorio es de 0,25 ng/ml. La PCT no aumenta en el curso de infecciones virales, por lo que lógicamente su especificidad es del 100 % para predecir infecciones de origen bacteriano.

Los pacientes con sepsis cuyo fin es fatal, directamente proporcional a la intensidad de la reacción inflamatoria del huésped a la agresión microbiana y por tanto, al pronóstico.

Un paciente infectado cuya evolución no es favorable puede ser interesante realizar una nueva medición de PCT: si ésta permanece elevada y por añadidura es superior al valor al ingreso, ello testimonia un no control del proceso infeccioso, incitando a buscar la causa.

PCT (ng/ml)	INTERPRETACIÓN
< 0,1	Sanos
0,2-0,5	Infección bacteriana localizada. Sepsis poco probable.
0,5-2	Infección sistémica probable Riesgo moderado de sepsis.
2-10	Sepsis severa probable
>10	Shock séptico

**Tabla 2.** Puntos de corte de concentración PC para el diagnóstico de sepsis

**Fuente:** (Gotts JE, 2016)

**Depuración de lactato:** el lactato sérico medido cada seis horas (no se establece tiempo óptimo) en pacientes con sepsis hasta que el valor de lactato haya disminuido.

El aclaramiento de lactato se define por la ecuación  $[(\text{lactato} - \text{lactato inicial}) / \text{lactato inicial}] \times 100$ . La eliminación del lactato y el cambio de intervalo en el lactato durante las primeras 12 horas de reanimación se han evaluado como un marcador potencial efectivo de reanimación.

Además, después de la restauración de la perfusión, el lactato es un marcador pobre de perfusión tisular, como resultado, los valores de lactato generalmente no son útiles después de la restauración de la perfusión, con una excepción de que un aumento en el nivel de lactato debe impulsar la reevaluación de la perfusión.

**Laboratorios de rutina:** los estudios de seguimiento, en particular el recuento de plaquetas y las pruebas de función hepática a menudo se realizan (seis horas) hasta que los valores alcanzan valores normales o basales. Se debe evitar la hiperclorémica, pero si se detecta, se puede indicar el cambio a soluciones con bajo contenido de cloruro.

**Gasometría arterial:** es prudente seguir los parámetros de la gasometría arterial, incluida la presión arterial parcial del oxígeno: fracción de la proporción de oxígeno inspirado, así como la gravedad y el tipo de acidosis (resolución de la acidosis metabólica y evitación de la acidosis hiperclorémica). El empeoramiento del intercambio gaseoso puede indicar edema pulmonar por la reanimación con líquidos u otras complicaciones, incluido el neumotórax por la colocación del catéter central, el síndrome de dificultad respiratoria aguda o la tromboembolia venosa.

**Microbiología:** también están indicados los índices de infección de seguimiento, incluidos el hemograma completo y cultivos adicionales. Los resultados pueden

provocar la alteración de la elección de antibióticos y / o investigaciones dirigidas hacia el control de la fuente.

## TRATAMIENTO

Un enfoque en base a las directrices emitidas por la última campaña de sobreviviendo la sepsis, además de ciertas definiciones dadas por la sociedad de medicina de cuidados críticos de Europa, en la que se menciona las decisiones indispensables en el manejo de estos pacientes basado en protocolos (terapia dirigida por objetivos tempranos).

**Evaluación y gestión inmediata:** Asegurar la vía aérea es una prioridad en caso de corregir la hipoxemia, establecer un acceso venoso temprano para manejo inmediato de líquidos y antibióticos son decisiones prioritarias en pacientes con sepsis y shock séptico.

**Estabilizar la respiración:** considerar oxígeno suplementario en todos los pacientes con sepsis, monitorización continuamente con oximetría de pulso. En ocasiones se requiere intubación y ventilación mecánica invasiva para disminuir el trabajo respiratorio que normalmente acompaña la sepsis o a su vez complica aún más

La presencia de esta. (Gregory A Schmidt, 2017)

Establecer el acceso venoso: en pacientes con sospecha de sepsis se debe establecer un acceso venoso tan pronto como sea posible, en ocasiones uno periférico no es suficiente para la reanimación inicial y a la final todos requerirán de uno durante su evolución, sin que esta sea requerimiento indispensable para a reanimación hídrica inicial. Tomamos en cuenta consideraciones anexas como infusión de antibióticos,

vasopresores, monitorización de respuesta terapéutica, saturación de oxihemoglobina, entre otras. (Gregory A Schmidt, 2017)

## **TERAPIA RESUCITATIVA INICIAL**

La piedra angular de estos pacientes consiste en el rápido restablecimiento de la perfusión y la administración temprana de antibióticos.

**Fluidoterapia:** utilizar cristaloides como el fluido de elección inicial de reanimación 30 mL/ Kg y posteriormente orientar la evaluación frecuente del estado hemodinámico del en pacientes con sepsis y shock séptico. El uso de albúmina además de cristaloides para la reanimación inicial y posterior sustitución de volumen intravascular en pacientes con sepsis y shock séptico cuando los pacientes requieren considerables cantidades de cristaloides es pertinente. No se recomienda el uso de hidroxietil almidones (HESs) para el reemplazo de volumen. (Andrew, Laura, & Waleed, 2017)

El objetivo inicial de obtener una presión arterial media de 65 mmHg con normalización del ácido láctico en pacientes con un elevado ácido láctico inicial como guía de resucitación y marcador de hipoperfusión tisular.

**Hemodinámica:** se deben emplear predictores estáticos o dinámicos de la capacidad de respuesta de los fluidos para determinar el manejo adicional de los fluidos. Hay una preferencia por medidas dinámicas por ser más precisas que las estáticas (CVP) para predecir la capacidad de respuesta del fluido. (Gregory A Schmidt, 2017)

**Estático:** además de MAP, se utilizaron las siguientes mediciones de CVC estáticas para determinar el manejo adecuado de fluidos:

---

**CVP en un objetivo de 8 a 12 mmHg**

**ScvO<sub>2</sub>  $\geq$ 70 por ciento ( $\geq$ 65 por ciento si la muestra se extrae de un PAC)**

---

**Tabla 3.** Metas de variables estáticas en manejo de sepsis

**Fuente:** la autora

**Dinámico-** Los cambios respiratorios en el diámetro de la vena cava, la presión del pulso de la arteria radial, la velocidad máxima del flujo sanguíneo aórtico, la integral de la velocidad del tracto de salida del ventrículo izquierdo y la velocidad del flujo sanguíneo de la arteria braquial se consideran mediciones dinámicas de la capacidad de respuesta del fluido. Estas son predictores más precisos de la capacidad de respuesta de los fluidos que las medidas estáticas, siempre que los pacientes estén en ritmo sinusal y pasivamente ventilados con un volumen corriente suficiente.

Aquellos pacientes que presentan respiración activa, ritmos cardíacos irregulares, aumento en el gasto cardíaco en respuesta a una maniobra pasiva de elevación de la pierna también predicen la capacidad de respuesta del fluido. Elegir entre ellos depende de la experiencia técnica, pero una maniobra de elevación pasiva de la pierna puede ser la más precisa y ampliamente disponible. (Gregory A Schmidt, 2017)

**Terapia antimicrobiana:** la administración de antimicrobianos intravenosos debe iniciarse tan pronto como sea posible después del reconocimiento y dentro de una hora para la sepsis y el shock séptico. Además utilizar tratamiento empírico de amplio espectro con uno o más medicamentos antimicrobianos, para cubrir todos los posibles patógenos bacterianos. La reducción de la terapia antimicrobiana empírica, una vez que se ha identificado el patógeno y la sensibilidad es vital. (Andrew, Laura, & Waleed, 2017)

La elección del tratamiento antimicrobiano apropiado incluye:

- a) Sitio anatómico de infección.
- b) Agentes patógenos prevalentes en la comunidad, hospital.
- c) Patrones de resistencia de los agentes patógenos prevalentes.
- d) Presencia de defectos inmunológicos específicos como neutropenia, esplenectomía, infección por VIH.
- e) Edad y comorbilidades del paciente.

Para la dosificación inicial se recomienda los aminoglucósidos, una dosis diaria (Gentamicina 5 a 7 mg/kg diarios). Para fluoroquinolonas una dosis dentro de un rango no tóxico (ejemplo: ciprofloxacina 500 mg cada 12 horas, o levofloxacina 750 miligramos cada 24 horas). Vancomicina es otro antibiótico cuya eficacia es al menos parcialmente dependiente de la concentración. La dosificación recomendada 25 a 30 mg/kg. (Andrew, Laura, & Waleed, 2017)

Entre las directrices para la terapia empírica de la terapia inicial empieza con la ausencia de identificación de patógenos microbiológicos definitivos. La terapia

empírica pueden ser monocombinado o de amplio espectro. (Andrew, Laura, & Waleed, 2017)

En cuanto a la duración del tratamiento 7 días es tan eficaz como las duraciones más largas. La evaluación de la duración de la terapia en pacientes críticamente enfermos deben incluir los factores del huésped, especialmente el estado inmunológico, la naturaleza del agente patógeno infeccioso también juega un papel importante, en especial *S. Aureus* bacteriemia requiere al menos 14 días de tratamiento, mientras que la bacteriemia complicada requiere tratamiento como una infección endovascular con 6 semanas de terapia. Los abscesos grandes y osteomielitis han limitado la penetración de drogas y requieren más tiempo de la terapia. (Andrew, Laura, & Waleed, 2017)

**Control de origen:** para esto se requiere un control de origen emergente y la pronta supresión de los dispositivos de acceso vascular que son una posible fuente de sepsis o shock séptico. (Andrew, Laura, & Waleed, 2017)

**Uso de medicamentos vasoactivos:** utilizar norepinefrina como el vasopresor de primera elección (hasta 0,03 U/min). Y el uso de dopamina como alternativa al agente vasopresor norepinefrina sólo en pacientes altamente seleccionados (por ejemplo, pacientes con bajo riesgo de taquiarritmias y bradicardia relativa o absoluta). En pacientes que muestren evidencias de hipoperfusión persistente a pesar de la carga adecuada de líquidos y el uso de agentes vasopresor se sugiere el uso de dobutamina. (Andrew, Laura, & Waleed, 2017)

**Corticosteroides:** utilizar hidrocortisona a dosis de 200 mg por día, si la resucitación con líquidos y vasopresores no son capaces de restaurar la estabilidad hemodinámica.

**Productos sanguíneos:** la transfusión de hematíes sólo cuando la concentración de hemoglobina es menor a 7,0 g/dL en adultos, en ausencia de circunstancias atenuantes, como la isquemia miocárdica, hipoxemia severa, o hemorragia aguda. Y no se considera útil el uso de eritropoyetina para el manejo de la anemia asociada a sepsis. Se sugiere el uso de plasma fresco congelado para evitar anomalías en la coagulación en ausencia de sangrado o planificación de procedimientos invasivos. (Andrew, Laura, & Waleed, 2017)

La transfusión profiláctica de plaquetas cuando plaquetas son 10.000/mm ( $10 \times 10^9/L$ ) en ausencia aparente de hemorragias y al recuento con 20.000/mm ( $20 \times 10^9/L$ ) si el paciente tiene un riesgo importante de sangrado.

**Inmunoglobulinas:** no se considera útil el uso de inmunoglobulinas intravenosas en pacientes que presentan sepsis o choque séptico. (Andrew, Laura, & Waleed, 2017)

**Anticoagulantes:** no se considera el uso de antitrombina en el manejo de la sepsis y el shock séptico.

**Ventilación mecánica:** se sugiere un volumen tidal de 6 ml/kg del peso corporal ideal (PBW) comparado con 12 ml/kg en pacientes adultos que presentan SDRA inducido por la sepsis. Se sugiere un límite objetivo para presiones de meseta hasta 30 cm H<sub>2</sub>O y mayores presiones plateau en pacientes adultos que presentan sepsis severa inducida por SDRA. Además se sugiere utilizar mayor PEEP en pacientes

adultos con sepsis inducida por el SDRA de moderada a grave. (Andrew, Laura, & Waleed, 2017)

No se recomienda el uso de ventilación oscilatoria de alta frecuencia (VOAF) en pacientes adultos con SDRA inducido por la sepsis. El uso de agentes bloqueadores neuromusculares (NMBAs) se recomienda menos 48 horas en pacientes adultos con sepsis inducida por SDRA y con PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> 150 mm Hg. (Andrew, Laura, & Waleed, 2017)

**Sedación y analgesia:** la sedación continúa o intermitente puede minimizarse en pacientes ventilados mecánicamente con diagnóstico de sepsis, dirigidos a determinados puntos finales de valoración.

**Control de glucosa:** comenzar dosis de insulina cuando dos tomas consecutivas de glucosa sérica son mayor o igual a 180 mg/dL. Debe controlarse cada 1 a 2 horas hasta que los valores de glucosa sean estables, y luego cada 4 horas en pacientes que recibieron infusiones de insulina. (Andrew, Laura, & Waleed, 2017)

**Terapia de reemplazo renal:** se sugiere utilizar terapias continuas de reemplazo renal (TCRR) o intermitentes RRT. El uso de TCRR para facilitar la gestión del balance hídrico en pacientes sépticos con inestabilidad hemodinámica. (Andrew, Laura, & Waleed, 2017)

**Terapia con bicarbonato:** no se sugiere el uso de bicarbonato de sodio para mejorar la hemodinamia o reducir requisitos vasopresor en pacientes con hipoperfusión y acidemia láctica inducida con un pH  $\geq$  7.15.

**Profilaxis del tromboembolismo venoso:** se recomienda la profilaxis farmacológica con heparina de bajo peso molecular (HBPM) en ausencia de contraindicaciones para el uso de estos agentes.

**Profilaxis de úlcera de estrés:** se sugiere el uso de cualquiera de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) o antagonistas de los receptores de histamina-2 (H2RAs) cuando está indicada la profilaxis de úlcera de estrés.

**Nutrición:** no se recomienda la administración precoz de la nutrición parenteral sola o en combinación con la alimentación enteral (sino iniciar la nutrición enteral precoz en pacientes críticamente enfermos con sepsis o shock séptico que puede alimentarse. (Andrew, Laura, & Waleed, 2017)

No se recomienda la administración de nutrición parenteral sola o en combinación con alimentación enteral (sino para iniciar y avanzar la glucosa IV alimentación enteral como tolerado) durante los 7 primeros días en pacientes críticamente enfermos con sepsis o shock séptico para quienes la alimentación enteral precoz no es viable. (Andrew, Laura, & Waleed, 2017)

Se sugiere el inicio precoz de la alimentación enteral en lugar de un ayuno completo o sólo uso intravenoso de la glucosa en pacientes críticamente enfermos con sepsis o shock séptico así como la medición del residuo gástrico en pacientes con intolerancia a los alimentos o que se consideran en alto riesgo de aspiración. El uso de agentes pro cinéticos en pacientes críticamente enfermos es pertinente. (Andrew, Laura, & Waleed, 2017)

## **PACIENTES QUE RESPONDEN A LA TERAPIA**

En los pacientes que han demostrado una respuesta a la terapia, se debe dirigir la atención al control total del foco séptico, disminución de fluidos y antibióticos, según corresponda, dependiendo de los indicadores de respuesta individual del paciente esto puede ocurrir en horas o días. (Gregory A Schmidt, 2017)

**Fluidos de desescalamiento:** los pacientes que cumplen los objetivos clínicos hemodinámicos y de laboratorio deben reducirse o suspenderse la administración de líquidos, interrumpir el apoyo con vasopresores y si es necesario, administrar diuréticos. Los fluidos pueden ser dañinos cuando la circulación ya no es receptiva a los fluidos. La monitorización es esencial para estos pacientes ya que pueden desarrollar edema pulmonar no cardiogénico y cardiogénico (es decir, síndrome de dificultad respiratoria aguda [SDRA]).

**Desescalada:** cuando sea posible, la terapia antimicrobiana debe ser patógena y dirigida a la susceptibilidad. Dado que en el 50% de los pacientes no se identifica ningún patógeno, la disminución de la terapia empírica requiere un componente de juicio clínico. La mayoría utilizan datos clínicos de seguimiento (signos vitales mejorados), de laboratorio y de imágenes.

**Duración :** la duración de la terapia es típicamente de 7 a 10 días], aunque los cursos más largos son apropiados en pacientes que tienen una respuesta clínica lenta, un foco indescifrable de infección, bacteriemia con *S. Aureus* , algunos hongos (p. ej., infecciones profundas de *Cándida* ) o infecciones virales (p. ej., herpes o citomegalovirus), endocarditis, osteomielitis, abscesos grandes, patógenos

gramnegativos altamente resistentes con sensibilidades marginales o limitadas, neutropenia o deficiencias inmunológicas. En pacientes que son neutropénicos, el tratamiento con antibióticos debe continuar hasta que la neutropenia se haya resuelto o el tratamiento con antibióticos planificado esté completo, lo que sea más prolongado. En pacientes no neutropénicos en los que la infección está completamente excluida, los antibióticos deben suspenderse tan pronto como sea posible para minimizar la colonización o infección con microorganismos resistentes a los medicamentos y la sobreinfección con otros patógenos. Ocasionalmente, los cursos más cortos pueden ser apropiados.

**Terapias de apoyo:** los detalles sobre las terapias de apoyo necesarias para la atención de pacientes críticamente enfermos, incluidos aquellos con sepsis, se mencionaron previamente.

1. Infusión de productos sanguíneos
2. Nutrición
3. Profilaxis de la úlcera de estrés
4. Agentes bloqueadores neuromusculares
5. Profilaxis de la tromboembolia venosa
6. Terapia intensiva con insulina
7. Enfriamiento externo o antipiréticos
8. Ventilación mecánica, sedación, destete

## **CAPÍTULO III**

### **METODOLOGÍA**

#### **1. OBJETIVOS**

##### **1.1 Objetivo general**

Identificar la asociación de la variación del volumen plaquetario medio con la mortalidad a las 48 horas de ingreso en pacientes sépticos.

##### **1.2 Objetivos específicos**

1. Identificar los factores demográficos asociados con la variabilidad del volumen plaquetario medio en pacientes con sepsis.
2. Determinar el pico de variación del volumen plaquetario medio a partir de sus tres mediciones (admisión, veinte y cuatro y cuarenta y ocho horas) en pacientes que cursa con sepsis.
3. Estimar la tasa de supervivencia en pacientes sépticos al segundo día de hospitalización y su relación con el valor del volumen plaquetario medio
4. Enunciar la etiología de los estados sépticos y su relación con los valores de volumen plaquetario medio registrados
5. Comparar los valores del volumen plaquetario medio en pacientes con sepsis con los rangos de leucocitos y plaquetas.

## **2. HIPÓTESIS**

El aumento del volumen plaquetario medio predice tempranamente la mortalidad en los pacientes que cursan algún estado séptico y que son valorados inicialmente en emergencia.

### **3. METODOLOGÍA:**

#### **3.1 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES**

##### **VARIABLES INDEPENDIENTES.**

- Volumen plaquetario medio
- qSOFA
- Comorbilidades
- Edad
- Genero

##### **VARIABLE DEPENDIENTE.**

- Mortalidad en estados sépticos

##### **DEFINICIONES CONCEPTUALES**

###### **Volumen plaquetario medio**

Es un indicador de la activación plaquetaria medido geoméricamente usando un sistema de impedancia. (Romero, 2013)

###### **Medición del volumen plaquetario medio:**

a) El sistema Beckman-Coulter usa impedanciometría y calcula el volumen plaquetario medio usando una curva plaquetaria ajustada. Los instrumentos de Bayer utilizan la medida de dispersión de láser en dos ángulos; el histograma plaquetario se

mide por el ángulo de dispersión más alto; en base en eso se calcula el volumen plaquetario medio por la medida del volumen de las plaquetas. (Vélez, 2014)

b) El valor de referencia de volumen plaquetario medio fluctúa en relación a la cuenta plaquetaria, lo que refleja la homeostasia regulatoria de la masa plaquetaria total. De tal manera, se debe usar un normograma para interpretar el volumen plaquetario medio que toma el número de plaquetas como referencia.

c) No existe ninguna calibración estandarizada.

Los cambios plaquetarios inducidos por EDTA (ácidoetilendiaminotetraacético) producen un incremento progresivo del volumen plaquetario medio cuando se cuantifica por impedanciometría. En términos generales, el aumento de volumen plaquetario medio se incrementa más del 30% de su valor basal después de cinco minutos de la exposición, y aumenta hasta un 15% en las siguientes dos horas. (Vélez, 2014)

#### **Aplicaciones del volumen plaquetario medio:**

Actualmente, el volumen plaquetario medio es reconocido como un biomarcador de riesgo beneficioso para la predicción de tromboembolismo pulmonar y otros tipos de trombosis; en ocasiones puede estar alterados su valores en los pacientes con consumo de tabaco, obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica e hiperlipidemia.

La elevación del volumen plaquetario medio se relaciona con un incremento en la síntesis del tromboxano, liberación de  $\beta$ -tromboglobulina y aumento en la expresión

y adhesión de moléculas. Un volumen plaquetario medio elevado al ingreso del paciente con un evento trombótico agudo, así como su elevación en los días posteriores (los valores máximos de volumen plaquetario medio alcanzan sus valores al sexto día a partir del suceso), está asociado con aumento en la mortalidad posterior a un infarto agudo de miocardio, sepsis y a re estenosis después de angioplastia coronaria. (Vélez, 2014)

**Platelet Indices during BSI**

Period (time from onset of BSI, days)	Platelet count ( $\times 10^9/L$ )	Mean platelet volume (fL)
1 <sup>st</sup> (<-7)	29.4 $\pm$ 13.1	7.33 $\pm$ 0.91
2 <sup>nd</sup> (0-1)	23.4 $\pm$ 11.7 <sup>a</sup>	7.65 $\pm$ 1.06 <sup>a</sup>
3 <sup>rd</sup> (3-5)	24.0 $\pm$ 13.3	7.89 $\pm$ 1.21 <sup>a</sup>
4 <sup>th</sup> (7-10)	30.8 $\pm$ 15.8 <sup>a</sup>	7.69 $\pm$ 1.19 <sup>a</sup>
5 <sup>th</sup> (14-19)	31.1 $\pm$ 15.1	7.54 $\pm$ 1.04 <sup>a</sup>

Data are shown as mean and standard deviation. Periods represent each period in which platelet indices were measured, and days from onset of BSI are given in parentheses.  
<sup>a</sup>Significantly different from data in previous period by Student's t-test ( $p < 0.001$ ). BSI: bloodstream infection.

**Tabla 4.** Índices plaquetarios basales

**Fuente:** (Kitazawa, 2013).

**Género:** es la condición orgánica que distingue al hombre de la mujer, especialmente en relación con la sociedad o la cultura.

Según la OMS: hace refiere a los roles socialmente construidos, los comportamientos, actividades y atributos que una sociedad dada considera

apropiados para los hombres y las mujeres. «Masculino» y «femenino» son categorías de género.

**Edad:** Se trata de una variable cuantitativa, continua. Es el tiempo que ha vivido una persona al día de realizar el estudio. Operativamente corresponde al número de años cumplidos, según fecha de nacimiento.

**Comorbilidades:** es un término médico, acuñado por Feinstein en 1970, y que se refiere a dos conceptos:

1. La presencia de uno o más enfermedades además de la enfermedad o trastorno primario.
2. El efecto de estos trastornos o enfermedades adicionales.

## Sepsis

En febrero de 2016 la Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos publicó nuevas definiciones de consenso de la sepsis y los criterios clínicos relacionados con ésta.

Sepsis se define como una disfunción orgánica ocasionada por una respuesta inadecuada del huésped a la infección que supone una importante amenaza para la supervivencia (Mervyn Singer, 2016). Se eliminaron los términos SIRS y sepsis grave.

- Disfunción orgánica se actualizó en términos de un cambio en la puntuación basal SOFA ( evaluación secuencial de la insuficiencia orgánica)

- Shock séptico de modificado como el subconjunto de sepsis en el que las alteraciones subyacentes circulatorias y celulares o metabólicas son lo suficientemente profundas como para aumentar considerablemente la mortalidad. (Gotts JE, 2016).

Para la identificación de la disfunción orgánica, se emplea una variación de 2 o más puntos en la escala SOFA (Valoración de Falla Secuencial Orgánica), considerando una puntuación basal de 0 a menos se considera disfunción orgánica. Una puntuación de SOFA  $\geq 2$  refleja un riesgo de mortalidad global de aproximadamente un 10% en la población general.

### Gráfico 2

Escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment).					
	SOFA				
	0	1	2	3	4
Respiración PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> (torr)	> 400	≤ ≤ 400	≤ ≤ 300	≤ ≤ 200 con soporte ventilatorio	≤ ≤ 100 con soporte ventilatorio
Coagulación Plaquetas (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	> 150	≤ ≤ 150	≤ ≤ 100	≤ ≤ 50	≤ ≤ 20
Hígado Bilirrubinas (mg/dL)	< 1.2	< 1.2-1.9	2-5.9	6-11.9	< 12
Cardiovascular Hipotensión	No hipotensión	PAM < 70 mmHg	Dopamina ≤ 5 o dobutamina <sup>a</sup>	Dopamina > 5 o EP ≤ 0.1 o NE ≤ 0.1	Dopamina > 5 o EP > 0.1 o NE > 0.1
Sistema nervioso Escala de coma de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Renal Creatinina (mg/dL) o uresis	< 1.2	1.2-1.9	2-3.4	3.5-4.9 o < 500 mL/día	> 5.0 o < 200 mL/día

Abreviaturas: PAM = Presión arterial media. EP = Epinefrina. NE = Norepinefrina. <sup>a</sup>= Unidades en gamas.

**Tabla 5.** Escala SOFA

**Fuente:** (Monares Enrique, 2016).

Quick SOFA criterios clínicos rápidamente mesurables para utilizarse a pie de la cama:

- Alteración del nivel de conciencia, definido con un Glasgow menor o igual a 13.
- Tensión arterial sistólica menor o igual 100 mmHg
- Frecuencia respiratoria mayor o igual a 22 rpm

Cuando al menos 2 de los 3 criterios están; presenta una validez predictiva similar al SOFA para la detección de aquellos pacientes con sospecha de un proceso infeccioso y probabilidad de evolucionar desfavorablemente. Por consiguiente, resulta útil en la identificación de pacientes que pueden precisar de un nivel de vigilancia más estrecho y un estudio más específico en busca de la posibilidad de presentar disfunción orgánica. (Monares Enrique, 2016).

### OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLES	TIPO DE VARIABLE	CATEGORÍA / ESCALA	INDICADORES
<b>INDEPENDIENTE</b>	CUANTITATIVA CONTINUA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AÑOS</li> </ul>	MEDIANA
EDAD			
GENERO	CUALITATIVA NOMINAL DICOTÓMICA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MASCULINO: 1</li> <li>• FEMENINO: 2</li> </ul>	FRECUENCIA
VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO	CUANTITATIVA CONTINUA	VALOR DEL SCORE <ul style="list-style-type: none"> <li>• MENOR 10: 1</li> <li>• MAYOR 10: 2</li> </ul>	MEDIANA
QUICK SOFA	CUANTITATIVA DISCRETA	VALOR DEL SCORE <ul style="list-style-type: none"> <li>• BAJA: 1</li> <li>• MEDIA: 2</li> <li>• ALTA: 3</li> </ul>	MEDIANA

COMORBILIDADES	CUALITATIVA NOMINAL DICOTÓMICA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SI: 1</li> <li>• NO: 2</li> </ul>	MEDIANA
<b>DEPENDIENTE</b>			
MORTALIDAD	CUALITATIVA NOMINAL DICOTÓMICA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VIVO: 1</li> <li>• MUERTO: 2</li> </ul>	FRECUENCIA

**Tabla 6.** Operacionalización de Variables

**Fuente:** la autora

### **3.2 Universo-población**

Se trabajó con el total de los pacientes mayores de 18 años en base a los datos almacenados en el sistema informático de Emergencia del Hospital Eugenio Espejo HOSVITAL que fueron diagnosticados de sepsis a partir del mes de marzo del 2016 hasta el mes de abril del 2017, que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos. Según los datos recabados del departamento de estadística se registraron 181 ingresos durante el periodo previamente mencionado.

#### **Criterios de inclusión:**

1. Pacientes mayores de 18 años de edad.
2. Pacientes con criterios de ingreso a la unidad de cuidados intensivos
3. Pacientes con diagnóstico de algún estado séptico

#### **Criterios de exclusión:**

1. Pacientes con neoplasia en médula ósea.
2. Pacientes diagnosticados de síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
3. Historias clínicas con datos incompletos.
4. Pacientes extranjeros sin base de datos informática para seguimiento

### **3.3 Tipo de estudio**

Estudio de Cohorte longitudinal retrospectivo cuya unidad de análisis fueron los pacientes atendidos en el área clínica de Emergencia del Hospital Eugenio Espejo y que tenían consideraciones de ingreso a la unidad de cuidados intensivos de la

institución, analizando el total de las historias clínicas a través del sistema informático HOSVITAL de los pacientes mayores de 18 años que fueron diagnosticados de sepsis de diferentes focos, se buscó la mortalidad a las veinticuatro horas de su ingreso y la correlación del VPM con el volumen plaquetario.

La retroalimentación en cuanto a historias clínicas fueron usadas para documentar los estados premórbidos de cada paciente así como factores externos a la toma, los mismos que modifican de una u otra manera los valores del volumen plaquetario medio y a su vez la mortalidad intrahospitalaria al segundo día.

### **3.4 Aspectos Bioéticos**

La investigación planteada es un estudio que respeta los derechos de los pacientes involucrados haciendo énfasis en su autonomía, mediante la utilización de códigos numéricos para mantener su confidencialidad; no conllevo riesgos ya que la toma de datos fue de forma indirecta con previa autorización por el comité de ética de dicho hospital.

Los aspectos éticos y legales fueron contemplados a través del consentimiento informado, que autorizo la realización de procedimientos diagnósticos, pues todos los pacientes que ingresan hacia el área clínica de emergencia cuentan con el mismo.

La información recabada fue procesada y almacenada fielmente con la debida retroalimentación al centro hospitalario una vez procesada. Se espera socializar dichos resultados en publicaciones - conferencias dentro de la institución y fuera de la misma.

## CAPÍTULO IV

### RESULTADOS

#### 1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

##### 1.1 Características sociodemográficas de los pacientes valorados en el área de Emergencia del Hospital Eugenio Espejo con diagnóstico de sepsis.

Se estudiaron un total de 181 pacientes diagnosticados de sepsis de diferentes focos los mismos que ingresaron al servicio de emergencia con criterios de hospitalización en la unidad de cuidados intensivos, sus edades estaban comprendidas entre los 40 y 95 años, de los cuales 82 personas (45.3%) correspondían al género masculino y 99 personas (54,7%) al género femenino siendo el predominante este último.

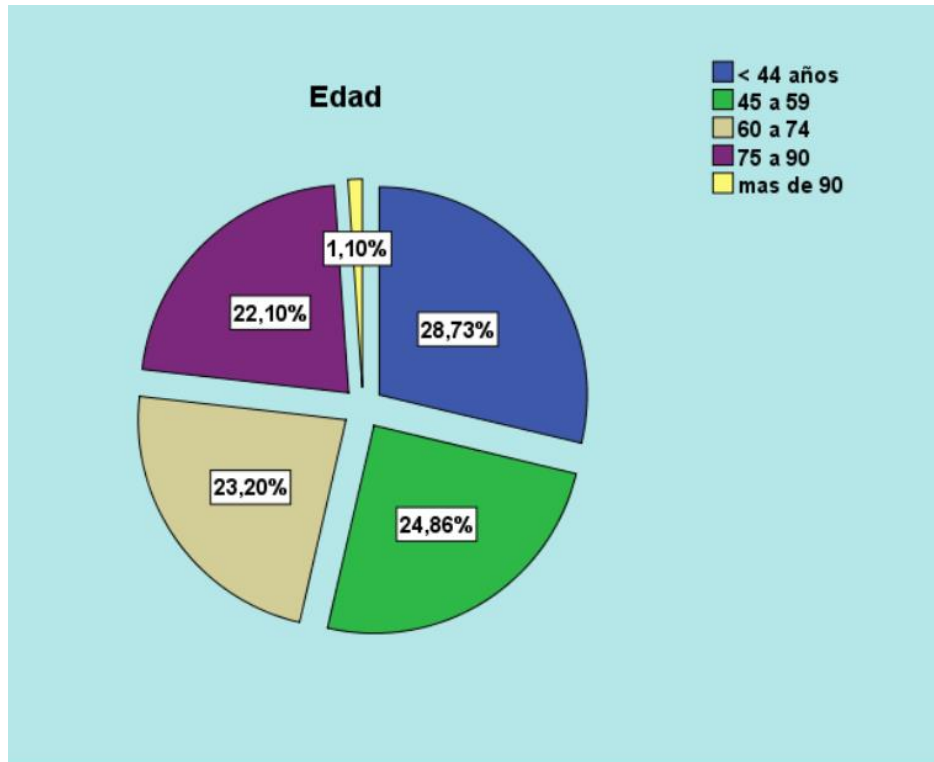
**Tabla 7. Análisis de distribución de pacientes por género.**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Masculino	82	45,3	45,3	45,3
Femenino	99	54,7	54,7	100,0
Total	181	100,0	100,0	

**Elaborado por:** la autora

**Fuente:** base de datos recolectados de los expedientes clínicos

**Grafico 3. Análisis del total de pacientes distribuidos por edades de acuerdo clasificación OMS.**



**Elaborado por:** la autora

**Fuente:** base de datos recolectados de los expedientes clínicos.

De la totalidad de pacientes contemplados en este estudio, el 28.7% correspondían a edades inferiores a los 44 años encasillando a la mayor parte de la población en el grupo de adultos jóvenes, el 24.86% estaban entre los 45 a 59 años. El 23.20% delimitaba los 60-74 años (edad avanzada); el 22.10% estaba entre 75 y 90 años (ancianos) y finalmente el 1.10% correspondía a mayores de 90 años (grandes viejos).

**Tabla 8. Análisis del total de pacientes diagnosticados de sepsis en el área de Emergencia del Hospital Eugenio Espejo que ingresaron a la Unidad de cuidados Intensivos en las primeras 24 horas.**

		Estancia		Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
		Frecuencia	Porcentaje		
Válido	Emergencia	137	75,7	75,7	75,7
	UCI	44	24,3	24,3	100,0
	Total	181	100,0	100,0	

**Elaborado por:** la autora

**Fuente:** base de datos recolectados de los expedientes clínicos.

Como dato importante se pudo constatar que la totalidad de los pacientes tenían consideraciones de ingreso a la unidad de cuidados intensivos pero únicamente el 24.3% lograron ingresar en las primeras 24 horas. El 75.7% de los pacientes permanecieron en el servicio de emergencia: área crítica; hasta tener disponibilidad de espacio físico en la unidad de cuidados intensivos. La mayoría de pacientes mencionados ingresaron antes de las 48 horas y en el peor de los escenarios los pacientes rezagados permanecía en el área crítica de emergencia hasta lograr mejorar su condición clínica para ser aceptados en servicios alternos. Es importante considerar que la supervivencia final en los pacientes que permanecieron en emergencia fue similar a la cuantificada en UCI lo que hace pensar que el manejo no varía sustancialmente.

**Tabla 9: Porcentajes de pacientes valorados en la emergencia del Hospital Eugenio Espejo de acuerdo a la escala de valoración inicial qSOFA.**

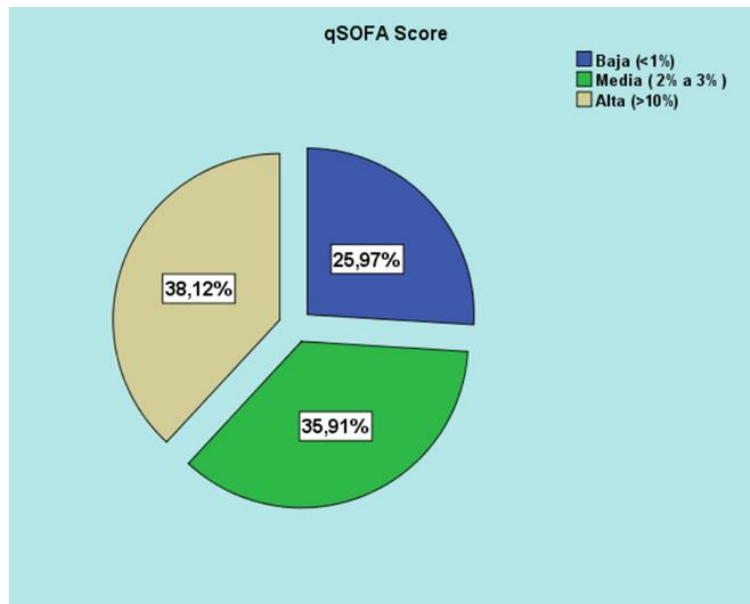
		qSOFA Score			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Baja (<1%)	47	26,0	26,0	26,0
	Media ( 2% a 3% )	65	35,9	35,9	61,9
	Alta (>10%)	69	38,1	38,1	100,0
	Total	181	100,0	100,0	

**Elaborado por:** la autora

**Fuente:** base de datos recolectados de los expedientes clínicos.

Se usó el score qSOFA como predictor de mortalidad temprana en pacientes con sospecha de sepsis que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos. De 181 pacientes valorados, 69 pacientes (38%) ingreso al servicio con alta mortalidad según el score (más 10%). El 35.9% (65 pacientes) registraron una mortalidad media (2-3%) y finalmente el 26% (47 pacientes) ingresaron con riesgo bajo. Representando así el 73.9% los pacientes con alta y media mortalidad. Tomando en cuenta que dicha escala es una de las que cuenta con mayor sensibilidad y especificidad en la valoración inicial de pacientes con alta sospecha de sepsis. (Freddy Pedraza, 2017)

**Gráfico 3. Porcentajes de pacientes valorados en la emergencia del Hospital Eugenio Espejo de acuerdo a la escala de valoración inicial qSOFA.**



**Elaborado por:** la autora

**Fuente:** base de datos recolectados de los expedientes clínicos.

Se nota claramente como el 73.9 % de la población ingresa con un riesgo medio y alto de mortalidad y el restante 26.1% es calificado con riesgo bajo a pesar que la totalidad de pacientes ingresaron al área crítica de emergencia y posteriormente a la unidad de cuidados intensivos. Se debe resaltar cómo los pacientes críticos escapan a valoraciones iniciales en un porcentaje no muy despreciable y que de una u otra forma incrementan la mortalidad total.

**Tabla 10. Análisis de las diversas etiologías de sepsis en aquellos pacientes que ingresaron a la Emergencia del Hospital Eugenio Espejo.**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Pulmonar	44	24,3	24,3	24,3
Digestivo	22	12,2	12,2	36,5
Urinario	43	23,8	23,8	60,2
Cutáneo	16	8,8	8,8	69,1
Neurológico	14	7,7	7,7	76,8
No determinados	42	23,2	23,2	100,0
Total	181	100,0	100,0	

**Elaborado por:** la autora

**Fuente:** base de datos recolectada de los expedientes clínicos.

De la totalidad de pacientes incluidos en este estudio se pudo determinar las etiologías sépticas más frecuentes, resaltando en primer lugar con un 24.3% la de origen pulmonar, en segundo lugar con un 23.8% la urinaria que no dista por mucho de la primera causa y que la literatura las menciona con mayor frecuencia. (Pérez, 2015)

Con un 23.2% en tercer lugar tenemos el grupo de pacientes sin etiología filiada que hasta las 48 horas de seguimiento en este estudio no se encontró un foco infeccioso. El 12,2% representa la etiología digestiva tomando en cuenta que dentro de dicha clasificación se contabilizó las patologías quirúrgicas emergentes y sus complicaciones. El 8.8% y 7.7% corresponde respectivamente a infecciones cutáneas y neurológicas con los porcentajes más bajos.

**Tabla 11. Analisis de los parámetros de distribución del Volumen  
Plaquetario Medio valorados al ingreso, a las 24 horas y a las 48 horas.**

		Parámetros de distribución estimados		
		Volumen Plaquetario Medio Ingreso	Volumen Plaquetario Medio 24 horas	Volumen Plaquetario Medio 48 horas
Distribución normal	Ubicación	10,0428	10,2619	10,3595
	Escala	1,09567	1,06819	1,12118

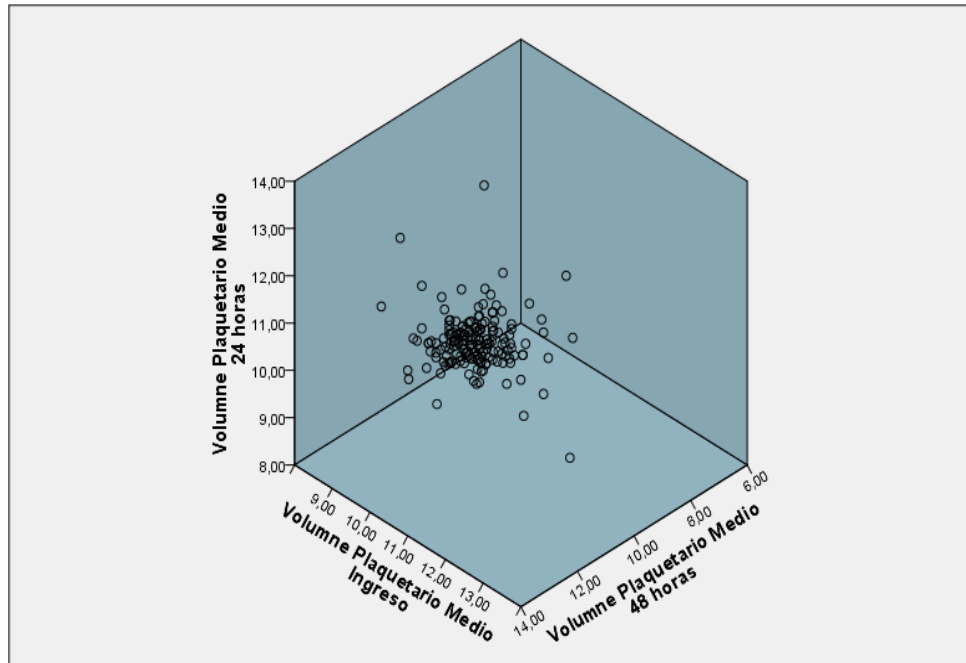
Los casos no están ponderados.

**Elaborado por:** la autora

**Fuente:** base de datos recolectados de los expedientes clínicos.

La distribución del valor calculado en base al volumen plaquetario medio durante mediciones consecutivas, no dio cambios significativos pero arrojó datos lo suficientemente útiles para enlazarlos con estudios previos en los que se detalla un pico en el valor de VPM que inicia a las 48 horas de la toma inicial y finaliza al sexto día y que posteriormente va descendiendo a valores basales. El contraste con estudios previos se debe a la variación generada en base al tiempo de seguimiento. (Cham Ho Kim, 2015)

**Gráfico 4. Histograma del Volumen Plaquetario medio.**

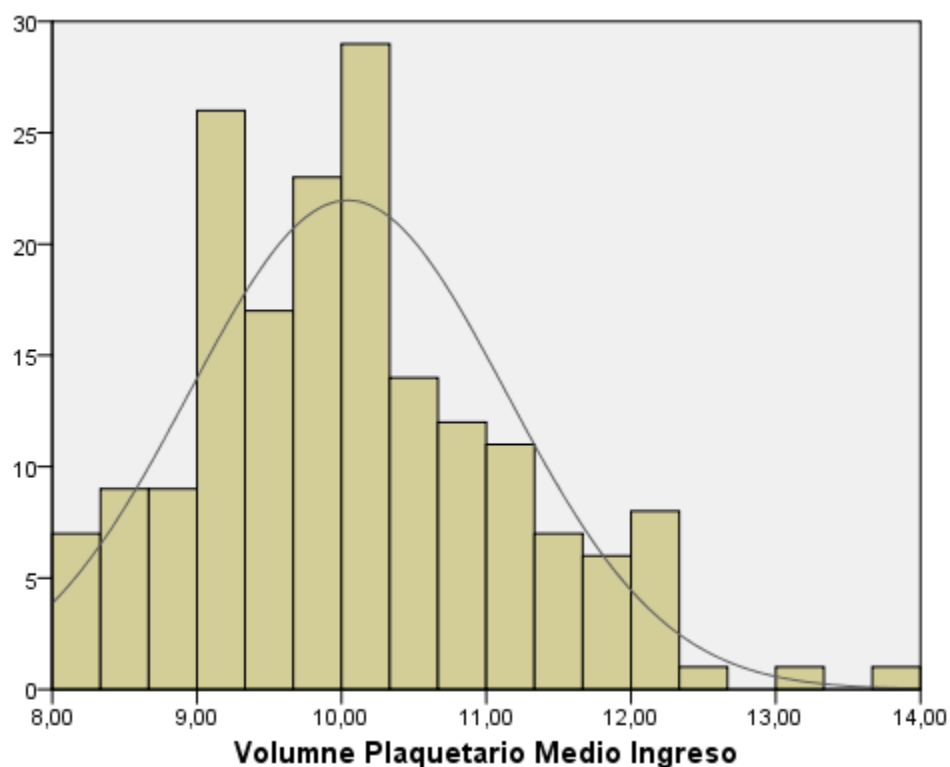


**Elaborado por:** la autora

**Fuente:** base de datos recolectados de los expedientes clínicos.

Se simplifica la explicación previa con la agrupación evidente de la totalidad de pacientes con valores similares de volumen plaquetario medio en las dos primeras tomas que como mencionamos inicialmente son resultado de diversos factores incluso se habla de la justificación fisiopatológica en la literatura anexa. (Gotts JE, 2016)

**Gráfico 5. Histograma del Volumen Plaquetario Medio al ingreso**

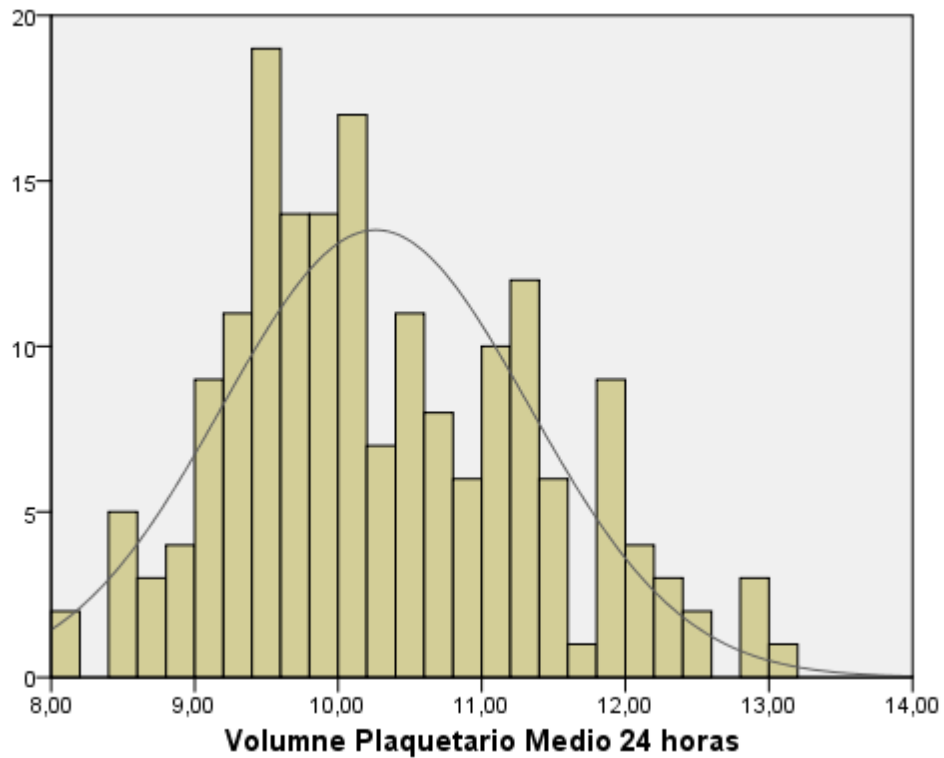


**Elaborado por:** la autora

**Fuente:** base de datos recolectados de los expedientes clínicos.

Notamos que el valor del volumen plaquetario medio al ingreso muestra rangos variados entre 8 a 13.2 fentolitros con datos que generan un histograma simple con dos picos correspondiente a 9 y 10 fentolitros de volumen plaquetario medio de la población total analizada, además como valor atípico se marca 13 y 13.2 fentolitros. Se dibuja una curva de dispersión con ajuste deficiente en relación a la gran variación de datos generados al ingreso.

**Grafico 6. Histograma del Volumen Plaquetario Medio a las 24 h de ingreso**

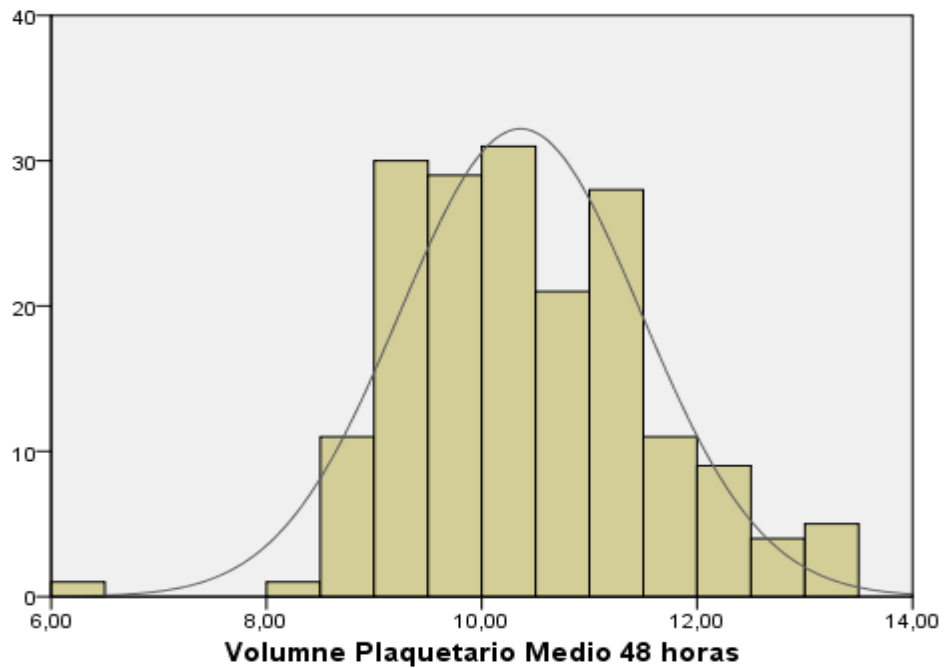


**Elaborado por:** la autora

**Fuente:** base de datos recolectados de los expedientes clínicos.

Se nota aún más la curva de dispersión con ajuste deficiente debido a la gran variación de valores cuantificables de volumen plaquetario medio se desconoce la causa que permite tal variación pero hay literatura que sugiere que los métodos de reanimación inicial, técnica de extracción sanguínea, tiempo de procesamiento de la muestra, uso de antibioticoterapia entre otros podría modificar tales valores. (Gregory A Schmidt, 2017)

**Gráfico 7. Histograma del Volumen Plaquetario Medio a las 48 h.**



**Elaborado por:** la autora

**Fuente:** base de datos recolectados de los expedientes clínicos.

**Tabla 13. Intervalo de confianza en relación al volumen plaquetario medio medido al ingreso, 24 y 48 horas.**

Prueba de muestra única						
	Valor de prueba = 0					
	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
					Inferior	Superior
Volumen Plaquetario Medio Ingreso	123,314	180	,000	10,04276	9,8821	10,2035
Volumen Plaquetario Medio 24 horas	129,246	180	,000	10,26188	10,1052	10,4185
Volumen Plaquetario Medio 48 horas	124,310	180	,000	10,35950	10,1951	10,5239

**Elaborado por:** la autora

**Fuente:** base de datos recolectados de los expedientes clínicos.

En la última toma los valores de volumen plaquetario medio generan una mejor curva de dispersión con ajuste adecuado, centrando los valores entre 10-11 fentolitros con dos picos y uno más notorio de 10.35 fL (media), se visualiza además que estos datos ajustan la curva de dispersión previamente valorada a las 24 horas en el periodo inicial y pueden ser usadas como prueba que a las 48 horas de valoración y reanimación inicial en sala de emergencia los pacientes sépticos muestran una estabilización de valores de VPM los mismos que podrían ser usados como una guía en las tomas de decisiones terapéuticas.

Para un intervalo de confianza del 95% con 180 grados de libertad el valor inferior del volumen plaquetario medio de ingreso es de 9,8 y el superior es 10,2 al ingreso de nuestro grupo de pacientes valorados lo que haría significativa la propuesta de que a mayor VPM mayor mortalidad.

## **2. CRUCE DE VARIABLES**

En esta parte se realizara el cruce de variables en tablas de contingencia, el lugar de estancia a las 48 horas de haber sido diagnosticado de sepsis y el resultado final en relación a mortalidad. Se mencionara además si hay relación entre el valor del VPM con el porcentaje de leucocitos y plaquetas y si esto influyen sobre el resultado final: mortalidad.

**Tabla 15. Cruce de variables edad frente a mortalidad en pacientes con sepsis valorados en el área de Emergencia HEE.**

			Resultado Final		Total
			Vivo	Muerto	
Edad < 44 años	Recuento	38	14	52	
	% dentro de Resultado Final	27,9%	31,1%	28,7%	
45 a 59	Recuento	36	9	45	
	% dentro de Resultado Final	26,5%	20,0%	24,9%	
60 a 74	Recuento	26	16	42	
	% dentro de Resultado Final	19,1%	35,6%	23,2%	
75 a 90	Recuento	34	6	40	
	% dentro de Resultado Final	25,0%	13,3%	22,1%	
mas de 90	Recuento	2	0	2	
	% dentro de Resultado Final	1,5%	0,0%	1,1%	
Total	Recuento	136	45	181	
	% dentro de Resultado Final	100,0%	100,0%	100,0%	

**Elaborado por:** la autora

**Fuente:** base de datos recolectados de los expedientes clínicos.

La mayor mortalidad corresponde al grupo etario comprendido entre 60 – 74 años de edad con un 35.6% de su total, valor que no es despreciable a pesar de no corresponder a la mayor parte de la población dividida por grupos; en segundo lugar le sigue con el 31.1% la población adulta joven con edades inferiores a 41 años; siendo esta a su vez la población que marca el mayor porcentaje de supervivientes

con un 27.9%. Con un RR de 7.7 que apoya parcialmente una relación media entre edad y mayor mortalidad.

**Tabla 17. Cruce de variables género con resultado final (vivo-muerto)**

**Tabla cruzada Género\*Resultado Final**

			Resultado Final		Total
			Vivo	Muerto	
Género	Masculino	Recuento	62	20	82
		% dentro de Resultado Final	45,6%	44,4%	45,3%
	Femenino	Recuento	74	25	99
		% dentro de Resultado Final	54,4%	55,6%	54,7%
Total		Recuento	136	45	181
		% dentro de Resultado Final	100,0%	100,0%	100,0%

**Elaborado por:** la autora

**Fuente:** base de datos recolectados de los expedientes clínicos.

De 181 pacientes valorados el 54,7% (99 pacientes) correspondían al género femenino de los cuales 74 pacientes (54.4%) sobrevivieron, siendo este el porcentaje mayoritario en relación al grupo total y el 55.6% fallecieron; estableciendo a las mujeres como un grupo de riesgo a pesar que las diferencias con el género masculino no son tan distantes. El 45.6% de los pacientes hombres valorados sobrevivieron y el 44.4% fallecieron. Se obtuvo un RR de 0.018.

**Tabla 19. Cruce de variable resultado final (vivo-muerto) con pronóstico clínico (valor del volumen plaquetario medio).**

**Tabla cruzada Resultado Final\*Pronóstico de Clínico**

			VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO		Total
			VPM menor 10.5 fL	VPM mayor a 10.6 fL	
Resultado Final	Vivo	Recuento	109	27	136
		% dentro de Pronóstico de Clínico	77,9%	65,9%	75,1%
	Muerto	Recuento	31	14	45
		% dentro de Pronóstico de Clínico	22,1%	34,1%	24,9%
Total		Recuento	140	41	181
		% dentro de Pronóstico de Clínico	100,0%	100,0%	100,0%

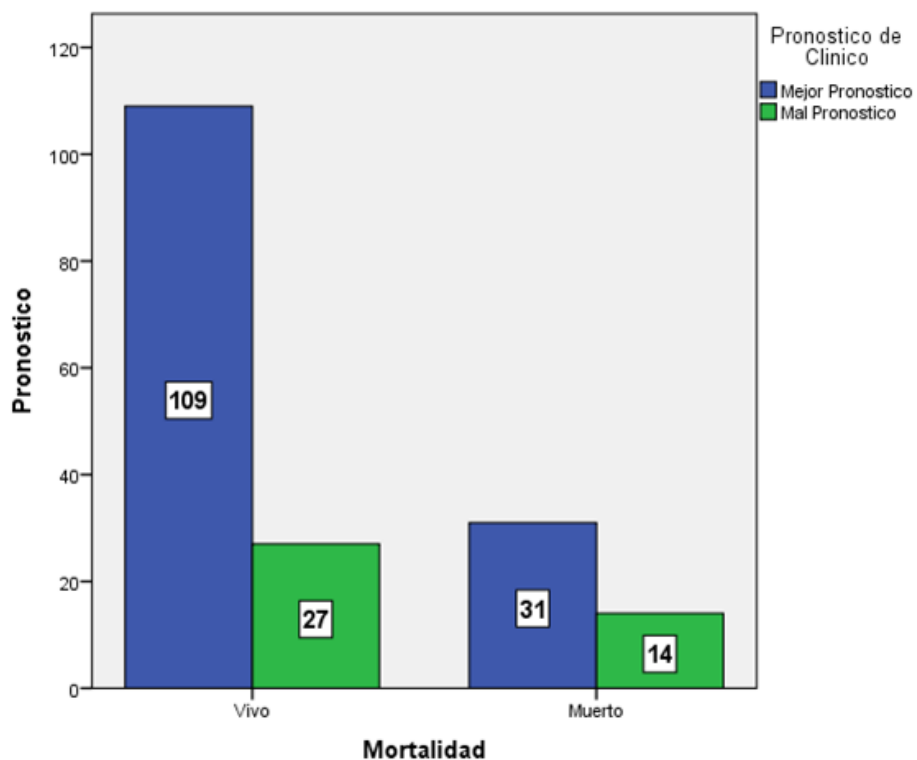
**Elaborado por:** la autora

**Fuente:** base de datos recolectados de los expedientes clínicos.

Una de las tablas más importantes; analiza la supervivencia del total de pacientes valorados (181 personas) de los cuales el 75.1% logran permanecer vivos 48 horas posterior a la reanimación inicial dada en el área de emergencia. En 109 pacientes se reportó rangos de VPM inferiores a 10.5 fentolitros es decir que este grupo ingreso con alta probabilidad de sobrevivir a pesar de cursar con un cuadro séptico. En 27 pacientes el VPM fue mayor a 10.6 fentolitros lo que marca un error no despreciable. Se obtiene un riesgo relativo /RR de 53.10

El 32% del total de pacientes valorados ingresaron con pronósticos incorrectos ya que al final del estudio el resultado final fue diferente al esperado pero tomado en consideración el contexto individual del paciente séptico, sus comorbilidades y factores externos a la toma se puede considerar aun útil dicho valor (VPM) o a su vez puede ser un biomarcador complementario para dar mayor veracidad a nuestras decisiones terapéuticas.

**Gráfico 7. Cruce de variables pronóstico clínico con sobrevida a las 48 horas**



**Elaborado por:** la autora

**Fuente:** base de datos recolectados de los expedientes clínicos.

**Tabla 22. Cruce de variables resultado final con qSOFA.**

**Tabla cruzada Resultado Final\*qSOFA Score**

			qSOFA Score			Total
			Baja (<1%)	Media ( 2% a 3% )	Alta (>10%)	
Resultado Final	Vivo	Recuento	38	53	45	136
		% dentro de qSOFA Score	80,9%	81,5%	65,2%	75,1%
	Muerto	Recuento	9	12	24	45
		% dentro de qSOFA Score	19,1%	18,5%	34,8%	24,9%
Total		Recuento	47	65	69	181
		% dentro de qSOFA Score	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

**Elaborado por:** la autora

**Fuente:** base de datos recolectados de los expedientes clínicos.

Se indica resultados alentadores pues del total de pacientes (181) valorados que ingresan con mayor posibilidad de fallecer con un qSOFA de 3 (69 pacientes) únicamente 24 lo hacen; lo que corresponde al 34.8%. De los 112 pacientes con qSOFA bajo e intermedio solo 21 pacientes fallecen lo que corresponde al 27.6% del total. Crean un RR de 5.7 con poco potencial de la prueba para apoyar o descartar una relación.

**Tabla 24. Cruce de variables resultado final y comorbilidades.**

**Tabla cruzada Resultado Final\*Comorbilidades**

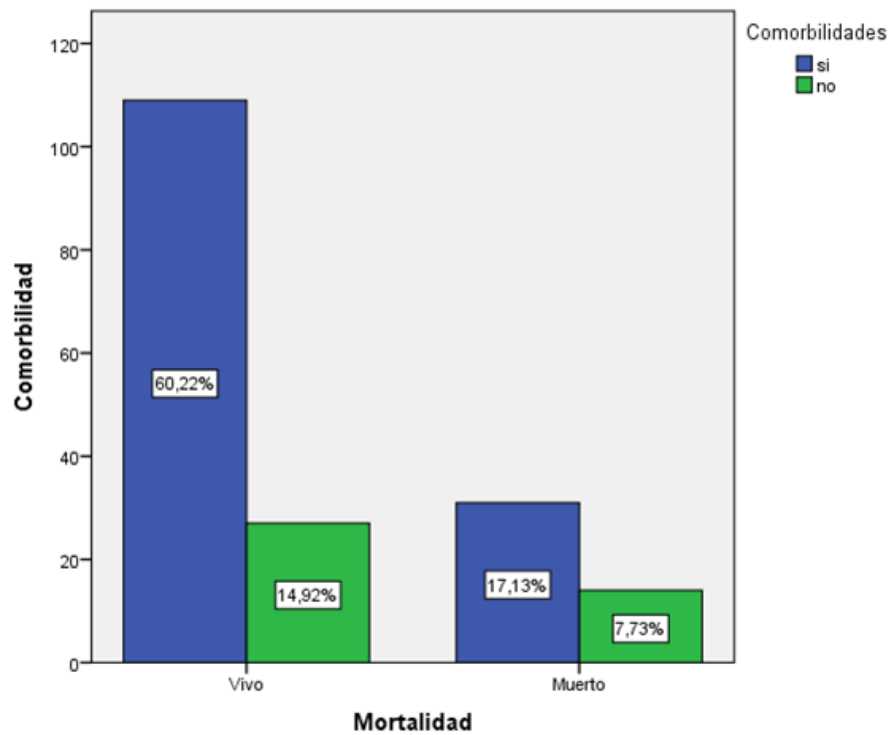
			Comorbilidades		Total
			NO	SI	
Resultado Final	Vivo	Recuento	109	27	136
		% dentro de Resultado Final	80,1%	19,9%	100,0%
	Muerto	Recuento	31	14	45
		% dentro de Resultado Final	68,9%	31,1%	100,0%
Total		Recuento	140	41	181
		% dentro de Resultado Final	77,3%	22,7%	100,0%

**Elaborado por:** la autora

**Fuente:** base de datos recolectados de los expedientes clínicos.

El mayor porcentaje de pacientes valorados presentaban comorbilidades: 140 de los cuales el 77.9% sobrevivieron y el 22.1% de estos fallecieron; en aquellos pacientes que ingresaron sin comorbilidades (41) el 65.9% sobrevivieron y tan solo el 34.1% fallecieron, lo que indica claramente que las comorbilidades asociadas no marcaron diferencia significativa en la mortalidad de los pacientes valorados esto con un RR obtenido de 0,65 en relación aquellos pacientes que ingresaron sin comorbilidades y de 1.63 en aquellos que presentaban alguna comorbilidad con un IC del 95%

**Gráfico 8. Porcentaje de pacientes vivos y muertos en relación a comorbilidades asociadas.**



**Elaborado por:** la autora

**Fuente:** base de datos recolectados de los expedientes clínicos.

**Tabla 25. Cruce de variables resultado final y estancia final.**

**Tabla cruzada Resultado Final\*Estancia**

			Estancia		Total
			Emergencia	UCI	
Resultado Final	Vivo	Recuento	103	33	136
		% dentro de Estancia	75,2%	75,0%	75,1%
	Muerto	Recuento	34	11	45
		% dentro de Estancia	24,8%	25,0%	24,9%
Total	Recuento	137	44	181	
	% dentro de Estancia	100,0%	100,0%	100,0%	

**Elaborado por:** la autora

**Fuente:** base de datos recolectados de los expedientes clínicos.

Del total de pacientes valorados y con criterios de ingreso a unidad de cuidados intensivos un porcentaje importante permaneció en el área crítica de emergencia hasta librar espacio físico que correspondieron al 75 % con una mortalidad del 24.8% sin diferencias significativas en relación a la mortalidad registrada en pacientes que ingresaron UCI: 25.0%.

**Tabla 26. Cruce de variables pronóstico clínico con valor de plaquetas**

**Tabla cruzada Plaquetas \*Pronóstico de Clínico**

			Pronóstico de Clínico		Total
			Mejor Pronóstico	Mal Pronóstico	
Plaquetas	Trombocitopenia	% dentro de Plaquetas	59,1%	40,9%	100,0%
		% dentro de Pronóstico de Clínico	9,3%	22,0%	12,2%
	Normal	% dentro de Plaquetas	74,0%	26,0%	100,0%
		% dentro de Pronóstico de Clínico	50,7%	61,0%	53,0%
	Trombocitosis	% dentro de Plaquetas	88,9%	11,1%	100,0%
		% dentro de Pronóstico de Clínico	40,0%	17,1%	34,8%
Total	% dentro de Plaquetas	77,3%	22,7%	100,0%	
	% dentro de Pronóstico de Clínico	100,0%	100,0%	100,0%	

**Elaborado por:** la autora

**Fuente:** base de datos recolectados de los expedientes clínicos.

En correlación al valor de plaquetas y volumen plaquetario medio resaltamos que pacientes con trombocitopenia (22%) ingresan con peor pronóstico; es decir con valores superiores a 10 fentolitros. Los valores plaquetarios normales tienden a dar un ligero aumento en el mal pronóstico con rangos mínimos de 11% lo que en realidad no modifica el resultado final. Llama la atención que en contraste la trombocitos sea marcador prevalente en caso de los pacientes que ingresaron con valores de VPM inferiores a 10 fentolitros y a su vez tengan un mejor pronóstico en su evolución. Con un RR estimado de 1.

**Tabla 27. Cruce de variables pronóstico clínico con valor de leucocitos**

**Tabla cruzada Leucocitos\*Pronóstico Clínico**

			Pronóstico Clínico		Total
			Mejor Pronóstico	Mal Pronóstico	
Leucocitos	Rango Normal	% dentro de Leucocitos	70,8%	29,2%	100,0%
		% dentro de Pronóstico de Clínico	12,1%	17,1%	13,3%
Leucopenia		% dentro de Leucocitos	71,4%	28,6%	100,0%
		% dentro de Pronóstico de Clínico	7,1%	9,8%	7,7%
Leucocitosis		% dentro de Leucocitos	79,0%	21,0%	100,0%
		% dentro de Pronóstico de Clínico	80,7%	73,2%	79,0%
Total		% dentro de Leucocitos	77,3%	22,7%	100,0%
		% dentro de Pronóstico de Clínico	100,0%	100,0%	100,0%

**Elaborado por:** la autora

**Fuente:** base de datos recolectados de los expedientes clínicos.

Nótese que pacientes que presentaron mayor número de leucocitos son el grupo de mayor predominio con un volumen plaquetario medio inferior a 10.5 fentolitros, mayor porcentaje en relación a los previamente mencionados: 79% presentaron mejor pronóstico y solo el 21% tuvieron mal pronóstico con un RR de 7.2.

**Tabla 28. Cruce de variables etiología de sepsis con pronóstico clínico.**

**Tabla cruzada Pronóstico de Clínico\*Etiología de la SEPSIS**

Recuento

		Etiología de la SEPSIS						Total
		Pulmonar	Digestivo	Urinario	Cutáneo	Neurológico	No determinados	
Pronóstico de Clínico	Mejor Pronóstico	33	17	33	11	13	33	140
	Mal Pronóstico	11	5	10	5	1	9	41
Total		44	22	43	16	14	42	181

**Elaborado por:** la autora

**Fuente:** base de datos recolectados de los expedientes clínicos.

Las patologías más frecuentes analizadas dentro del contexto infeccioso generaron valores independientes sin diferenciar a un grupo como el predominante en cuanto a modificar el valor del VPM más que otro grupo, en la mayoría de las etiologías los valores menores a 10 fL fueron los predominantes con un mejor pronóstico en

patologías pulmonares y urinarias. Únicamente en las infecciones cutáneas el valor del VPM sobre 10.5 fL estuvo cercano al 50%.

**Tabla 30. Cruce de variables etiología de sepsis con resultado final: mortalidad.**

**Tabla cruzada Pronóstico de Clínico\*Etiología de la SEPSIS\*Resultado Final**

Recuento

Resultado Final			Etiología de la SEPSIS					Total	
			Pulmonar	Digestivo	Urinario	Cutáneo	Neurológico		No determinados
Vivo	Pronóstico de	Mejor	23	15	25	10	8	27	108
	Clínico	Pronóstico							
		Mal							
		Pronóstico	7	3	7	5	0	5	27
Total			30	18	32	15	8	32	135
Muerto	Pronóstico de	Mejor	10	2	8	1	4	6	31
	Clínico	Pronóstico							
		Mal							
		Pronóstico	4	2	3	0	1	4	14
Total			14	4	11	1	5	10	45
Total	Pronóstico de	Mejor	33	17	33	11	12	33	139
	Clínico	Pronóstico							
		Mal							
		Pronóstico	11	5	10	5	1	9	41
Total			44	22	43	16	13	42	180

**Elaborado por:** la autora

**Fuente:** base de datos recolectados de los expedientes clínicos.

Previamente se mencionó que ciertas etiologías sépticas tienen mayor frecuencia que otras y a su vez de estas hay algunas que marcan mayor mortalidad como es el

caso de patologías pulmonares como podemos visualizar en el cuadro así pues seguidas de las de foco urinario, las no determinadas y finalmente las neurológicas, digestivas y cutáneas con cierta semejanza en relación a la tabla de mayor frecuencia. En cuantos a sobrevivientes el mayor porcentaje de los ingresados son los de foco urinario seguidas de los no determinados y sin restar importancia los de etiología pulmonar. Con menor número tenemos al final digestivo, cutáneo y neurológico.

## **CAPITULO V**

### **DISCUSIÓN**

En primer lugar, verificamos el valor del volumen plaquetario medio durante el ingreso del paciente séptico a emergencia, a las 24 horas realizamos un nuevo control y finalmente a las 48 horas después de la admisión verificamos el aumento del VPM, el mismo que es más intenso y marcado en los no sobrevivientes llegando a rangos 13.2 fentolitros como valor tope. Estos resultados sugieren que aunque el VPM difiera en ciertas circunstancias pueden considerarse útil con un contexto individual en cada paciente séptico valorado.

En segundo lugar, notamos que VPM a las 48 horas de ser admitidos en emergencia nos aportan un factor de riesgo independiente de mortalidad en pacientes ingresados con sepsis grave y / o shock séptico. Algunos casos muestran mayor mortalidad en dependencia de su etiología (pulmonar y urinaria). Este estudio informa una asociación significativa entre el incremento del VPM, incremento de la mortalidad a las 48 horas con distinción de su foco séptico.

Posterior a revisar los valores obtenidos del presente estudio, se puede determinar que si un paciente presenta un volumen plaquetario medio mayor a 10.5 fentolitros tendrá mayor probabilidad de fallecer independientemente de qSOFA que presente a su ingreso, con un error mínimo estimado del 3% del total según el rango de VPM.

Los resultados recabados se asemejan a los reportados en la literatura, que consideran al VPM como un buen predictor de severidad y mortalidad en pacientes sépticos. En consideración, la pequeña muestra, exige más estudios con un universo más extenso y que sean multicentricos para dar mayor validez a los resultados. (Fernando Zampier, 2015)

Ese fue un estudio prospectivo que incluyo 85 pacientes críticamente enfermos los mismos que fueron divididos en dos grupos el primero en el que se verifico en VPM a las 24 horas y el segundo se cuantificó el valor de plaquetas en las primeras 24 horas a su admisión, la mortalidad fue cuantificada utilizando chi cuadrado. Los resultados revelaron una mortalidad del 46% en aquellos pacientes que elevaron el VPM y registraron decremento de sus valores de plaquetas.

Por lo tanto, una serie de iniciativas para reducir la mortalidad mundial asociada a la sepsis, incluye la detección temprana de sepsis grave y / o shock séptico no solo sería útil para la estratificación del riesgo, pronostico clínico sino también para verificar el progreso de la enfermedad ya que luego del pico registrado a las 24 horas de VPM como menciona la literatura sugiere que en controles subsiguientes alcanzara su pico máximo al sexto día y posteriormente descenderá hasta normalizarse. (Gregory A Schmidt, 2017)

Estos resultados son consistentes con los hallazgos actuales, y en conjunto, estos datos sugieren que la monitorización continua de cambios en VPM puede tener un efecto variable en la estratificación de los pacientes con riesgos previos. Hay varias observaciones contradictorias

El VPM como marcador inflamatorio ha sido sugerido por estudios previos, demostrado una correlación entre un mayor VPM y enfermedad inflamatoria activa.

Los marcadores de laboratorio pueden demostrar más firmemente que VPM es una elección de condiciones pro-inflamatorias y protrombóticas, donde la trombopoyetina y numerosas citoquinas inflamatorias, como la interleucina (IL) -1, -3 y -6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), regulan la trombopoyesis.

Plaquetas más grandes indica un aumento del VPM, es funcional, metabólica y aniónicamente más activo que los más pequeños. Debido a que las plaquetas más grandes tienen más tromboxano A2 intracelular y aumentan los niveles de proteínas de superficie procoagulantes, como P-selectina y glicoproteína III a, presentan un mayor potencial protrombótico. Además, la inflamación por sí misma puede provocar cambios coagulantes y facilitar la embolización, que es una de las principales causas de muerte en pacientes con infección sistémica bacteriana. (Gregory A Schmidt, 2017)

El VPM puede ser una medida integrativa de los procesos de inflamación y enfermedad hipercoagulante, la asociación entre el aumento de VPM y la mortalidad en pacientes con sepsis puede explicarse en parte por esta observación. Se menciona además un componente de difusión renal, ya que VPM se incrementó significativamente con la progresión de la enfermedad renal crónica y se asoció de manera independiente con el FG. (Gregory A Schmidt, 2017)

Consideramos que esto es una limitación para interpretar estos resultados de forma inductiva. Además, incluso después de ajustar los factores modificantes en los

análisis estadísticos, la relación de riesgo entre el VPM y el resultado clínico deficiente aún puede estar sujeta a una confirmación residual si usamos el contexto individual del paciente valorado.

Finalmente, no podríamos explicar los cambios en el mecanismo de activación de VPM, que fueron diferentes entre los supervivientes y los no supervivientes, exactamente. La investigación y la aplicación de marcadores adicionales, como IL-1, IL-3, IL-6, TNF- $\alpha$  y trombopoyetina, pueden aclarar aún más esta cuestión con respecto a relación de causa y efecto. Por lo tanto, se requieren más investigaciones para determinar los mecanismos precisos que subyacen a la asociación entre el MPV y la mortalidad de pacientes. (Gotts JE, 2016)

A pesar de las limitaciones, la principal fortaleza de este estudio es que, en comparación, un gran número de pacientes se incluyeron en un solo centro; por lo tanto, todos los pacientes del estudio se sometieron a una toma de decisiones similares, notando una mortalidad similar si el paciente permanece en área de emergencia o ingresa a la unidad de cuidados intensivos.

## **CAPITULO VI**

### **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

#### **6.1 CONCLUSIONES**

El volumen plaquetario medio como un biomarcador disfunción endotelial ha adquirido valor relevante en relación a enfermedades que poseen un componente inmunoinflamatorio y protrombótico. Su adopción en la práctica clínica inicial es una maniobra costo-efectiva que debería ser considerada por el médico de emergencia en la toma de decisiones oportunas.

La población total de estudio estuvo conformada por 180 personas de las cuales el 54.7% correspondía al género femenino y el 45% al género masculino. Del total de pacientes el 65% de pacientes registro como provincia de residencia actual Pichincha. El 53.4% de la población correspondía al grupo etario de adulto joven y adulto maduro.

El VPM es un marcador inflamatorio y de trombosis endotelial que demostró ser de utilidad en estados sépticos, sin embargo, su determinación está sujeta a variables que deben ser consideradas al momento de su interpretación: temperatura, almacenamiento, método de análisis, anticoagulante usado y el tiempo requerido para procesamiento de la muestra. Es una herramienta confiable cuando la muestra es

procesada dentro de la primera hora posterior a la extracción. Consideramos de importancia que cada laboratorio debe establecer sus propios valores. (Saravesi S, 2016)

Se observó un aumento importante del VPM (valor límite 13.2 fentolitros) en los no supervivientes de sepsis severa y / o choque séptico en las primeras 48 horas después de la admisión en emergencia, y se notó que tal aumento en el VPM sobre 10.5 fentolitros desde la primera toma (24 horas) es un factor independiente que incrementa la mortalidad incluso en aquellos pacientes que presentaban varias comorbilidades y factores de riesgo

La mortalidad contabilizada a las 48 horas de ingreso de estos pacientes correspondió al 25% y se las dividió en relación a su lugar de estancia ya que en varios casos estos permanecían en el servicio de emergencia con órdenes de ingreso a la unidad de terapia intensiva, en la mayoría de los casos por falta de espacio físico.

La relación directa del VPM con el valor de leucocitos no fue significativa a la hora de correlacionarlas se notó un mayor utilidad al relacionarla con el porcentaje de plaquetas las mismas que al elevarse sobre el límite superior era señal de peor pronóstico a las 48 horas.

Aunque se necesitan más estudios para esclarecer el papel de los cambios en el factor de riesgo VPM en pacientes con sepsis severa y / o shock séptico, el VPM puede utilizarse como un factor de complementos con varias medidas establecidas de severidad de la gravedad, como qSOFA score.

Además, repetir la medición de VPM puede ser útil para predecir el pronóstico de pacientes con sepsis grave y / o shock séptico. De manera cautelosa, sugerimos que los médicos deberían ser pacientes terapéuticos muy cuidadosos con VPM basal más alto y tendencia de aumento en VPM a las 48 h.

Su implementación en la valoración clínica diaria en pacientes con factores de riesgo, es una maniobra costo-efectiva que orienta al médico de la mejor manera para la toma de decisiones y en el seguimiento de la conducta terapéutica.

## **6.2 RECOMENDACIONES**

1. Considerar reestructurar la hoja de datos de filiación que se presenta en el sistema informático HOSVITAL, incorporar actualizaciones anuales para agilizar la recolección de información en estudios similares o a su vez presentación de casos clínicos.
2. Socializar actualizaciones en pruebas diagnósticas más eficientes y eficaces de forma permanente dentro del servicio de Emergencia para crear una cultura de autoformación continua en el personal que labora en dicha institución.
3. Realizar estudios similares con una población mayor y considerando asociar otras variables de mayor sensibilidad como por ejemplo: volumen de eritrosedimentación para mejorar la especificidad del estudio.
4. Concientizar al personal sanitario para que elijan las pruebas de laboratorio más adecuadas de acuerdo a la patología del paciente para evitar un gasto innecesario de recursos.

5. Capacitar continuamente al personal de laboratorio clínico y enfermería para que las muestras hematológicas sean tomadas y transportadas adecuadamente con el tiempo sugerido según la literatura, con un registro manual monitorizado aleatoriamente por el líder de Emergencia.
6. Por lo tanto, existe una interacción entre uremia y MPV.

## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

1. Alonso Gutierrez, Y. G.-G.-E. (2013). Volumen plaquetario medio: el tamaño si importa. *Med Int Mex*, 307-310.
2. Andrew, R., Laura, E., & Waleed, A. (2017). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Critical Care Medicine*, 6-37.
3. Armando Sanchez Calzada, J. L. (2016). Utilidad del volumen plaquetario medio para descartar sepsis. *MEDIGRAPHIC*, 81-94.
4. Benitez, M. d. (2015). Actualizacion de sepsis en el adulto. *Universidad internacional de Andalucia*, 1-52.
5. Carrillo, R. (2013). Volumen Plaquetario Medio su significado en la practica clinica. *Facultad de medicina Mexico UNAM*, 17-20.
6. Cham Ho Kim, S. J. (2015). An increase in mean platelet Volume from baseline is associated with mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *PLOS-ONE*, 1-12.
7. Christian Cifuentes, M. C. (2017). Variacion del volumen plaquetario medio y el ancho de distribucion de plaquetas como marcador clinico temprano de sepsis. *Revista colombiana de obstetricia y ginecologia*, 4.

8. Elizabeth, E., & Herrera Roberto, N. J. (2013). Aumento del Volumen Plaquetario Medio como mrcador para Pre-eclampsia. *Revista Médica HJCA*, 65.
9. Erik Cobo, B. K. (2014). Intervalos de confianza. *Bioestadística*, 1-46.
10. Fink, N. E. (2015). Automatizacion en Hematologia. *Universidad de la Plata-Argentina*, 9-12.
11. Freddy Pedraza, E. M. (2017). 200 días de qSOFA detencion temprana de sepsis y disminucion de riesgo. *www. mediagraphic.org.mx*, 1-3.
12. Gotts JE, M. M. (2016). Fisiopatología y tratamiento de la sepsis. *Intra Med*, 2.
13. Gregory A Schmidt, M. J. (2017). Evaluacion y manejo de sepsis y sospecha de shock septico en adultos. *UP TO DAY* , 1-18.
14. Izaguirre, D. R. (1997). El descubrimiento de las plaquetas. *Instituto Nacional de Cardiologia*, 187-199.
15. Kitazawa, T. (2013). Changes in the Mean Platelet Volume Levels. *Internal Medicine*, 1489.
16. Kushner, I. (2017). Reactivos de fase aguda. *Up To Day*, 1-17.
17. Mary E. Charlson, P. P., & Mackenzie, K. L. (1987). A NEW METHOD OF CLASSIFYING PROGNOSTIC COMORBIDITY INLONGITUDINAL STUDIES; DEVELOPMENT AND VALIDATION. *J Chron Dis vol 40 N 5*, 373-383.

18. Mervyn Singer, C. D. (2016). The third internacional consensus definitions for sepsis and eptic shock. *Sociedad Española de Medicina de urgencias y emergencias*, 1.
19. Monares Enrique, R. J. (2016). Validación de la «escala evaluación de fallo orgánico secuencial» (SOFA) con modificación del componente cardiovascular en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital San Ángel Inn Universidad. *Medicina Crítica*, 320.
20. NAVARTA1, D. A. (2015). volumen plaquetario medio como marcador pronostico en síndrome coronario agudo. *Revista Argentina de Cardiología*, 293-299.
21. Neviere, R. (2017). Pathophysiology of sepsis. *Up to Date*.
22. Paez, J. L. (2014). *Volumen medio plaquetario: Predictor de mortalidad en sepsis en pacientes críticos*. Quito: Revista Hospital Pablo Arturo Suárez.
23. Pérez, R. (2015). Actualización de la sepsis en adultos. Código sepsis. *Universidad Internacional de Andalucía*, 10-11.
24. Picciano L, C. C. (2017). Agregación plaquetaria en pacientes con síndrome metabólico. *Laboratorio de Hematología*, 50-60.
25. Remi Neveire, M. S. (2016). Fisiopatología de la sepsis. *Up to day*, 1-12.
26. Romero, A. G. (2013). Volumen plaquetario medio: el tamaño sí importa. *Medicina Interna de México*, 307-308.

27. Sanchez Velez, M. O. (2015). *Hiperglicemia y volumen plaquetario medio como predictores tempranos del síndrome coronario agudo tipo IAM SEST, en pacientes con dolor torácico atendidos en el Departamento de Emergencia del Hospital "Carlos Andrade Marín" (Quito-Ecuador), en el periodo.*
28. Saravesi S, M. M. (2016). Volumen Plaquetario Medio en población normal y su estabilidad posterior a la extracción de sangre. *E-POSTERS*, 316.
29. Tamaño de plaquetas predice mortalidad en sepsis. (2012). *Hospimedica en Español*, 10-14.
30. Thiago Costa Lisboa. (2016). Getting a consensus: advantages and disadvantages. *Medicina intensiva de Brazil*, 361-365.
31. Torres, C. (2016). Nuevas recomendaciones sobre el tratamiento de sepsis severa y shock séptico 2016. *Contagium*, 5.
32. Vélez, J. (2014). Volumen plaquetario medio: predictor de mortalidad en sepsis en pacientes críticos. 11-12.
33. Vincent JL, d. M. (1998). Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med.* , 26(11):1793.

## ANEXOS

### RESUMEN RECOMENDACIONES: MANEJO DE SEPSIS

1. En pacientes con sepsis- shock séptico, las prioridades terapéuticas incluyen asegurar las vías respiratorias, corregir la hipoxemia y establecer el acceso vascular para la administración temprana de líquidos y antibióticos.
2. Dentro de los primeros 45 minutos: no debe demorar la administración de líquidos y antibióticos: estudios de laboratorio de rutina, hemocultivos (aeróbicos y anaeróbicos) de dos sitios distintos de punción venosa y del acceso vascular permanente dispositivos, cultivos de sitios de fácil acceso e imágenes de fuentes sospechosas. (Gregory A Schmidt, 2017)
3. Se recomienda la infusión de líquidos por vía intravenosa (30 ml / kg) dentro de las primeras tres horas de presentación, en lugar de vasopresores, inotrópicos o transfusiones de glóbulos rojos (Grado 1B). Los bolos líquidos son el método preferido de administración y deben repetirse hasta que la presión arterial y la perfusión tisular sean aceptables, se produzca edema pulmonar o no haya más respuesta.
4. Recomendamos que no se administre una solución de almidón hiperoncótico (Grado 1A).
5. Administrar dosis óptimas de terapia intravenosa empírica de amplio espectro con uno o más antimicrobianos dentro de una hora después de la presentación (grado

1B) El espectro amplio se define como agente (s) terapéutico (s) con suficiente actividad para cubrir un amplio rango de organismos gramnegativos y positivos y, si se sospecha, contra hongos y virus. (Gregory A Schmidt, 2017)

6. Para los pacientes con shock séptico, sugerimos una terapia de combinación, definida como antibióticos múltiples (al menos dos) de diferentes clases administradas con la intención de cubrir un patógeno conocido o sospechado con más de un antibiótico. La selección del agente depende del historial del paciente, las comorbilidades, los defectos inmunitarios, el contexto clínico, el sitio sospechoso de infección, la presencia de dispositivos invasivos, los datos de tinción de Gram y los patrones locales de prevalencia y resistencia. La administración de rutina de la terapia antifúngica no está justificada en pacientes no neutropénicos. (Cham Ho Kim, 2015)

7. El manejo de los fluidos usando objetivos clínicos que incluyen presión arterial media de 65 mmHg a 70 mmHg ( calculadora 1 ) y gasto urinario  $\geq 0.5$  ml / kg / hora ( Grado 1B)) Además, aunque se prefieren mediciones dinámicas de la capacidad de respuesta del fluido (por ejemplo, cambios respiratorios en la presión del pulso de la arteria radial), medidas estáticas para determinar la adecuación de la administración de líquidos (p. Ej., Presión venosa central de 8 a 12 mmHg o saturación venosa central de oxígeno  $\geq 70$  por ciento ) puede estar más disponible. Se debe seguir el lactato sérico (p. Ej., Cada seis horas), hasta que haya una respuesta clínica definitiva. Es prudente que también se sigan otras medidas de la respuesta global a la infección (p. Ej., Estudios de laboratorio de rutina, gases sanguíneos arteriales, estudios de microbiología). (Gregory A Schmidt, 2017)

8. Para pacientes con sepsis que permanecen hipotensos a pesar de la reanimación con líquidos adecuada (p. Ej., 3L en las primeras tres horas), recomendamos vasopresores (Grado 1B); el agente inicial preferido es la norepinefrina (tabla 4). Para los pacientes refractarios a la terapia intravenosa de fluidos y vasopresores, se pueden administrar terapias adicionales, como glucocorticoides, terapia inotrópica y transfusiones sanguíneas, de forma individual. Normalmente reservamos transfusión de glóbulos rojos para pacientes con un nivel de hemoglobina  $<7$  g por decilitro. (Andrew, Laura, & Waleed, 2017)

Después de las investigaciones iniciales y la terapia antimicrobiana empírica, deben realizarse esfuerzos adicionales para identificar y controlar la (s) fuente (es) de infección (idealmente entre 6 y 12 horas) en todos los pacientes con sepsis. (Gregory A Schmidt, 2017)

Para los pacientes con sepsis que han demostrado una respuesta al tratamiento, sugerimos que se reduzca o suspenda la administración de líquido, se destete el soporte vasopresor y, si es necesario, se administren diuréticos. También recomendamos que se reduzca la terapia antimicrobiana una vez que la identificación de patógenos y el retorno de los datos de susceptibilidad. La terapia antimicrobiana debe ser dirigida por patógenos y susceptibilidad por una duración total de 7 a 10 días, aunque los cursos más cortos o más largos son apropiados para pacientes seleccionados. (Gregory A Schmidt, 2017)

