

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

POSTGRADO DE TERAPIA INTENSIVA

TÍTULO:

**UTILIDAD DE LA FRACCIÓN DE PLAQUETAS INMADURAS
COMPARADO CON LA ESCALA DE SOFA PARA PREDECIR
MORTALIDAD EN PACIENTES CON SEPSIS Y CHOQUE SÉPTICO EN
EL SERVICIO DE TERAPIA INTENSIVA DEL HOSPITAL GENERAL
DOCENTE DE CALDERÓN DE DICIEMBRE DEL 2019 A JULIO 2020.**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA CRÍTICA Y TERAPIA INTENSIVA**

Autores: Md. Verónica Paredes MPG UTI

Md. Diego Mora MPG UTI

Director de tesis: Dr. Gabriel García

Asesor metodológico: Dr. Henry Caballero N.

Quito, 2020.

APROBACIÓN DEL TUTOR

DERECHO DE AUTORÍA

AGRADECIMIENTOS

Al finalizar este trabajo queremos agradecer a Dios por todas sus bendiciones, a nuestros Padres que han sabido darme su ejemplo de trabajo y honradez.

También queremos agradecer a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, a mis profesores en especial al Dr. Gabriel García, Dr. Marco Jiménez y Dr. Henry Caballero quienes con la enseñanza de sus valiosos conocimientos nos hicieron crecer día a día como profesional, gracias a cada una de ustedes por su paciencia, dedicación, apoyo incondicional y amistad.

DEDICATORIA.

Nuestro trabajo investigativo lo dedicamos a Dios, ya que nos ha guiado y nos ha proporcionado fuerza para continuar en este proceso de obtener uno de los anhelos más deseados de nuestra carrera.

A nuestros padres, por su sacrificio diario y amor y brindarnos su apoyo, en todos estos años, gracias a ustedes hemos logrado llegar hasta aquí y convertirnos en lo que somos.

A todas las personas que nos han apoyado y han hecho que el trabajo se realice con éxito en especial a aquellos que nos abrieron las puertas y compartieron sus conocimientos.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

APROBACIÓN DEL TUTOR	ii
DERECHO DE AUTORÍA	iii
AGRADECIMIENTOS	iv
DEDICATORIA	v
RESUMEN	xii
ABSTRACT	xiv
CAPÍTULO I	1
1. INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO II	7
2. MARCO TEÓRICO	7
2.1.1 Definiciones	7
<i>Sepsis</i>	7
<i>Choque Séptico</i>	8
2.1.2. Epidemiología	10
2.1.3. Etiopatogenia.....	11
2.1.4. Manifestaciones clínicas	16
<i>Síntomas y signos tempranos</i>	16
2.1.5. Tratamiento	18
2.2. Predictores de mortalidad en la sepsis y choque séptico	21
2.2.3. Fracción de plaquetas inmaduras en la sepsis	26
CAPÍTULO III	29
3. METODOLOGÍA	29

3.1. Justificación.....	29
3.2. Problema de investigación	30
3.2.1. Pregunta de investigación	31
3.3. Hipótesis.....	31
3.4. Objetivos	31
3.4.1. General	31
3.4.2. Específicos	32
3.5. Diseño del estudio	32
3.6. Población y muestra	32
3.6.1. Población.....	32
3.6.2. Muestra.....	32
3.6.3. Tipo de muestreo.....	33
3.7. Operacionalización de las variables	34
3.8. Criterios de selección	36
3.8.1. Criterios de inclusión	36
3.8.2. Criterios de exclusión.....	36
3.9. Procedimientos de recolección de información	37
3.10. Plan de análisis de datos.....	37
3.11. Aspectos bioéticos.....	38
CAPÍTULO IV	39
4. RESULTADOS.....	39
4.1. Análisis Univariado.....	39
4.2. Análisis Bivariado	46
4.2.1. Fracción de plaquetas inmaduras	49

4.2.2. Escala SOFA	50
CAPÍTULO V.....	51
5. DISCUSIÓN	51
5.1. Limitaciones del estudio	55
CAPÍTULO VI.....	56
6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	56
6.1. Conclusiones	56
6.2. Recomendaciones.....	57
BIBLIOGRAFÍA.....	58
ANEXOS	74

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Distribución por sexo, diagnóstico, mortalidad, origen de la infección incremento de la fracción de plaquetas inmaduras y la escala SOFA, al ingreso y a las 72 horas, días de hospitalización.	40
Tabla 2. Áreas bajo la curva.....	44
Tabla 3. Índice De Youden	45
Tabla 4. Asociación entre sexo, edad, fracción de plaquetas inmaduras, SOFA y evolución de los pacientes	47
Tabla 5. Asociación entre diagnóstico, origen de la infección y días de hospitalización en UCI y evolución de los pacientes.....	48
Tabla 6. Validación de la Fracción de plaquetas inmaduras al ingreso y las 72 horas, en la población general	49
Tabla 7. Validación de la escala SOFA al ingreso y a las 72 horas, en la población general.....	50

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Escala SOFA	24
Cuadro 2. Cálculo de la muestra. Estudios de corte transversal	33

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribución por Fracción de plaquetas inmaduras al ingreso y a las 72 horas de evolución.	41
Gráfico 2. Distribución por escala SOFA al ingreso y a las 72 horas de evolución. .	41
Gráfico 3. Curva ROC para la fracción de plaquetas inmaduras y escala SOFA al ingreso y a las 72 horas.	42
Gráfico 2. Índice De Youden	45

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Instrumento de recolección de datos	74
Anexo 2. Consentimiento Informado.....	75
Anexo 3. Revocatoria de Consentimiento Informado.....	77

RESUMEN

Contexto: La fracción de plaquetas inmaduras se calcula de la relación de plaquetas inmaduras entre el número total de plaquetas.

Objetivo: Analizar el rendimiento de la fracción de plaquetas inmaduras para predecir mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico en el servicio de terapia intensiva del Hospital Docente de Calderón.

Metodología: analítica, observacional, prospectiva, validación de pruebas pronósticas. **Muestra:** 96 pacientes. Variables: edad, sexo, sepsis, choque séptico, fracción de plaquetas inmaduras al ingreso y a las 72 h, SOFA al ingreso y a las 72 h, mortalidad y días de hospitalización. Se utilizó el programa SPSSv22.0. Se determinó sensibilidad, especificidad, valores predictivos, razón de verosimilitud, OR diagnóstico y curvas ROC.

Resultados: De la muestra estudiada se encontró que, los pacientes que presentaron sepsis corresponde al 54.2% y choque septico 45.8%, la mortalidad fue del 21,9%. La FPI al ingreso fue de \bar{x} : 6,1% \pm DE 4,3 [S= 90,5%, E= 84,0%, VPP= 61,3%, VPN= 96,6% y AUC= 0,93]. La FPI 72 horas de estadía en UCI se encontró una \bar{x} : 7,2% \pm DE 4,8 [S= 95,24%, E= 90,67%; VPP= 74,07%; VPN= 98,5% y AUC= 0,96]. La escala SOFA al ingreso tuvo una \bar{x} : 9,16 \pm DE 3,0 [S= 90,5%; E= 70,7%; VPP= 46,3%; VPN= 96,3% y AUC= 0,863]. La escala SOFA a las 72horas de estadía en UCI tuvo una \bar{x} : 7,4 \pm 4,8 [S= 100%, E= 99,9%; VPP= 95,4%; VPN= 100% y AUC= 1]

Conclusiones: La fracción de plaquetas inmaduras tuvo un rendimiento aceptable para predecir mortalidad al momento del ingreso y a las 72 horas. La mejor predicción de mortalidad se obtuvo con la escala SOFA.

Palabras clave: Fracción de plaquetas inmaduras, choque séptico, sepsis, escala SOFA, mortalidad.

ABSTRACT

Background: The fraction of immature platelets is calculated from the ratio of immature platelets to the total number of platelets.

Objective: To analyze the performance of the fraction of immature platelets to predict mortality in patients with sepsis and septic shock in the intensive care service of the Calderón Teaching Hospital.

Methodology: analytical, observational, prospective, validation of prognostic tests. Sample: 96 patients. Variables: age, sex, sepsis, septic shock, fraction of immature platelets at admission and at 72 h, SOFA at admission and at 72 h, mortality and days of hospitalization. The SPSSv22.0 program was used. Sensitivity, specificity, predictive values, likelihood ratio, diagnostic OR and ROC curves were determined.

Results: Of the sample studied, it was found that the patients who presented sepsis correspond to 54.2% and septic shock 45.8%, mortality was 21.9%. The IPF at admission was \bar{x} : 6.1% \pm SD 4.3 [S = 90.5%, E = 84.0%, PPV = 61.3%, NPV = 96.6% and AUC = 0, 93]. The IPF 72 hours of stay in the ICU was found to be \bar{x} : 7.2% \pm SD 4.8 [S = 95.24%, E = 90.67%; PPV = 74.07%; NPV = 98.5% and AUC = 0.96]. The SOFA scale upon admission had a \bar{x} : 9.16 \pm SD 3.0 [S = 90.5%; E = 70.7%; PPV = 46.3%; NPV = 96.3% and AUC = 0.863]. The SOFA scale at 72 hours of stay in the ICU had a \bar{x} : 7.4 \pm 4.8 [S = 100%, E = 99.9%; PPV = 95.4%; NPV = 100% and AUC = 1]

Conclusions: The immature platelet fraction had an acceptable performance to predict mortality at the time of admission and at 72 hours. The best prediction of mortality was obtained with the SOFA scale.

Keywords: Immature platelet fraction, septic shock, sepsis, SOFA scale, mortality.

CAPÍTULO I

1. INTRODUCCIÓN

La sepsis es una de las causas más comunes de muerte entre los pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Es particularmente difícil diagnosticar en este contexto debido a las múltiples comorbilidades y enfermedades subyacentes que presentan estos pacientes (Novosad et al., 2016).

Las definiciones de sepsis y shock séptico que se centran en la respuesta inflamatoria del huésped han cambiado desde la primera conferencia de consenso celebrada en 1991. Avances en la comprensión de la fisiopatología de la sepsis, que se caracteriza hoy en día como una reacción del huésped a la infección que implica no solo la activación de las respuestas pro y antiinflamatorias, sino también las modificaciones en las vías no inmunológicas (cardiovascular, autonómica, neurológica, hormonal, metabólica y de coagulación), han llevado a los expertos a revisar las definiciones (Rello, Valenzuela-Sánchez, Ruiz & Moyano, 2017).

En 2016, la conferencia Sepsis-3 definió la sepsis como una "disfunción orgánica mortal causada por una respuesta disregulada del huésped a la infección", y el choque séptico como un "subconjunto de sepsis en el que las anomalías circulatorias, celulares y metabólicas subyacentes son lo suficientemente profundas como para aumentar sustancialmente la mortalidad" (Singer, Deutschman, Seymour, Shankar-Hari, Annane, Bauer, Bellomo, Bernard, Chiche, Coopersmith, Hotchkiss, Levy, Marshall, Martin, Opal, Rubenfeld, van der Poll, et al., 2016; Verdonk et al., 2017).

A pesar del creciente conocimiento sobre la patogenia de la sepsis y el choque séptico, aún se observan tasas de mortalidad de hasta el 30%, incluso con la mejor atención de apoyo. El diagnóstico temprano es uno de los desafíos más importantes en el tratamiento de la sepsis, ya que el retraso en el reconocimiento aumenta la mortalidad relacionada con la sepsis (Dellinger et al., 2013).

Otro desafío importante es la naturaleza heterogénea de la sepsis, que limita la efectividad de una estrategia de tratamiento estándar para estos pacientes. En este contexto, el descubrimiento de biomarcadores capaces de identificar pacientes con un mayor riesgo de complicaciones de sepsis, o propensas a complicaciones de sepsis específicas, se considera un campo altamente relevante para la investigación de sepsis (Gaieski et al., 2013).

Actualmente, la procalcitonina y la proteína C reactiva (PCR) se encuentran entre los biomarcadores mejor estudiados para el diagnóstico y seguimiento de la sepsis. No obstante, las barreras como el acceso limitado aún impiden su incorporación sistemática a los protocolos de gestión de la sepsis (Fiotti et al., 2014; Magrini et al., 2014). Idealmente, un biomarcador de sepsis debería ser capaz de diferenciar la sepsis de otras causas de inflamación, permitir la estratificación de riesgo e identificar subgrupos de pacientes con complicaciones de sepsis específicas, lo que permite establecer tratamientos específicos (Hubert, Rodrigues, Andreguetto, Santos, de Fátima Pereira Gilberti, et al., 2015).

La trombocitopenia ha sido reconocida como un factor de mal pronóstico en la sepsis durante décadas basándose en datos epidemiológicos sólidos, y los nuevos conocimientos sobre las vías celulares de la respuesta inmune llevaron al

reconocimiento de las plaquetas como elementos clave en la respuesta del huésped a una infección (Hoffmann, 2014).

Los nuevos analizadores hematológicos automatizados utilizados para la evaluación del hemograma completo generan una serie de parámetros analíticos avanzados que permiten una evaluación más detallada de las células sanguíneas circulantes, incluidas las plaquetas. Parámetros como la fracción de plaquetas inmaduras proporcionan una evaluación más precisa de la producción de plaquetas, lo que permite la estimación casi en tiempo real de la trombopoyesis (Larsen et al., 2014).

Los estudios de precisión diagnóstica realizados en los últimos años, sugieren que la fracción de plaquetas inmaduras puede proporcionar información clínicamente relevante sobre la actividad inflamatoria y el pronóstico de la enfermedad. En el contexto de la sepsis, un estudio reciente realizado en pacientes en estado crítico sugiere que el índice de plaquetas inmaduras aumenta antes de que la sepsis se manifieste clínicamente, lo que representa un biomarcador más preciso que la procalcitonina y la proteína C reactiva (De Blasi et al., 2013).

A la luz de los conocimientos actuales, la sepsis se define como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta disregulada del huésped a la infección. Esta nueva definición enfatiza la primacía de la respuesta disregulada del huésped a la infección, la potencial letalidad, que es considerablemente superior a una infección directa y, la necesidad de un reconocimiento urgente; lo que deja obsoleto el antiguo concepto de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) para el diagnóstico de los pacientes con sepsis (Ochoa et al., 2018).

En la mayoría de los países desarrollados, la sepsis ha aumentado progresivamente durante las últimas décadas. Los pacientes con sepsis tienden a requerir un alto gasto de recursos en el hospital y los costos de la sepsis son bastante importantes (Chalupka & Talmor, 2012).

La mortalidad por sepsis y choque séptico, es variable. Para Flaishman, *et al.*, (2016) la mortalidad por sepsis es del 18%, al igual que para Stoller, *et al.*, (2016). Este valor fue el que se tomó para el cálculo de la muestra en esta investigación. Otros autores han reportado una mortalidad de 18,8% para la sepsis y de 38,1% para la sepsis grave (Henriksen *et al.*, 2017).

Además, hay reportes como el de Stevenson, *et al.*, (2014), quienes han obtenido cifras bastante más elevadas que en las investigaciones anteriormente citadas (33,2%); mientras que Gaieski *et al.*, (2013) reportan una mortalidad del 14,3%. Estas últimas investigaciones, utilizan términos no recomendables en la actualidad, como “sepsis grave” (Singer, Deutschman, Seymour, Shankar-Hari, Annane, Bauer, Bellomo, Bernard, Chiche, Coopersmith, Hotchkiss, Levy, Marshall, Martin, Opal, Rubenfeld, van der Poll, *et al.*, 2016), por tanto, no se consideraron para el cálculo de la muestra.

La fracción de plaquetas inmaduras es un parámetro de laboratorio derivado de la biometría hemática, se calcula a partir de la relación de plaquetas inmaduras entre el número total de plaquetas; se obtiene de forma automática en los analizadores hematológicos disponibles en la mayoría de los servicios de salud. Como tales, podrían representar biomarcadores disponibles y de bajo costo, en todas las instituciones de salud (Maenhout *et al.*, 2011; Meintker *et al.*, 2013).

De Blasi *et al* (2013) demostraron que la fracción de plaquetas inmaduras fue capaz de predecir el desarrollo de sepsis hasta 3 días antes de que la sepsis se manifieste clínicamente, con valores superiores al 4,7% que presentan una especificidad del 90,0% y una sensibilidad del 56,2% para el desarrollo de la sepsis. La fracción de plaquetas inmaduras también demostró ser la única variable correlacionada con el desarrollo de la sepsis.

En otro estudio que evaluó la asociación entre los valores altos de fracción de plaquetas inmaduras y la presencia de infecciones en el torrente sanguíneo, se ha demostrado que las muestras con hemocultivos positivos tenían valores de medios significativamente más altos (4,86%) que las muestras con hemocultivos negativos (1,79%).

Dado que la fracción de plaquetas inmaduras puede medir la actividad trombopoyética en la médula ósea, varios estudios confirmaron la utilidad clínica de la fracción de plaquetas inmaduras como biomarcador de diagnóstico diferencial en la evaluación de la trombocitopenia. Dos estudios recientes sugirieron que la fracción de plaquetas inmaduras puede ayudar a identificar a los pacientes de forma temprana en el curso de la sepsis y se puede usar como un parámetro de detección para la infección bacteriana, lo que puede permitir el inicio del tratamiento antes del inicio clínico (Reinhart et al., 2012).

Otro estudio reciente evaluó el desempeño de la fracción de plaquetas inmaduras en el diagnóstico de sepsis y la discriminación de la gravedad de la sepsis en 41 pacientes de la UCI y sugirió que los niveles de la fracción de plaquetas inmaduras podrían usarse como biomarcadores de la sepsis, especialmente en la

discriminación de pacientes sépticos de individuos sanos y en la evaluación de la gravedad (Hubert et al., 2015).

Teniendo en cuenta que no hay suficientes investigaciones que aporten evidencia sobre el rendimiento de la fracción de plaquetas inmaduras en la predicción de mortalidad en la población ecuatoriana, surgió la motivación de realizar este trabajo, que analizará la utilidad de este parámetro en los pacientes hospitalizados en la UCI del Hospital General de Calderón.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Sepsis y Choque Séptico

2.1.1 Definiciones

Sepsis

La sepsis se ha reconocido cada vez más como una afección potencialmente mortal que merece el mismo respeto que los infartos agudos de miocardio, los accidentes cerebrovasculares isquémicos agudos u otras patologías en el departamento de emergencias, la sala de hospital o la unidad de cuidados intensivos.

Sepsis-3 redefinió la sepsis como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta disregulada del huésped a la infección. El choque séptico se definió como un subconjunto de sepsis en el que las anomalías circulatorias, celulares y metabólicas subyacentes se asocian con una mayor riesgo de mortalidad que la sepsis sola (Singer, Deutschman, Seymour, Shankar-Hari, Annane, Bauer, Bellomo, Bernard, Chiche, Coopersmith, Hotchkiss, Levy, Marshall, Martin, Opal, Rubenfeld, Poll, et al., 2016). El choque séptico requiere los criterios clínicos de sepsis más la necesidad de terapia vasopresora para mantener la presión arterial media por encima de 65 mm Hg y lactato > 2 mmol / L a pesar de una adecuada reanimación con líquidos. El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica se eliminó de la definición debido a las altas tasas de falsos positivos y la escasa capacidad de discriminación (Ho et al., 2020).

Con estas nuevas definiciones, Se eliminaron los términos síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y sepsis grave. En Sepsis-3, la sepsis se convirtió en una enfermedad más grave con una mortalidad más alta que la definida previamente. Los estudios que comparan las definiciones de Sepsis-3 han confirmado que la reclasificación de pacientes se asocia con una mayor mortalidad que la definición anterior (Eriksson et al., 2019).

Choque Séptico

De acuerdo con Sepsis-3, el choque séptico se define como una sepsis (SOFA ≥ 2 puntos) más lactato sérico ≥ 2 mmol / L e hipotensión persistente a pesar de reanimación con volumen adecuado, lo que requiere vasopresores para mantener una presión arterial media ≥ 65 mm Hg (Singer, Deutschman, Seymour, Shankar-Hari, Annane, Bauer, Bellomo, Bernard, Chiche, Coopersmith, Hotchkiss, Levy, Marshall, Martin, Opal, Rubenfeld, Poll, et al., 2016).

A nivel mundial, el choque séptico es una de las causas más comunes de ingreso a las Unidades de Cuidados Intensivos tanto en la población adulta como en la pediátrica y se asocia con una tasa de mortalidad significativamente alta. El choque séptico es reconocido mundialmente por como una prioridad de salud. En pacientes con choque séptico, la perfusión sanguínea de los órganos nobles se ve comprometida, lo que lleva a encefalopatías, síndrome de dificultad respiratoria aguda, insuficiencia hepática aguda, cardiopatía isquémica, coagulopatía inducida por sepsis, disfunción multiorgánica y, en última instancia, la muerte si no se trata de manera oportuna y adecuada (Tianyi et al., 2019).

En los sobrevivientes a menudo tienen una calidad de vida reducida debido a secuelas cognitivas, psicológicas y físicas a largo plazo e igualmente tienen un mayor

riesgo de mortalidad a un año después del alta hospitalaria por choque séptico. Los antibióticos juegan un papel clave en el manejo farmacológico del choque séptico; sin embargo, el momento del inicio de la terapia con antibióticos sigue siendo un debate importante en la práctica clínica. Además, el manejo actualmente desafía a la identificación del control hemodinámico correcto, la optimización de la reanimación con líquidos, la elección de los vasopresores adecuados, la clasificación de pacientes que necesitan medicamentos inotrópicos, betabloqueantes y esteroides (Kang et al., 2019; Ko et al., 2020).

El choque séptico es una condición grave que ocurre en el 15% de todos los pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos. Varios factores, como la lesión endotelial, la interacción directa con las bacterias y la activación de las plaquetas por parte del sistema inmunológico, pueden activar el sistema de coagulación que conduce a un estado protrombótico. En aproximadamente un tercio de los pacientes con sepsis grave, la coagulopatía progresa por coagulación intravascular diseminada. La sepsis tiene una mortalidad hospitalaria de alrededor del 10%, pero a medida que avanza la coagulopatía, también lo hace la mortalidad y, en algunos estudios, la mortalidad se informa hasta del 70% para los pacientes con coagulación intravascular diseminada (Laursen et al., 2020).

La teoría actual enfatiza que la coagulopatía relacionada con la sepsis y la CID son impulsadas por una liberación de factor tisular debido a una lesión endotelial sistémica. La posterior generación de trombina induce un aumento de la deposición de fibrina, así como la activación plaquetaria en la microvasculatura, lo que conduce a la formación de microtrombos y, en última instancia, a una disfunción multiorgánica. El recuento de plaquetas juega un papel clave en el diagnóstico de

CID y la disminución del recuento de plaquetas es un predictor de mortalidad. El análisis de la función plaquetaria podría respaldar aún más el manejo de la CID, especialmente cuando se dispone de análisis de agregación plaquetaria en sangre completa con tiempos de renovación cortos (Levi & Poll, 2011).

2.1.2. Epidemiología

De forma global, se ha reportado una disminución de los casos de sepsis, en los últimos 30 años, esta reducción es de aproximadamente el 20%. En la actualidad, la mayoría de los casos de sepsis ocurren como consecuencia de una infección subyacente y, en un menor porcentaje, ocurre como complicación de enfermedades no transmisibles. La incidencia global de sepsis actualmente es de unos 677,5 casos por cada cien mil habitantes (Kempker & Martin, 2020).

Entre todos los grupos de edad, ambos sexos y todos los lugares, la causa subyacente más común de sepsis son las enfermedades diarreicas agudas; a las que se les adjudica más de 9,21 millones de casos de sepsis en el mundo. Fuera de las enfermedades infecciosas, las condiciones que más se asocian con la sepsis, como complicación, son los accidentes de tránsito y las complicaciones relacionadas con el parto y el puerperio. En cuanto a la edad, se describe un pico en la incidencia de sepsis en menores de cinco años y, otro pico en los adultos mayores; sin embargo, esto puede variar según la región geográfica, siendo mayor en África subsahariana, Oceanía, y el sudeste asiático. La mortalidad por sepsis se estima en el 19,7%; siendo las infecciones respiratorias la causa más importante de mortalidad asociada a la sepsis en el mundo (Rudd et al., 2020).

En el Ecuador, Tarquino et al, (2018) analizaron una serie 3164 pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Carlos Andrade Marín, la incidencia de sepsis fue de 15,1% y de choque séptico fue de 64%. La población analizada provenía en su mayoría del departamento de emergencias, con promedio de edad de 65 años y de sexo masculino. La causa más frecuente de la sepsis, en estos pacientes fueron las infecciones respiratorias, especialmente las neumonías adquiridas en la comunidad.

2.1.3. Etiopatogenia

La sepsis es el resultado de un continuo estado evolutivo fisiopatológico que comienza con un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y termina en un síndrome de disfunción multiorgánica antes de la muerte. Los primeros signos de inflamación son anunciados por fiebre o hipotermia, taquicardia, taquipnea, leucocitosis, con o sin formas inmaduras (Singer, Deutschman, Seymour, Shankar-Hari, Annane, Bauer, Bellomo, Bernard, Chiche, Coopersmith, Hotchkiss, Levy, Marshall, Martin, Opal, Rubenfeld, Poll, et al., 2016).

A medida que la sepsis progresa de una infección localizada a una inflamación sistémica leve y luego a un choque séptico, el sistema cardiovascular sufre perturbaciones importantes que son bien conocidas por los médicos de cuidados intensivos. Una vez que se restablece el volumen intravascular, la mayoría de los pacientes con sepsis tienen un gasto cardíaco normal o elevado con baja resistencia vascular sistémica (Lin et al., 2020).

La preservación o mejora del gasto cardíaco se produce a pesar de la disfunción biventricular aguda que puede durar más de una semana. El aumento de

lactato en estos pacientes predice la mortalidad. Tradicionalmente se ha pensado que esto refleja la hipoxia tisular como resultado de la hipoperfusión, una teoría que estimuló gran parte del enfoque terapéutico durante las últimas tres décadas en el aumento del suministro de oxígeno sistémico en el contexto de un gasto cardíaco normal alto. Cabe señalar que también se han avanzado teorías alternativas de la hiperlactatemia inducida por sepsis, como la glucólisis aeróbica impulsada por un tono adrenérgico mejorado (Habimana et al., 2020).

Se puede pensar en el endotelio como un órgano que cubre un área de casi 1000 m² y tiene funciones importantes en la regulación del tono vasomotor, el movimiento de células y nutrientes dentro y fuera de los tejidos, el sistema de coagulación y el equilibrio de antiinflamatorios y la señalización inflamatoria. En la sepsis, ocurren alteraciones profundas del endotelio, que incluyen un aumento de la adhesión de los leucocitos, un cambio a un estado procoagulante, vasodilatación y pérdida de la función de barrera, que conducen a un edema tisular generalizado (Dolmatova et al., 2020).

Las alteraciones microcirculatorias incluyen una respuesta alterada a la estimulación local, así como la obstrucción de la luz de los microvasos por microtrombos y tapones de glóbulos blancos y rojos. La expresión generalizada de factores tisulares, el depósito de fibrina y los mecanismos anticoagulantes alterados (incluida la proteína C activada) pueden producir coagulación intravascular diseminada (CID), un síndrome asociado con una mayor disfunción orgánica, sangrado (debido al consumo de plaquetas y factores de coagulación) y mortalidad (Iba et al., 2020).

Los cambios endoteliales en la sepsis están asociados con una función de barrera alterada en otros órganos. Los capilares pulmonares más permeables dan como resultado la acumulación de líquido de edema rico en proteínas en los espacios intersticiales del pulmón y, en presencia de disfunción de la barrera alveolo epitelial inducida por la sepsis, el líquido del edema intersticial fluye hacia los alvéolos. Estos cambios dan como resultado un desajuste de la ventilación de perfusión, hipoxemia arterial y reducción de la distensibilidad pulmonar, lo que se traduce en un síndrome de distrés respiratorio agudo (Y. M. Wang et al., 2020).

La ruptura combinada de las barreras endotelial y epitelial se extiende más allá del pulmón y es un mecanismo clave en la disfunción letal generalizada de órganos. El epitelio intestinal se vuelve más permeable en el contexto de este incremento de citoquinas circulantes. Este aumento de la permeabilidad pone en marcha un círculo vicioso de translocación bacteriana, lesión intestinal por el contenido luminal, incluidas las enzimas pancreáticas activadas (autodigestión) y empeoramiento de la inflamación sistémica que puede perpetuar la disfunción de múltiples órganos (Sun et al., 2020).

La injuria renal aguda es común en la sepsis grave y aumenta sustancialmente el riesgo de muerte. Aunque en el pasado la insuficiencia renal aguda séptica se ha atribuido a la reducción de la perfusión renal y a la necrosis tubular generalizada, hay poca evidencia que respalde la idea de que cualquiera de estos mecanismos sea común o lo suficientemente grave en la sepsis como para explicar el profundo grado de insuficiencia renal. Más bien, parece implicar mecanismos más complejos y sutiles de citocinas y disfunción microvascular y tubular inmunomediada. El sistema

nervioso no es simplemente un espectador lesionado en la sepsis grave, sino un participante activo en su desarrollo temprano, desempeñando principalmente un papel antiinflamatorio (Peerapornratana et al., 2020).

Los quimiorreceptores del cuerpo carotideo, los aferentes vagales y las áreas del cerebro con una barrera sanguínea constitutivamente permeable responden a las citocinas locales y sistémicas, enviando señales a los núcleos del tronco del encéfalo, que a su vez envían eferentes colinérgicos vagales que inhiben la producción de citocinas inflamatorias por las células inmunes innatas en el bazo, el intestino y en otros lugares. De hecho, se ha demostrado que la estimulación del nervio vago atenúa la señalización de citocinas y la lesión endotelial en modelos animales de sepsis (D. W. Wang et al., 2016).

La encefalopatía es un hallazgo clínico temprano y común en la sepsis, que puede variar desde un estado de conciencia levemente alterado hasta un coma profundo. La infección puede causar encefalopatía como resultado directo de una infección del sistema nervioso central, pero con mayor frecuencia desencadena una serie de eventos estériles que perturban la función neurológica. La disfunción endotelial sistémica compromete la barrera hematoencefálica, lo que permite que las citoquinas y células inflamatorias ingresen al cerebro, lo que provoca edema perivascular, estrés oxidativo, leucoencefalopatía y alteraciones generalizadas de los neurotransmisores (Chung et al., 2020).

La disfunción hepática y renal coincidente exagera la entrada de toxinas en el SNC. Además, la coagulopatía y la alteración de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral pueden producir en conjunto áreas de isquemia y hemorragia. Finalmente, este estado proinflamatorio temprano da paso a un estado más

prolongado de disfunción del sistema inmune. La pérdida de la función inmune, parece ser principalmente el resultado de la apoptosis, y obstaculiza gravemente la capacidad de estos pacientes para presentar una respuesta inmune adecuada a infecciones superpuestas, que empeoran su pronóstico (Gómez & Kellum, 2019; Woznica et al., 2018).

La actividad de las citoquinas pro inflamatorias, también tiene un rol importante en la etiopatogenia de la sepsis y el choque séptico. La respuesta de las citoquinas inflamatorias es un sistema altamente conservado evolutivamente, que logra un control rápido de infecciones menores y localizadas (Zuccari et al., 2020). Sin embargo, cuando la respuesta supera un cierto umbral, se produce una lesión sistémica: las especies reactivas de oxígeno (ROS), como el radical hidroxilo y el óxido nítrico, pueden dañar las proteínas celulares, los lípidos, y el ADN y afectar la función mitocondrial (Su et al., 2019).

La activación del complemento (especialmente C5a) aumenta aún más la generación de especies reactivas de oxígeno, la liberación de enzimas de granulocitos, la permeabilidad endotelial y la expresión del factor tisular y puede causar la muerte de las células medulares suprarrenales.

La inmunotrombosis generalizada puede resultar en CID, con la función microvascular alterada resultante y lesión de órganos, junto con una mayor activación de las vías inflamatorias (Su et al., 2019).

2.1.4. Manifestaciones clínicas

Síntomas y signos tempranos

La sepsis se define como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica más una fuente infecciosa. Por lo tanto, al comienzo de la presentación de la sepsis, los pacientes presentan los siguientes cambios en los signos vitales:

- Fiebre o hipotermia.
- Taquicardia con una frecuencia cardíaca superior a 90 latidos por minuto en pacientes adultos o menos de dos desviaciones estándar para la edad en pacientes pediátricos.
- Taquipnea con frecuencia respiratoria superior a 20 respiraciones por minuto en pacientes adultos o más de dos desviaciones estándar para la edad en pacientes pediátricos.

Cuando se encuentra en un estado avanzado, aparecen diferentes grados de disfunción orgánica, que se manifiestan por alteraciones del nivel de conciencia, oliguria o anuria, hipoxemia, cianosis o íleo. Los pacientes que progresan a un choque séptico experimentarán signos y síntomas de sepsis grave con hipotensión. Es de destacar que en una etapa temprana "compensada" del choque, la presión arterial puede mantenerse y otros signos de shock distributivo pueden estar presentes, por ejemplo, extremidades calientes, llenado capilar rápido, y pulsos saltones, también conocido como choque caliente o hiperdinámico (Pascual Epigmenio et al., 2018).

Esta etapa de choque, si se maneja de manera agresiva con reanimación moderada de líquidos y soporte vasoactivo, puede revertirse. Con la progresión del choque séptico a la etapa no compensada, sobreviene hipotensión y los pacientes

pueden presentar extremidades frías, llenado capilar retrasado y pulsos filiformes, también conocido como choque frío. Después de eso, con la hipoperfusión tisular continua, el shock puede ser irreversible, progresar rápidamente hacia el síndrome de disfunción multiorgánica y la muerte (Heffner & Mahapatra, 2017).

El paciente séptico puede manifestar signos de infección sistémica. Los síntomas y signos de la sepsis son inespecíficos, pero pueden incluir los siguientes: temperatura > 38,3 o <36 ° C, frecuencia cardíaca > 90 latidos / min, frecuencia respiratoria > 20 respiraciones / min e hipotensión arterial (presión arterial sistólica <90 mmHg o presión arterial media <70 mmHg) (Gauer et al., 2020).

Los síntomas y signos pueden ser diversos y específicos de una fuente infecciosa. Por ejemplo, la tos o la disnea pueden sugerir neumonía y el dolor y el exudado purulento en una herida quirúrgica pueden sugerir un absceso subyacente. Puede haber piel caliente y enrojecida en las primeras fases de la sepsis. A medida que la sepsis progresa hasta convertirse en shock, la piel puede enfriarse debido a la redirección del flujo sanguíneo a los órganos centrales. La disminución del llenado capilar, la cianosis o el moteado pueden indicar shock. Los signos adicionales de hipoperfusión incluyen estado mental alterado, obnubilación o inquietud y oliguria o anuria (Antal et al., 2020).

El íleo o la ausencia de ruidos intestinales son a menudo un signo de hipoperfusión en etapa terminal. Estos hallazgos pueden verse modificados por enfermedades o medicamentos preexistentes. Por ejemplo, los pacientes mayores, los pacientes diabéticos y los pacientes que toman betabloqueantes pueden no presentar una taquicardia adecuada a medida que desciende la presión arterial. Por el contrario, los pacientes más jóvenes desarrollan con frecuencia una taquicardia grave y

prolongada y no se vuelven hipotensos hasta que se produce una descompensación aguda. Los pacientes con hipertensión crónica pueden desarrollar hipoperfusión crítica a una presión arterial más alta que los pacientes sanos (hipotensión relativa). Es importante destacar que la presentación es inespecífica, de modo que muchas otras afecciones, como la pancreatitis y el síndrome de dificultad respiratoria aguda, pueden presentarse de manera similar (Font et al., 2020).

2.1.5. Tratamiento

De acuerdo con las recomendaciones de la campaña sobreviviendo a la sepsis, en 2016, la reanimación inicial debe comenzar de inmediato, ya que la sepsis y el choque séptico son emergencias médicas. Algunos de los aspectos más destacados de las recomendaciones de tratamiento incluyen la reanimación con líquidos de al menos 30 ml / kg de líquido cristalino intravenoso que se administrará en las primeras tres horas, luego se guía la administración adicional de líquidos mediante la reevaluación del estado hemodinámico (McVeigh, 2020). Sin embargo, hay investigadores que han cuestionado la validez de esta recomendación, argumentando que hay poca evidencia de respaldo y, que se han documentado importantes eventos adversos relacionados con toxicidad cardiovascular, como resultado de la resucitación enérgica con cristaloideos en las primeras horas de tratamiento (Marik et al., 2020).

Se recomienda una evaluación hemodinámica adicional, como la evaluación de la función cardíaca, para determinar el tipo de choque, y se deben usar variables dinámicas sobre estáticas para predecir la respuesta a los líquidos. El objetivo inicial de la presión arterial media (PAM) de 65 mm Hg para los pacientes con choque séptico que requieren vasopresores debe continuar la reanimación hasta que se

normalice el lactato. Se deben obtener cultivos microbiológicos de rutina que incluyan al menos dos conjuntos de hemocultivos antes de comenzar la terapia antimicrobiana intravenosa de amplio espectro sin causar un retraso sustancial en la terapia (Moss & Prescott, 2019).

La actualización de las recomendaciones de tratamiento de 2018 de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis, describe las medidas que deben tomarse en la primera hora de tratamiento. Este paquete de medidas consta de cinco elementos, que incluyen medir el nivel de lactato sérico, obtener hemocultivos antes de la administración de antibióticos, administrar antibióticos de amplio espectro, administrar 30 ml / kg de cristaloides para la hipotensión o lactato ≥ 4 mmol / L; y utilizar vasopresores si el paciente está hipotenso durante o después de la reanimación con líquidos para mantener la PAM ≥ 65 mm Hg (Lee & Levy, 2019).

Estas acciones pretenden subrayar la urgencia de tratar a los pacientes con sepsis y choque séptico, combinando las acciones a las tres y seis horas en una sola hora, para acortar el tiempo para comenzar la reanimación y el manejo y mejorar los resultados.

La reanimación temprana con líquidos es una de las recomendaciones clave para el manejo de la sepsis y el choque séptico, y ha habido muchas controversias con respecto a los tipos de líquido. Los cristaloides se han recomendado como la primera línea de líquidos para la reanimación, y son los más disponibles. Más recientemente, se ha prestado mucha atención a los fluidos equilibrados. El cristaloides isotónico más utilizado, la solución salina normal al 0,9%, tiene una alta concentración de cloruro (154 mmol por litro) en comparación con el plasma

humano (94 a 111 mmol por litro) y se cree que empeora la función renal debido al exceso de cloruro (Rajdev et al., 2020).

Los vasopresores son uno de los medicamentos esenciales que se utilizan en el choque; sin embargo, la elección del vasopresor y el momento óptimo de inicio del vasopresor siguen siendo controvertidos. La noradrenalina es el medicamento vasoactivo de primera línea más utilizado en el estado de shock, ya que ha demostrado tener una menor mortalidad y un menor riesgo de arritmias en comparación con la dopamina. La vasopresina y la epinefrina son agentes razonables de segunda línea para reducir la cantidad de norepinefrina, y el uso de fenilefrina no tiene datos suficientes para respaldar su uso en el choque séptico actualmente (Meresse et al., 2020).

Se desconoce el momento óptimo para el inicio del tratamiento con vasopresores; aunque se acepta que el inicio temprano podría conducir a un logro más rápido del objetivo en cuanto a cifras de tensión arterial media y, por lo tanto, facilitar la perfusión tisular. También puede prevenir los efectos nocivos de la sobrecarga de líquidos. Sin embargo, es necesario establecer un delicado equilibrio, ya que también puede ser perjudicial iniciar la terapia con vasopresores cuando no se ha logrado adecuadamente la reanimación con líquidos intravasculares; sin embargo, las recomendaciones actuales señalan que debe iniciarse en la primera hora de tratamiento (Russell et al., 2020).

También se ha analizado ampliamente el uso de inmunoterapia en el tratamiento de la sepsis y el choque séptico. Varios agentes que incluyen anticitoquinas (anti TNF- α), factores anti-virulencia (anticuerpo monoclonal contra

lipopolisacáridos y endotoxinas gram negativas), agentes anticoagulantes (por ejemplo, proteína C activada, antitrombina III, heparina) y estimuladores inmunitarios (G-CSF) se han estudiado sin arrojar resultados significativos (Oh et al., 2019).

2.2. Predictores de mortalidad en la sepsis y choque séptico

2.2.1. Escala SOFA

Existe un espectro de sepsis y el riesgo de mortalidad aumenta con la gravedad, con aproximadamente 1 de cada 2 muertes intrahospitalarias por todas las causas asociadas con la sepsis. Aunque es más probable que los pacientes en riesgo de sepsis sean reconocidos e ingresados en el hospital desde el servicio de emergencias, existe un riesgo de mortalidad desproporcionado para los pacientes hospitalizados (Umscheid et al., 2015).

Las definiciones históricas de consenso de sepsis incluyen el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) como factor causal de infección grave. Los resultados clínicos derivados de los diagnósticos de rutina y los signos vitales ilustran las complejidades para diagnosticar la sepsis porque casi la mitad de los pacientes hospitalizados experimentan SIRS en algún momento durante su hospitalización (Kaukonen et al., 2015).

En contraste, aproximadamente 1 de cada 8 pacientes diagnosticados con sepsis grave en la unidad de cuidados intensivos (UCI) pueden no tener SIRS. Para aliviar esta tensión inherente, implementar una vigilancia confiable de la sepsis con capacidades integradas de apoyo a la decisión clínica puede ayudar a mejorar la

precisión y la puntualidad en la detección de pacientes en riesgo de sepsis (Vafaei et al., 2019).

El puntaje SOFA¹ se desarrolló luego de una reunión de consenso en 1994, cuyo objetivo declarado era crear un puntaje para describir cuantitativa y objetivamente el grado de disfunción o falla orgánica a lo largo del tiempo en grupos de pacientes o incluso pacientes individuales (De Groot et al., 2017).

SOFA se basó en seis puntuaciones diferentes, una para cada uno de los sistemas respiratorio, cardiovascular, hepático, de coagulación, renal y neurológico, cada una puntuada de 0 a 4 con una puntuación creciente que refleja un empeoramiento de la disfunción orgánica. El equipo de desarrollo mostró retrospectivamente que la puntuación detectaba diferencias en la gravedad de la enfermedad y propuso su uso como una alternativa a otras evaluaciones de disfunción orgánica múltiple que se habían desarrollado a principios de la década de 1990 (Lambden et al., 2019).

El uso de la puntuación SOFA en los ensayos clínicos ya se realiza con frecuencia y constituye un componente de rutina de la recopilación de datos para los ensayos clínicos en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Sin embargo, la complejidad del método, la falta de datos requeridos para muchos pacientes y la preocupación de que pueda resultar en una identificación tardía en relación con otros métodos plantean la posibilidad de que su uso según el método Sepsis-3 pueda resultar poco práctico en la práctica clínica (Amland & Sutariya, 2018).

La directriz de consenso de 2016 sobre la sepsis (Sepsis-3) incluye una nueva definición de alerta de vigilancia de la sepsis denominada Evaluación secuencial

¹ *Sequential Organ Failure Assessment*

rápida de insuficiencia orgánica relacionada con la sepsis (qSOFA)(Seymour et al., 2016). El propósito de qSOFA es identificar a los pacientes que no se encuentran en emergencia actualmente bajo sospecha de infección y que podrían estar empeorando en una complicación de sepsis y notificar a los proveedores de este evento clínico. El algoritmo qSOFA se diferencia de las pautas de consenso anteriores, de modo que incorpora latencia y limita el caso de uso al reducir las indicaciones clínicas a taquipnea, hipotensión y alteración del estado mental en las 24 horas posteriores al inicio de la infección (Singer, Deutschman, Seymour, Shankar-Hari, Annane, Bauer, Bellomo, Bernard, Chiche, Coopersmith, Hotchkiss, Levy, Marshall, Martin, Opal, Rubenfeld, Poll, et al., 2016).

La escala SOFA incluye la valoración de seis sistemas de órganos y, otorga una puntuación desde cero hasta cuatro, de acuerdo al deterioro de la función en cada órgano evaluado. La valoración incluye la respiración, coagulación, función hepática, cardiovascular, neurológica y renal (Monares et al., 2016).

Cuadro 1. Escala SOFA

	0	1	2	3	4
<u>Respiración</u> PaO₂ /FiO₂ (torr)	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 con soporte ventilatorio	≤ 100 con soporte ventilatorio
<u>Coagulación:</u> Plaquetas (x10³ /mm³)	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
<u>Hígado:</u> Bilirrubinas (mg/dL)	< 1.2	< 1.2-1.9	2-5.9	6-11.9	< 12
<u>Cardiovascular:</u> Hipotensión	No hipotensión	PAM < 70 mmHg	Dopamina ≤ 5 o dobutamina	Dopamina > 5 o EP ≤ 0.1 o NE ≤ 0.1	Dopamina > 5 o EP > 0.1 o NE > 0.1
<u>Sistema nervioso:</u> Escala de coma de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6
<u>Renal:</u> 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

Fuente: Monares, et al., (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. Med Crit: 30 (5): 319-323. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2016/ti165h.pdf>

2.2.2. Fracción de plaquetas inmaduras

Las plaquetas recién liberadas de la médula ósea son más grandes y más reactivas que las maduras y contienen mayores cantidades de ARN. Debido a su similitud con los reticulocitos, se les llama plaquetas reticuladas o inmaduras. Durante mucho tiempo se creyó que este ARN era un vestigio de ARN megacariocítico, pero estudios más recientes indican que las plaquetas pueden usar este ARN para la síntesis de proteínas (Benlachgar et al., 2020).

El número de plaquetas inmaduras en la médula ósea, en promedio es 2 a 3 veces mayor que en la sangre periférica, se correlaciona con el número de

megacariocitos. Mientras que en condiciones normales, las plaquetas "maduras" persisten en la circulación durante unos 7-10 días, las inmaduras parecen permanecer en el torrente sanguíneo durante 24-36 horas, durante las cuales se produce una degradación progresiva del ARN y una disminución del volumen. Además, como el número de plaquetas inmaduras está relacionado con la trombopoyesis, que aumenta con el aumento de la producción y disminuye cuando la producción disminuye, pueden actuar como marcadores en tiempo real de megacariopoyesis (Buttarelli et al., 2020).

La fracción de plaquetas inmaduras (FPI) representa el porcentaje de plaquetas en circulación que retienen ARN. Es un parámetro innovador que mide las plaquetas reticuladas y se considera un biomarcador automático rápido para diferenciar los casos de trombocitopenia. Se calcula mediante citometría de flujo o analizadores de hematología. Se observan valores altos de fracción de plaquetas inmaduras en condiciones caracterizadas por una rápida destrucción de plaquetas y, valores bajos se observan en trastornos con baja actividad de la médula ósea (Buoro et al., 2018).

Los intervalos de referencia de la fracción de plaquetas inmaduras no están claros. En un estudio en una gran población danesa, el intervalo de referencia para la FPI fue del 1,3% al 9% y en otro estudio en la población estadounidense se informó que los intervalos de referencia para la FPI fueron del 0,5% al 3,2% en los hombres y del 0,4% al 3,0% en las mujeres (Hubert, Rodrigues, Andreguetto, Santos, De Fátima Pereira Gilberti, et al., 2015).

La fracción de plaquetas inmaduras se ha evaluado en numerosas enfermedades. Se ha informado que la fracción de plaquetas inmaduras tiene una

eficacia comparable a la proteína C reactiva (PCR) para discriminar a los pacientes que tenían sepsis, y para predecir el riesgo de desarrollar sepsis en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos. La fracción de plaquetas inmaduras podría utilizarse como herramienta de detección de infecciones bacterianas en pacientes hospitalizados con neutrofilia con una correlación significativa con la positividad del hemocultivo. Además, se ha revisado el papel de la fracción de plaquetas inmaduras como biomarcador en pacientes con enfermedades autoinmunes (Schmoeller et al., 2017).

2.2.3. Fracción de plaquetas inmaduras en la sepsis

La inflamación induce anomalías en la coagulación y las alteraciones de la microcirculación por microtrombos resultantes de la activación plaquetaria pueden causar daño en los órganos terminales en la fisiopatología de la sepsis. Por lo tanto, es posible que el parámetro que refleja la producción y activación de plaquetas, específicamente la fracción de plaquetas inmaduras que indica el porcentaje de plaquetas reticuladas, se asocie con el desarrollo de sepsis y refleje la gravedad de la sepsis (Jeon et al., 2020).

El mecanismo detrás de la asociación de la fracción de plaquetas inmaduras con la sepsis y la gravedad de la sepsis aún no se ha determinado. Una fracción de plaquetas inmaduras más alta podría ser parte de la respuesta inflamatoria en curso a la sepsis, en la que se ha demostrado que las plaquetas desempeñan un papel importante. En consecuencia, se ha demostrado que las plaquetas expresan muchos tipos de receptores TLR (*Toll-like receptors*), que son reguladores clave de la respuesta inmune innata a los patógenos (Hally et al., 2019).

La activación de estos receptores conduce a la liberación de IL-1b y la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET) que atrapan patógenos invasores en los sitios de infección. Por lo tanto, valores más altos de fracción de plaquetas inmaduras en pacientes con sepsis en comparación con individuos sanos, así como su asociación con la gravedad de la sepsis, podrían reflejar la formación y el reclutamiento de plaquetas recién formadas, como parte de un mecanismo mediado por TLR desencadenado por infecciones (Denning et al., 2019).

Alternativamente, niveles más altos de fracción de plaquetas inmaduras en la sepsis, y especialmente en pacientes con sepsis grave, podrían ser un reflejo de la coagulación intravascular diseminada en curso, que da como resultado la producción compensadora de plaquetas. De hecho, la fracción de plaquetas inmaduras se ha correlacionado previamente con las puntuaciones de CID en una cohorte de pacientes críticamente enfermos (Muronoi et al., 2016).

Para Thorup et al., (2020) en un metaanálisis sobre el rol de la determinación de la fracción de plaquetas inmaduras en la predicción de mortalidad de los pacientes con sepsis y choque séptico, establecieron que la evidencia actual indica que el incremento en la fracción de plaquetas inmaduras en estos pacientes, se asocia con peor pronóstico y mayor mortalidad, que los pacientes que se mantienen con valores normales de plaquetas inmaduras.

Por otra parte, Hubert et al., (2015) determinaron que, en pacientes con sepsis, la fracción de plaquetas inmaduras es superior a la de otros pacientes en UCI, lo que, unido a su accesibilidad y bajo costo, lo hacen un buen marcador de sepsis y, un buen predictor de mortalidad.

También Muroi et al., (2016) en una serie de casos de 140 pacientes con sepsis, estableció que la fracción de plaquetas inmaduras al ingreso, era un buen predictor de mortalidad y, de la posterior trombocitopenia, como resultado del elevado consumo de plaquetas como parte de la sepsis; por tanto, estos investigadores concluyeron que, la fracción de plaquetas inmaduras elevada el ingreso, en los casos de sepsis, es un predictor adecuado de mal pronóstico, en relación a la aparición de coagulopatía séptica y muerte.

CAPÍTULO III

3. METODOLOGÍA

3.1. Justificación

La sepsis y el choque séptico, tienen una influencia muy marcada en el pronóstico de los pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), se asocian con una mortalidad cercana al 18% y con un incremento en los días de hospitalización (Fleischmann et al., 2016; Stoller et al., 2016). Debido a su elevada frecuencia y a su asociación con la mortalidad en UCI, resulta muy importante contar con predictores eficaces de mortalidad.

En la actualidad, existen varias formas de predecir mortalidad en pacientes con sepsis. A pesar de que existen varias escalas, como la escala SOFA, APACHE II, qSOFA y varios biomarcadores, como la procalcitonina, o la proteína C reactiva; algunos resultan engorrosos para su uso, porque evalúan varios parámetros, especialmente en la valoración inicial de los pacientes; en otros casos, puede que no existe la disponibilidad, por tratarse de exámenes de laboratorio costosos (Dellinger et al., 2013).

Sin embargo, hay investigaciones que han utilizado la fracción de plaquetas inmaduras (De Blasi et al., 2013; Hoffmann, 2014; Hubert, Rodrigues, Andreguetto, Santos, de Fátima Pereira Gilberti, et al., 2015; Larsen et al., 2014) como un predictor de mortalidad en estos pacientes, con buenos resultados. Esto, sumado a que se trata de un examen de rutina, que realiza el analizador automático como parte de la biometría hemática, incrementa el interés en validarlo.

Estos fueron los antecedentes que involucro a realizar una revisión meticulosa de la literatura actualizada sobre el valor de la fracción de plaquetas inmaduras en la predicción de mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico. Se evaluó su rendimiento en la población del Hospital General de Calderón, y en un segundo período realizar un estudio multicentrico, validando la FPI por cartometría de flujo en los hospitales que logremos incorporar ya que al momento sus resultados tendrian un valor interno.

La necesidad de realizar esta investigación, se justifica porque es necesario contribuir al proceso de atención médica a los pacientes con sepsis, con un predictor de mortalidad eficaz, accesible y de bajo costo.

El impacto de esta investigación, radica en que, aportará un nuevo predictor de mortalidad en los pacientes con sepsis, lo cual facilitaría el trabajo en la Unidad de Cuidados Intensivos, sin ocasionar costos adicionales, ya que la determinación de la fracción de plaquetas inmaduras, forma parte de la biometría hemática, una vez validada por citometría de flujo que se realiza de forma rutinaria a estos pacientes.

3.2. Problema de investigación

El problema de esta investigación radica en que, al ser la sepsis una condición médica con una elevada mortalidad, resulta imprescindible contar con una herramienta adicional que permita predecir, sin grandes costos económicos a la institución y que sea el inicio de un estudio multicentrico para garantizar su beneficio externo.

La fracción de plaquetas inmaduras, al formar parte de la biometría hemática, cumple con el criterio de fácil acceso y bajo costo; sin embargo, no hay evidencia

suficiente sobre el rendimiento de este parámetro, en la predicción de mortalidad de los pacientes con sepsis, lo que amerita el desarrollo de más investigaciones en este sentido.

La investigación de fracción de plaquetas inmaduras al correlacionar con el SOFA consideramos que podría ser un predictor no inferior a la escala SOFA y el beneficio adicional es que no necesitamos los estudios de laboratorio adicionales.

3.2.1. Pregunta de investigación

¿Cuál es la utilidad de la fracción de plaquetas inmaduras sumado a la escala SOFA podría mejorar la predicción de severidad y mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico en el servicio de terapia intensiva del Hospital Docente de Calderón?

3.3. Hipótesis

H₁: La fracción de plaquetas inmaduras tiene un rendimiento similar al de la escala SOFA para la predicción de mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico.

H₀: La fracción de plaquetas inmaduras no tiene un rendimiento en la predicción de mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico.

3.4. Objetivos

3.4.1. General

Determinar la utilidad de la fracción de plaquetas inmaduras comparado con la escala de SOFA para predecir mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico en el servicio de terapia intensiva del Hospital General Docente de Calderón.

3.4.2. Específicos

- Calcular la sensibilidad, especificidad y puntos de corte de la fracción de plaquetas inmaduras haciendo uso del índice de Youden.
- Demostrar el valor predictivo positivo y negativo e índices de verisimilitud de la fracción de plaquetas inmaduras como predictor de mortalidad.
- Identificar factores predictivos demográficos asociados a mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico.

3.5. Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional, de validación de pruebas diagnósticas.

3.6. Población y muestra

3.6.1. Población

Población: se incluyeron 96 pacientes masculinos y femeninos hospitalizados en la UCI del Hospital General Docente de Calderón con diagnóstico de sepsis y choque séptico mayores de 18 años en el periodo de diciembre 2019 a julio del 2020.

3.6.2. Muestra

Muestra: para el cálculo de la muestra se utilizó una estrategia de muestreo aleatorio simple, utilizando la fórmula para población finita, para estudios trasnversales. Para esto, se consideró la prevalencia de mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico de 18%, como se expone en el artículo de Stoller *et al.*, (2016). El cálculo realizado se muestra a continuación:

Cuadro 2. Cálculo de la muestra. Estudios de corte transversal

StatCalc - Sample Size and Power

Population survey or descriptive study
For simple random sampling, leave design effect and clusters equal to 1.

Population size:

Expected frequency:

Acceptable Margin of Error:

Design effect:

Clusters:

Confidence Level	Cluster Size	Total Sample
80%	59	59
90%	77	77
95%	90	90
97%	97	97
99%	108	108
99.9%	121	121
99.99%	128	128

Elaborado por: Paredes y Mora (2020). Análisis epidemiológico de Datos EPIDAT 2013.

La muestra estuvo conformada por al menos 90 pacientes.

3.6.3. Tipo de muestreo

Muestreo probabilístico aleatorio simple.

3.7. Operacionalización de las variables

Variable	Definición operacional	Tipo de variables	Indicador	Escala
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento en años.	Cuantitativa Discreta	Media Mediana Rango Desviación estándar	Años
Sexo biológico	Condición genética que distingue masculinos y femeninos.	Cualitativa nominal dicotómica	Frecuencias Porcentajes	Masculino femenino
Sepsis	Disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección.	Cualitativa nominal dicotómica	Frecuencias Porcentajes	Sí No
Choque séptico	Inestabilidad hemodinámica que se acompaña de hipoperfusión tisular, como consecuencia de la sepsis. Se caracteriza por hipotensión, necesidad de utilizar drogas vasoactivas para mantener la tensión arterial media >65 mmHg y lactato sérico >2 mmol/L.	Cualitativa nominal dicotómica	Frecuencias Porcentajes	Sí No
Fracción de plaquetas inmaduras al ingreso	Indica el porcentaje de plaquetas inmaduras o reticuladas. Las mediciones se realizaron al ingreso	Cuantitativa Discreta	Media Mediana Rango Desviación estándar Sensibilidad Especificidad Valor predictivo positivo Valor predictivo negativo Razón de	Plaquetas inmaduras

			verosimilitud (LR)	
Fracción de plaquetas inmaduras a las 72 horas	Indica el porcentaje de plaquetas inmaduras o reticuladas. Las mediciones se realizaron a las 72 horas.	Cuantitativa Discreta	Media Mediana Rango Desviación estándar Sensibilidad Especificidad Valor predictivo positivo Valor predictivo negativo Razón de verosimilitud (LR)	Plaquetas inmaduras
SOFA al ingreso	Escala predictiva. Evalúa seis órganos, cada uno recibe un valor de 0 a 4 puntos, según el grado de disfunción. Se calculará al ingreso	Cuantitativa Discreta	Media Mediana Rango Desviación estándar Sensibilidad Especificidad Valor predictivo positivo Valor predictivo negativo Razón de verosimilitud (LR)	Puntos
SOFA a las 72 horas.	Escala predictiva. Evalúa seis órganos, cada uno recibe un valor de 0 a 4 puntos, según el grado de disfunción. Se calculará a las 72 horas.	Cuantitativa Discreta	Media Mediana Rango Desviación estándar Sensibilidad Especificidad Valor predictivo positivo Valor predictivo negativo Razón de verosimilitud (LR)	Puntos

Mortalidad al alta	Fallecimiento del paciente durante su hospitalización en UCI	Cualitativa nominal dicotómica	Frecuencia Porcentaje	Sí No
Estadía hospitalaria	Tiempo que permanece el paciente hospitalizado	Cuantitativa continua	Media Desviación estándar	Días

Elaborado por: Paredes y Mora (2020).

3.8. Criterios de selección

3.8.1. Criterios de inclusión

- Pacientes adultos (≥ 18 años).
- Hospitalizado en UCI con diagnóstico de sepsis (CIE 10: A419) y choque séptico (CIE 10: R572).
- Ambos sexos.
- Cualquier origen de la sepsis.
- Paciente al que se le haya realizado la determinación de fracción de plaquetas inmaduras al ingreso en UCI y a las 72 horas.
- Pacientes evaluados con la escala de SOFA al Ingreso y 72 horas de estadía en UCI.

3.8.2. Criterios de exclusión

- Pacientes con antecedentes de enfermedades neoplásicas malignas, inmunodepresión, VIH/SIDA.
- Paciente consumidor de corticoides.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes con choque hemorrágico más Sepsis.
- Pacientes con cirrosis hepática.

- Pacientes con hipertensión portal.
- Pacientes con hiperesplenismo.

3.9. Procedimientos de recolección de información

Se realizó la preparación de los investigadores para estandarizar la recolección. La información fue recolectada por los investigadores a partir de los expedientes clínicos de los pacientes, para esto se utilizará un instrumento que puede verse en el anexo 2. Los datos se tomaron de forma diaria, a medida que se fueron hospitalizando los pacientes, una vez analizado que cumpla con los criterios de inclusión y exclusión. La información se fue organizando en una hoja de Excel, para su posterior análisis estadístico.

3.10. Plan de análisis de datos

Análisis univariado: Se determinaron medidas de tendencia central y de dispersión a las variables cuantitativas. Con las variables cualitativas, se determinaron frecuencias y porcentajes.

Análisis bivariado: se estableció la asociación entre variables, con el test de chi cuadrado (X^2), y la determinación del riesgo relativo (RR) considerando una significación estadística cuando el valor de $p < 0,05$.

Validación de pruebas diagnósticas: se realizó mediante la determinación de Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo, Valor Predictivo Negativo, Razón de verosimilitud (LR) y Curvas ROC. Para la valoración del corte de el valor de la fracción inmadura de plaquetas como predictor de mortalidad se identificó los puntos donde la sensibilidad y especificidad por el índice de Youden donde se tendría una mayor predicción y el estado del paciente al alta (vivo o fallecido).

3.11. Aspectos bioéticos

Esta investigación se desarrolló en concordancia con los principios de la bioética de la declaración de Helsinki y CIOMS; estos principios fueron respetados a cabalidad, se garantizó la anonimización de los datos con la finalidad de que no se logre identificar al paciente, con codificación numérica y el ingreso de los datos se realizó en el computador personal de los investigadores y no se distribuyó por ninguna vía de internet, dispositivos de almacenamiento externo y con supervisión de la jefatura del hospital donde se realizó la investigación. Tanto la fracción de plaquetas inmaduras como la escala SOFA, fueron valorados a todos los pacientes que ingresan en UCI con sepsis y choque séptico, por tanto, no fue necesario agregar nuevos exámenes ni determinaciones a los pacientes; sino que se utilizaron datos que constan en la historia clínica, se tomaron datos al ingreso en UCI, a las 72 horas y al momento del alta, para determinar su estado (vivo o fallecido).

La información obtenida no fue publicada fuera del contexto académico, respetando en todo momento el anonimato de los pacientes.

Se solicitó a los pacientes que conserven la conciencia, o a sus familiares directos (Padres, conyugue, hijos); la autorización por escrito para hacer uso de los datos de laboratorio para la investigación. Después de haberles explicado en qué consiste la misma y que no representa ninguna modificación para su tratamiento o pronóstico, se les solicitará la firma del consentimiento informado (ver anexo 3).

Para el desarrollo de este trabajo, no se realizó intervención alguna con los pacientes, por lo tanto, no puso en peligro el bienestar de los pacientes, ni implicó variaciones en sus tratamientos o pronósticos al momento del ingreso en UCI.

CAPÍTULO IV

4. RESULTADOS

4.1. Análisis Univariado

En esta investigación se incluyeron 96 pacientes, que fueron hospitalizados en el servicio de terapia intensiva del Hospital General Docente de Calderón, durante diciembre del 2019 a Julio 2020. La edad promedio de los pacientes fue de \bar{x} : 55,7 \pm 17,7 años. Edad mínima fue de 18 años, la edad máxima de 93 años. Al analizar la distribución de la edad, con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, se obtuvo un valor de $p=200$, lo que indica que, la edad, tuvo una distribución normal en esta serie de casos. El 51,0 % de los pacientes tenía una edad superior al promedio (≥ 56 años) ($n=49$).

El 51% ($n=49$) pertenecía al sexo masculino. La sepsis se diagnosticó en el 54,2% de los pacientes ($n=52$) y, el choque séptico en el 45,8% ($n=44$). Al momento del egreso de UCI, el 21,9% de los pacientes había fallecido ($n=21$).

La fracción de plaquetas inmaduras al ingreso fue en promedio \bar{x} : 6,13 % \pm 4,3 % y, a las 72 horas de evolución, el promedio ascendió a \bar{x} : 7,25 % \pm 4,8 %; lo que indica que hubo un incremento en este parámetro, a las 72 horas de evolución. A las 72 horas, solamente el 8,3% de los pacientes tenía una fracción de plaquetas inmaduras inferior al 3% (considerado normal).

La escala SOFA, al ingreso mostró una puntuación promedio de \bar{x} : 9,16 \pm 3,06 puntos y a las 72 horas, se observó un descenso de este valor \bar{x} : 7,43 \pm 5, 49 puntos, lo que indica que a las 72 horas, hubo un descenso en el promedio de la

puntuación de la escala SOFA. Al momento del ingreso, el 20,8% de los pacientes tenía hasta 6 puntos en la escala SOFA, lo que indica un riesgo de mortalidad menor al 10% y, a las 72 horas de evolución, la cifra de pacientes con hasta seis puntos en la escala SOFA ascendió al 59,4%, lo que indica que el riesgo de mortalidad, según la escala SOFA, descendió a las 72 horas de ingreso en UCI. Ver tabla 2. El foco más frecuente de la infección fue intraabdominal (n=38; 39,5%), seguido del sistema genitourinario (n=29; 30,2%) y el respiratorio (n=20; 20,8%). Hasta el 80,2% de los pacientes estuvo ingresado hasta siete días en UCI (n=77). Ver tabla 1, gráficos 1 y 2.

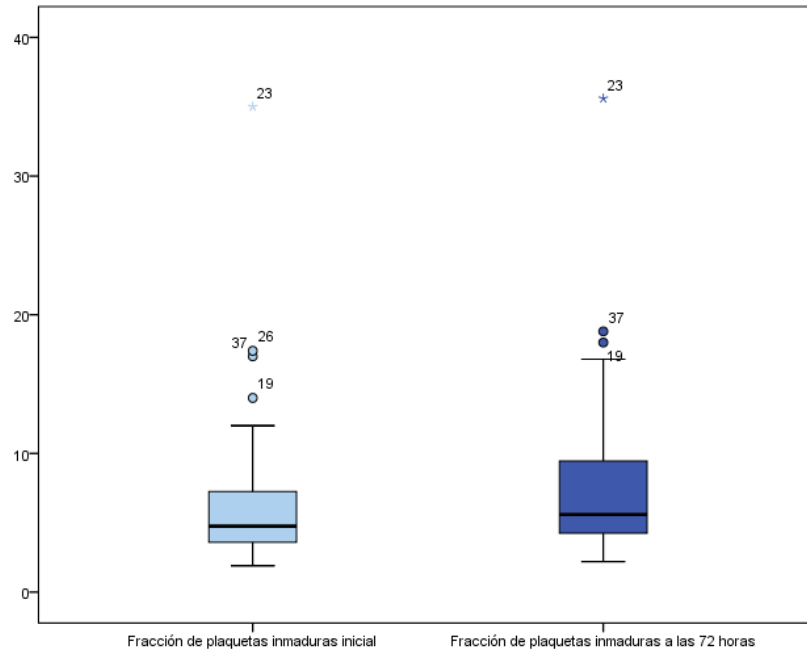
Tabla 1. Distribución por sexo, diagnóstico, mortalidad, origen de la infección incremento de la fracción de plaquetas inmaduras y la escala SOFA, al ingreso y a las 72 horas, días de hospitalización.

VARIABLES	N	%	X	DE
Sexo				
Masculino	49	51		
Femenino	47	49		
Edad			55.6 años	+/- 17,72
Diagnóstico				
Sepsis	52	54,2		
Choque séptico	44	45,8		
Mortalidad	21	21,9		
Origen de la infección				
Intraabdominal	38	39,5		
Sistema genitourinario	29	30,2		
Sistema respiratorio	20	20,8		
Partes blandas	5	5,2		
Sistema nervioso central	4	4,1		
FPI al ingreso			6,13	4,25
FPI a las 72 horas			7,25	4,80
SOFA al ingreso			9,16	3,06
SOFA a las 72 horas			7,43	5,49
Días de hospitalización				
<6 días	60	62,5		
≥ 6 días	36	37,5		

* Fracción de plaquetas inmaduras

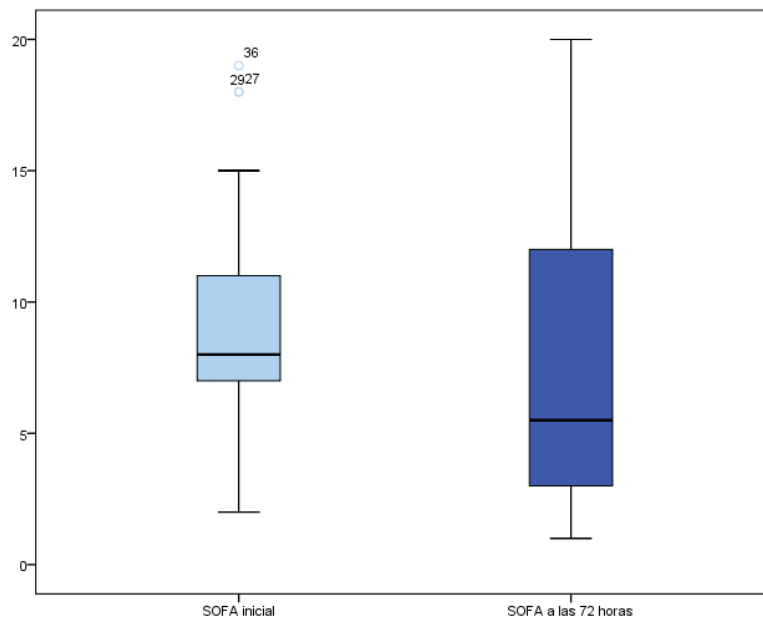
Fuente: Instrumento de recolección de datos.
Elaborado por: Paredes y Mora (2020).

Gráfico 1. Distribución por Fracción de plaquetas inmaduras al ingreso y a las 72 horas de evolución.



Fuente: Instrumento de recolección de datos.
Elaborado por: Paredes y Mora (2020).

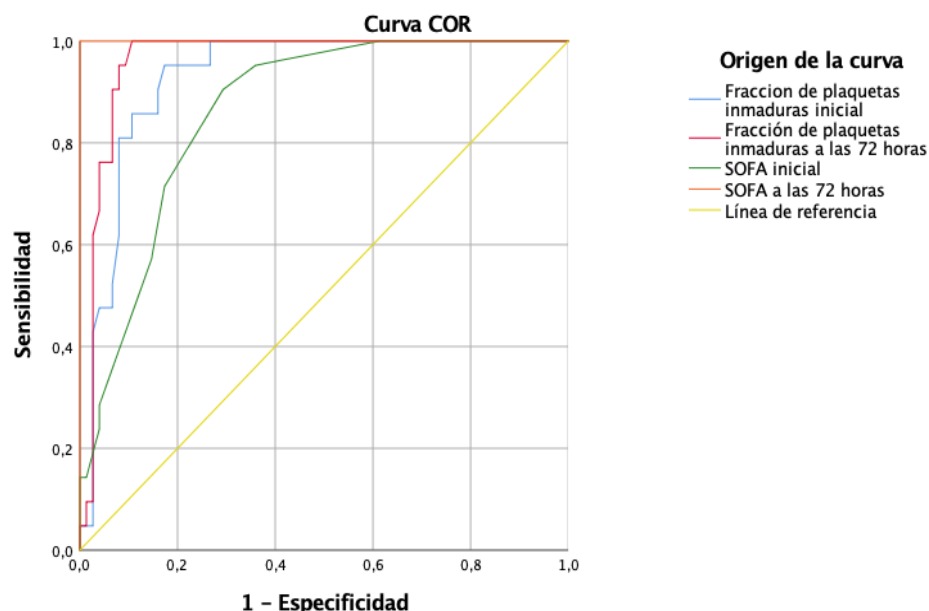
Gráfico 2. Distribución por escala SOFA al ingreso y a las 72 horas de evolución.



Fuente: Instrumento de recolección de datos.
Elaborado por: Paredes y Mora (2020).

En el gráfico 3 se muestran las curvas ROC para ambos parámetros analizados, al ingreso y a las 72 horas. Puede verse que de las mediciones realizadas al ingreso, la fracción de plaquetas inmaduras alcanzó un área bajo la curva (AUC= 0,93) mayor que la escala SOFA (AUC: 0,863). Adicionalmente, las mediciones realizadas a las 72 horas, tienen un área bajo la curva mayor que las mediciones realizadas al ingreso. La medición con mejor área bajo la curva es la escala de SOFA a las 72 horas (AUC = 1,000), seguida por la fracción de plaquetas inmaduras a las 72 horas (AUC = 0,962). Ver gráfico 1 y tabla 2.

Gráfico 3. Curva ROC para la fracción de plaquetas inmaduras y escala SOFA al ingreso y a las 72 horas.



Fuente: Instrumento de recolección de datos.
Elaborado por: Paredes y Mora (2020).

Tabla 2. Áreas bajo la curva

Área bajo la curva				
VARIABLES DE RESULTADO DE PRUEBA	Área bajo la curva	p	IC	
Fracción de plaquetas inmaduras inicial	0,93	0	0,879	0,98
Fracción de plaquetas inmaduras a las 72 horas	0,962	0	0,924	0,999
SOFA inicial	0,863	0	0,788	0,937
SOFA a las 72 horas	1	0	1	1

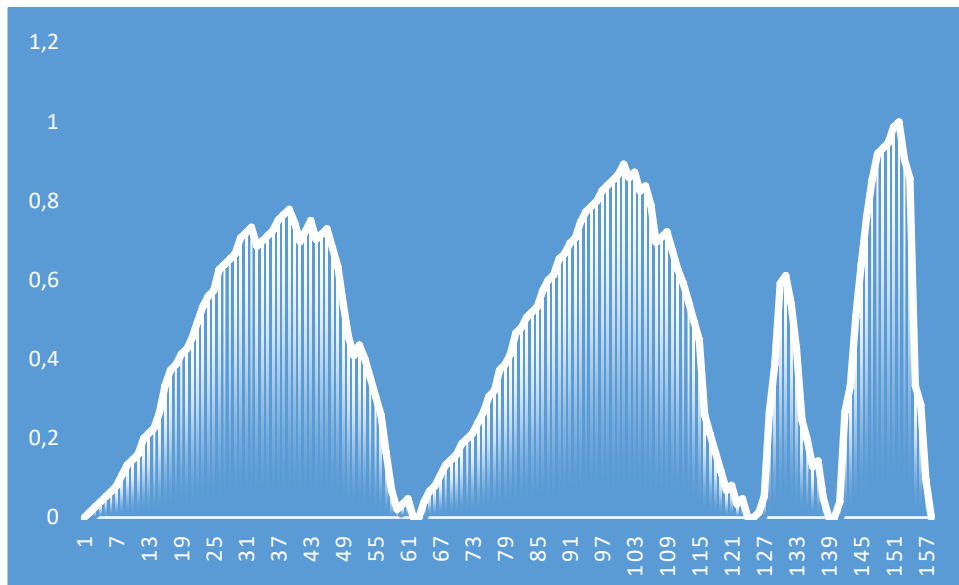
Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Elaborado por: Paredes y Mora (2020).

Índice de Youden

En el gráfico 4 y tabla 3 se muestra en índice de Youden para la fracción de plaquetas inmaduras y la escala SOFA, al ingreso y a las 72 horas de evolución. Para ambas mediciones, el valor más elevado se obtuvo a las 72 horas: FPI= 0,86 y escala SOFA: 0,97.

Gráfico 4. Índice De Youden



Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Elaborado por: Paredes y Mora (2020).

Tabla 3. Índice De Youden

	Valor	Sensibilidad	Especificidad	Índice De Youden
FPI INGRESO	6.7500	0.905	0.160	0.744761905
FPI 72H	8.8000	0.952	0.093	0.859047619
SOFA INGRESO	9.50	0.905	0.293	0.611428571
SOFA 72 H	12.50	1.000	0.013	0.986666667

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Elaborado por: Paredes y Mora (2020).

4.2. Análisis Bivariado

En la tabla 4 se observa que, el 19,1 % de los hombres que se incluyeron en esta investigación fallecieron (n=9), al igual que el 24,5% de las mujeres, para las cuales, la probabilidad de fallecer fue de [OR: 0,73; IC 95%: 0,27-1,93].

Al analizar la mortalidad por edad, se observó que el 30,6% de los mayores de 55 años falleció (n=15); [OR: 3,01; IC 95%: 1,05-8,61] ($p < 0,05$), al igual que el 12,2 % de los pacientes de hasta 55 años (n=6). Se estableció una asociación estadísticamente significativa entre la edad y la mortalidad ($p < 0,05$), la mayor probabilidad de morir se estableció para los pacientes mayores de 55 años (OR: 3,01); ($p < 0,05$).

Los pacientes que al momento del ingreso tuvieron FPI $< 6,75\%$, falleció el 3,1 % (n=2) [OR: 0,02; IC 95%: 0,04-0,11] y a las 72 horas de evolución, los que tuvieron FPI $< 8,8\%$, falleció el 1,4 % (n= 1); [OR: 0,05; IC 95%: 0,0006-0,044]; ($p < 0,05$).

En cuanto a los valores de la escala SOFA, al momento del ingreso, falleció el 3,6% de los que tenían menos de 9,5 puntos (n=2) [OR: 0,04; IC 95%: 0,009-0,203]; mientras que, a las 72 horas, todos los pacientes que fallecieron tuvieron una escala SOFA mayor a 12,5 puntos ($p < 0,05$). Ver tabla 4.

Tabla 4. Asociación entre sexo, edad, fracción de plaquetas inmaduras, SOFA y evolución de los pacientes

	Evolución (n; %)*		OR	IC 95%		P (p<0,05)
	Fallecido	Vivo		Inferior	Superior	
Sexo						0,527
Femenino	12(24,5)	37(75,5)	0,73	0,27	1,93	
Masculino	9 (19,1)	38 (80,9)				
Edad						0,034
≥ 56 años	15 (30,6)	34 (68,1)	3,01	1,05	8,61	
≤ 55 años	6(12,8)	41(87,2)				
FPI% ingreso						
≤ 6,75	2 (3,1)	63(96,9)	0,02	0,004	0,11	<0,001
>6,75	19 (61,3)	12 (38,7)				
FPI% 72horas						
≤ 8,8	1 (1,4)	68 (98,6)	0,005	0,0006	0,044	<0,001
> 8,8	20 (74,1)	7 (25,9)				
SOFA ingreso						
≤ 9,5	2 (3,6)	53 (96,4)	0.04	0.009	0.203	<0,001
>9,5	19 (46,3)	22 (53,7)				
SOFA 72 h						
≤ 12,5	0 (0.0)	74 (100)	<0,001
>12,5	21(95,5)	1 (4,5)				

* Porcentajes para la fila.

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Elaborado por: Paredes y Mora (2020).

En la tabla 5 se observa que, de los pacientes que ingresaron con el diagnóstico de choque séptico, el 45,5% falleció (n=20), al igual que el 1,9% de los pacientes con sepsis [OR: 0,02; IC 95%: 0,03-0,18], (p<0,05).

El origen de la infección obtuvo un valor de p cercano a la significación estadística para la mortalidad (p= 0,073). Los pacientes con infecciones

intraabdominales tuvieron un 31,6% de mortalidad (n=12); [RR: 1,33; IC 95%: 1,12-1,58].

Se estableció significación estadística entre el tiempo de hospitalización y la mortalidad (p<0,05); se observó mayor porcentaje de fallecimientos en los pacientes que estuvieron más de seis días hospitalizados (n=18; 52,8%); [OR: 0,031; IC 95%: 0,007-0,146]. Ver tabla 5.

Tabla 5. Asociación entre diagnóstico, origen de la infección y días de hospitalización en UCI y evolución de los pacientes

	Evolución (n; %)*		OR	IC 95%		P (p<0,05)
	Fallecido	Vivo		Inferior	Superior	
Diagnóstico						<0,001
Sepsis	1 (1,9)	51 (98,1)	0,02	0,03	0,18	
Choque séptico	20 (45,5)	24 (54,5)				
Origen de la infección						0,073
Intra abdominal	12 (31,6)	26 (68,4)	1,33	1,12	1,58	
Sistema genitourinario	3 (10,3)	26 (89,7)	0,17	0,14	0,21	
Sistema respiratorio	4 (20,0)	16 (80,0)	0,24	0,2	0,27	
Partes blandas	1 (20,0)	4 (80,0)	0,05	0,04	0,06	
Sistema nervioso central	1 (25,0)	3 (75,0)	0,05	0,04	0,07	
Días de hospitalización						<0,001
<6 días	2 (3,3)	58 (96,7)	0,031	0,007	0,146	
≥ 6 días	19 (52,8)	17 (47,2)				

* Porcentajes para la fila.

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Elaborado por: Paredes y Mora (2020).

4.2.1. Fracción de plaquetas inmaduras

En la tabla 6 se muestra la validación de la fracción de plaquetas inmaduras (FPI) al ingreso y a las 72 horas de evolución, tanto para los pacientes con sepsis como para los que tenían choque séptico.

Se obtuvo una sensibilidad [S= 90,5 %; IC 95%: 63,93 %- 98,05 %] y una especificidad [E=84,0 %; IC 95%: 73,32 %-91,11%], lo que indica que, es un buen predictor de mortalidad. La razón de verosimilitud positiva fue [RVP = 5,56; IC 95% 3,23-9,57] al ingreso y [RVP = 10,20; IC 95%: 5,01-20,79] a las 72 horas, por lo que puede decirse que, la FPI es un buen predictor de mortalidad, tanto al ingreso como a las 72 horas de evolución, en pacientes con sepsis y choque séptico.

Tabla 6. Validación de la Fracción de plaquetas inmaduras al ingreso y las 72 horas, en la población general

FPI % inicial		IC 95%	
		Inferior	Superior
Sensibilidad	90,5%	63,93%	98,05%
Especificidad	84,0%	73,32%	91,11%
Valor predictivo positivo	61,3%	37,43%	74,97%
Valor predictivo negativo	96,6%	88,36%	99,47%
Razón de verosimilitud positiva	5,65	3,23	9,57
Razón de verosimilitud negativa	0,111	0,04	0,49
FPI % 72 horas			
Sensibilidad	95,24%	74,13%	99,75%
Especificidad	90,67%	81,15%	95,85%
Valor predictivo positivo	74,07%	53,41%	88,13%
Valor predictivo negativo	98,55%	91,11%	99,92%
Razón de verosimilitud positiva	10,20	5,01	20,79
Razón de verosimilitud negativa	0,05	0,01	0,36

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Elaborado por: Paredes y Mora (2020).

4.2.2. Escala SOFA

En la tabla 7 se muestra el análisis del rendimiento de la escala SOFA, al ingreso y a las 72 horas, en la población general. Al momento del ingreso, la sensibilidad [S= 90,5%; IC 95%: 68,1-98,33], Especificidad [E= 70,7%; IC 95: 58,86]; Razón de verosimilitud positiva [RVP= 3,0; IC 95%: 2,11-4,50].

A las 72 horas de evolución, [S= 100; IC 95%: 80,76–99,56]; [E= 99,87%; IC 95%: 91,79-99,93]; [RVP= 100%; IC 95%: 10,7-525,5], por lo que puede afirmarse que, la escala SOFA, es un buen predictor de mortalidad en los pacientes con sepsis y choque séptico y, alcanza su máximo rendimiento a las 72 horas de evolución. Ver tabla 7.

Tabla 7. Validación de la escala SOFA al ingreso y a las 72 horas, en la población general.

SOFA inicial		IC 95%	
		Inferior	Superior
Sensibilidad	90,5%	68,17%	98,33%
Especificidad	70,7%	58,86%	80,33%
Valor predictivo positivo	46,34%	30,97%	62,39%
Valor predictivo negativo	96,36%	86,39%	99,37%
Razón de verosimilitud positiva	3	2,11	4,50
Razón de verosimilitud negativa	0,14	0,04	0,51
OR diagnóstico	22,89	4,91	106,7
SOFA 72 horas			
Sensibilidad	100%	80,76%	99,56%
Especificidad	99,87%	91,79%	99,93%
Valor predictivo positivo	95,4%	75,12%	99,76%
Valor predictivo negativo	100,00%	93,85%	99,88%
Razón de verosimilitud positiva	100,00	10,70	525,51
Razón de verosimilitud negativa
OR diagnóstico

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Elaborado por: Paredes y Mora (2020).

CAPÍTULO V

5. DISCUSIÓN

Se realizó una investigación en la que se incluyeron 96 pacientes, que fueron hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General Docente de Calderón. La población analizada se caracterizó por ser adultos de mediana edad (46,9%), de sexo masculino (51,0%). Se observó además un predominio discreto de los casos de sepsis en 54,2%, en relación a los de choque séptico 45,8%. La infección que dio origen a estos cuadros, se originó en el sistema digestivo en el 39,5% de los casos y en segundo más frecuente fue el sistema genitourinario (30,2%).

Las características de los casos analizados, con sepsis o choque séptico, no difieren de forma llamativa con los resultados de otros autores, en los que se describe que la sepsis y el choque séptico, predominan en la población joven y en el sexo masculino. Para Luethi et al.,(2020) en el análisis de una serie de 641 pacientes con sepsis y choque séptico, describió un predominio del sexo masculino, con un promedio de edad de 50 años, entre los pacientes analizados y además observaron que, no hubo diferencias importantes en el pronóstico o la mortalidad de los pacientes, los días de hospitalización, la calidad de vida después del egreso, entre hombres y mujeres, al igual que en este trabajo.

Por otra parte, en una investigación realizada en China, (Tian et al., 2019) con 21191 pacientes de la UCI, se observó un predominio de adultos mayores de sexo masculino entre los casos de sepsis y choque séptico; mientras que, el origen de la infección, fue predominantemente respiratorio y digestivo, lo que también concuerda parcialmente con los resultados de esta investigación. También Todorovic et al.,

(2019) establecieron un predominio de los adultos mayores, entre los pacientes con sepsis y choque séptico, en una serie de casos de 521 pacientes hospitalizados en la UCI; sin embargo, plantea un ligero predominio del sexo masculino entre estos pacientes, lo que también coincide con los hallazgos de esta investigación.

El hecho de que en esta investigación hayan predominado los pacientes adultos medios, pudiera deberse al azar, o a que se trata de una población de estudio pequeña (96 pacientes), ya que se realizó la investigación en un solo hospital y en un tiempo limitado.

Al analizar el valor de la fracción de plaquetas inmaduras en la predicción de mortalidad, tanto para los pacientes con sepsis o choque séptico, se observó que la sensibilidad era máxima 100%, pero, la especificidad era menor. Otro hallazgo importante en este análisis, fue que, en los pacientes con choque séptico, la elevación de la fracción de plaquetas inmaduras, tanto al inicio como a las 72 horas de evolución, se asoció con mayor mortalidad; lo que se explica porque, en el grupo de pacientes con sepsis, falleció solamente un caso (1,9%), mientras en el grupo de pacientes con choque séptico, hasta el 45,5% de los casos falleció.

El valor predictivo de mortalidad, para la fracción de plaquetas inmaduras a las 72 horas, fue superior al de la medición inicial, según el área bajo la curva (AUC), en las curvas ROC, estos resultados nos permitiría inferir que un paciente con una elevación de la fracción de plaquetas inmaduras, a las 72 horas de ingreso en UCI, tiene alta probabilidad de morir. Estos resultados coinciden con los de Thorup et al., (2020) quienes en una revisión sistemática sobre el tema, en la que reportan un incremento significativo de los marcadores de plaquetas inmaduras en los pacientes que no sobrevivieron a un choque séptico; en comparación con los sobrevivientes, así

como en pacientes con sepsis grave o choque séptico en comparación con pacientes sin sepsis grave y choque séptico, sugiriendo que un mayor número de plaquetas inmaduras circulantes se asocia con una mayor gravedad de la enfermedad y mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico.

La importancia de la determinación de la fracción de plaquetas inmaduras en los pacientes con sepsis y choque séptico, también fue avalada por Fogagnolo et al., (2020) en una serie de 30 casos, en los que se determinaron los indicadores plaquetarios como el conteo de plaquetas, volumen plaquetario medio, fracción de plaquetas inmaduras estableció una asociación importante entre los valores anormales de estos parámetros y el mal pronóstico en estos pacientes.

También Muronoi et al., (2016) reportaron resultados similares, que sustentan el valor predictivo de mal pronóstico y mortalidad, de la fracción de plaquetas inmaduras en los pacientes con sepsis y choque séptico. Estos investigadores analizaron 149 pacientes en UCI con sepsis y choque, comprobando que el incremento en las plaquetas inmaduras, a las 48-72 horas de ingreso, predijo la mortalidad con un 80% de certeza, alcanzando una sensibilidad y especificidad elevadas, indicando un elevado consumo de plaquetas y un incremento en la probabilidad de complicaciones como la coagulación intravascular diseminada. Adicionalmente, estos investigadores dan gran importancia a la diferencia o delta, en la cifra de plaquetas inmaduras, como un buen predictor de mal pronóstico.

Por otra parte, ninguno de los pacientes con escala SOFA menos a 7 puntos falleció, en ninguno de los dos grupos de estudio, en las dos mediciones realizadas; pero se obtuvo una asociación estadísticamente significativa entre el puntaje en la

escala SOFA a las 72 horas y la mortalidad, especialmente en los pacientes con choque séptico ($p < 0,05$). Esto se evidenció en el hecho de que, entre los pacientes con choque séptico, falleció el 69% de los casos que mantenían un puntaje de SOFA mayor a 7 a las 72 horas de evolución.

Esto se complementa con los resultados de las pruebas de validación, a las 72 horas, la escala SOFA obtuvo una sensibilidad máxima ($S=100\%$) y una especificidad ($E=76\%$). Por lo tanto, puede decirse que, el puntaje en la escala de SOFA a las 72 horas, tiene un rendimiento adecuado para predecir mortalidad, tanto en los casos de sepsis como en los de choque séptico.

Estos resultados pueden sustentarse en los hallazgos de Song et al, (2020) quienes demostraron el valor de la escala SOFA en la predicción de mortalidad en una serie de 281 casos con sepsis y choque séptico, en el que obtuvieron un área bajo la curva ($AUC = 0,72$). Este valor es inferior a los obtenidos en este trabajo, en el que la escala SOFA al ingreso tuvo un $AUC = 0,863$ y a las 72 horas, fue de $AUC = 100\%$; sin embargo; para estos autores, el valor predictivo de la escala SOFA se incrementa cuando se combina con otros biomarcadores, como la interleucina 6 (IL-6); pentraxina 3, procalcitonina y lactato sérico.

En este sentido, se cuenta con abundante evidencia que plantea que un incremento en la escala SOFA mayor a 2 puntos, tiene una mayor certeza en la predicción de mortalidad intrahospitalaria, en los pacientes, al compararlo con los criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y con la escala qSOFA; con un área bajo la curva ($AUC = 0,736$) (Raith et al., 2017).

El rendimiento reportado por estos investigadores, para predecir mortalidad en los pacientes con sepsis y choque séptico, es inferior al obtenido en esta

investigación, lo que pudiera explicarse por las diferencias en el tamaño de la población estudiada y, porque en este trabajo se tuvieron en cuenta dos determinaciones, siendo la de las 72 horas la de mayor utilidad en la predicción de mortalidad.

El valor de la escala SOFA en la predicción de mortalidad en los pacientes con sepsis y choque séptico también ha sido avalado por Fadzlina et al., (2018), que obtuvo un AUC = 0,841, que es similar a la obtenida en este trabajo al momento del ingreso y, que se incrementó al incluir otros predictores, como la procalcitonina y la proteína C reactiva.

Al comparar la escala SOFA con la fracción de plaquetas inmaduras, en esta investigación, se observó que, al momento del ingreso, la fracción de plaquetas inmaduras fue ligeramente mejor en la predicción de mortalidad, mientras que, a las 72 horas de evolución, la mejor predicción se obtuvo de la escala SOFA (AUC = 100%). Esto también concuerda con los reportes de Imperiali et al., (2020) que al analizar la predicción de mortalidad en una serie de 321 pacientes, observó que, el delta o variación en la fracción de plaquetas inmaduras, era similar en la predicción de la respuesta inflamatoria y muerte, que la escala SOFA y la APACHE II, sugiriendo que deberían utilizarse de forma conjunta y complementaria.

5.1. Limitaciones del estudio

Como limitación a esta investigación se identificó el tamaño de la población, que es reducido, por tratarse de un solo centro hospitalario, por lo que los resultados obtenidos no pueden ser generalizados.

CAPÍTULO VI

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. Conclusiones

- El rendimiento de la fracción de plaquetas inmaduras para predecir mortalidad en los pacientes con choque séptico y sepsis en la UCI del Hospital Docente de Calderón fue bueno al momento del ingreso, y a las 72 horas de evolución; por lo tanto, se acepta la hipótesis alternativa de esta investigación donde la fracción de plaquetas es un buen predictor de mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico.
- Los pacientes con sepsis y choque séptico en esta serie de casos fueron predominantemente de sexo masculino, con un promedio de edad de 55,7 \pm 17,7 años, con infecciones de origen intraabdominal 39,5% y genitourinaria (30,2%). Se reportó una mortalidad del 21,9%, que fue mayor entre los pacientes con choque séptico (45,5%).
- La fracción de plaquetas inmaduras, al momento del ingreso y a las 72 horas, obtuvo una sensibilidad y especificidad elevadas, lo que indica que, su rendimiento es bueno para predecir mortalidad. Sin embargo, nos faltaría realizar un estudio multicéntrico y validar por citometría de flujo la determinación de plaquetas inmaduras, en cada uno de los centros a enrolar y estandarizar si la biometría con reporte completo podría utilizarse.
- La mejor predicción de mortalidad se obtuvo con la escala SOFA, a las 72 horas; mientras al momento del ingreso, la fracción de plaquetas inmaduras mostró una superioridad leve.

6.2. Recomendaciones

- Se recomienda ampliar la población de estudio, incluyendo pacientes de otros hospitales y regiones del país, para obtener resultados más representativos de la realidad en la población ecuatoriana, en cuanto a la utilidad de la fracción de plaquetas inmaduras en la predicción de mortalidad en los pacientes con sepsis y choque séptico.
- Se propone divulgar los resultados de esta investigación entre los profesionales de medicina intensiva del hospital, ya que aporta evidencia sobre las características de los pacientes con sepsis y choque séptico; y del comportamiento la fracción de plaquetas inmadura y la escala SOFA en la predicción de mortalidad, especialmente en los pacientes con choque séptico, en los que la mortalidad fue elevada.
- Se sugiere no utilizar de forma exclusiva la fracción de plaquetas inmaduras para la predicción de mortalidad en los pacientes con sepsis y choque séptico, sino que deberían utilizarse otras herramientas predictivas para sustentar la toma de decisiones en estos pacientes, hasta estandarizar por citometría de flujo.
- Se aconseja incluir la escala SOFA dentro de las herramientas para predecir mortalidad en los pacientes con sepsis y choque séptico en la UCI, ya que demostró ser mejor predictor que la fracción de plaquetas inmaduras, especialmente a las 72 horas de evolución.

BIBLIOGRAFÍA

- Amland, R. C., & Sutariya, B. B. (2018). Quick Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment (qSOFA) and St. John Sepsis Surveillance Agent to Detect Patients at Risk of Sepsis: An Observational Cohort Study. *American Journal of Medical Quality*, 33(1), 50–57. <https://doi.org/10.1177/1062860617692034>
- Antal, O., Ștefănescu, E., Mleșnițe, M., Bălan, A. M., Caziuc, A., & Hagău, N. (2020). Hemodynamic Predictors for Sepsis-Induced Acute Kidney Injury: A Preliminary Study. *Journal of Clinical Medicine*, 9(1), 151. <https://doi.org/10.3390/jcm9010151>
- Benlachgar, N., Doghmi, K., Masrar, A., Mahtat, E. M., Harmouche, H., & Tazi Mezalek, Z. (2020). Immature platelets: a review of the available evidence. In *Thrombosis Research* (Vol. 195, pp. 43–50). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.048>
- Buoro, S., Manenti, B., Seghezzi, M., Dominoni, P., Barbui, T., Ghirardi, A., Carobbio, A., Marchesi, G., Riva, I., Nasi, A., Ottomano, C., & Lippi, G. (2018). Innovative haematological parameters for early diagnosis of sepsis in adult patients admitted in intensive care unit. *Journal of Clinical Pathology*, 71(4), 330–335. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2017-204643>
- Buttarelo, M., Mezzapelle, G., Freguglia, F., & Plebani, M. (2020). Reticulated platelets and immature platelet fraction: Clinical applications and method limitations. *International Journal of Laboratory Hematology*, 42(4), 363–370. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13177>
- Chalupka, A. N., & Talmor, D. (2012). The Economics of Sepsis. *Critical Care*

Clinics, 28(1), 57–76. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2011.09.003>

Chung, Y., Wickel, J., Brunkhorst, F., & Geis, C. (2020). Sepsis-Associated Encephalopathy: From Delirium to Dementia? *J. Clin. Med.*, 9(3), 703–716. <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/jcm9030703>

De Blasi, R. A., Cardelli, P., Costante, A., Sandri, M., Mercieri, M., & Arcioni, R. (2013). Immature platelet fraction in predicting sepsis in critically ill patients. *Intensive Care Medicine*, 39(4), 636–643. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2725-7>

De Grooth, H. J., Geenen, I. L., Girbes, A. R., Vincent, J. L., Parienti, J. J., & Oudemans-van Straaten, H. M. (2017). SOFA and mortality endpoints in randomized controlled trials: A systematic review and meta-regression analysis. *Critical Care*, 21(1), 56–68. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1609-1>

Dellinger, R. P., Levy, M. M., Rhodes, A., Annane, D., Gerlach, H., Opal, S. M., Sevransky, J. E., Sprung, C. L., Douglas, I. S., Jaeschke, R., Osborn, T. M., Nunnally, M. E., Townsend, S. R., Reinhart, K., Kleinpell, R. M., Angus, D. C., Deutschman, C. S., Machado, F. R., Rubenfeld, G. D., ... Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. (2013). Surviving Sepsis Campaign. *Critical Care Medicine*, 41(2), 580–637. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31827e83af>

Denning, N. L., Aziz, M., Gurien, S. D., & Wang, P. (2019). Damps and nets in sepsis. *Frontiers in Immunology*, 10(10), 56–69. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02536>

Dolmatova, E. V., Wang, K., Mandavilli, R., & Griendling, K. K. (2020). The effects of sepsis on endothelium and clinical implications. *Cardiovascular Research*.

<https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa070>

Enz Hubert, R. M., Rodrigues, M. V., Andreguetto, B. D., Santos, T. M., de Fátima Pereira Gilberti, M., de Castro, V., Annichino-Bizzacchi, J. M., Dragosavac, D., Carvalho-Filho, M. A., & De Paula, E. V. (2015). Association of the immature platelet fraction with sepsis diagnosis and severity. *Scientific Reports*, 5, 8019.

<https://doi.org/10.1038/srep08019>

Eriksson, J., Eriksson, M., Brattström, O., Hellgren, E., Friman, O., Gidlöf, A., Larsson, E., & Oldner, A. (2019). Comparison of the sepsis-2 and sepsis-3 definitions in severely injured trauma patients. *Journal of Critical Care*, 54(3),

125–129. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2019.08.019>

Fiotti, N., Mearelli, F., Ruscio, M., Altamura, N., Vinci, P., Fernandes, G., De Nardo, M., Lombardi, J., Mamolo, L., Chendi, E., Breglia, A., Peretti, A., Peric, D., Orso, D., Pivetti, G., & Biolo, G. (2014). Procalcitonin in early rule-in/rule-out of sepsis in SIRS patients admitted to a medical ward. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 0(0),

1473–1478.

<https://doi.org/10.1515/cclm-2014-0196>

Fleischmann, C., Scherag, A., Adhikari, N. K. J., Hartog, C. S., Tsaganos, T., Schlattmann, P., Angus, D. C., Reinhart, K., & International Forum of Acute Care Trialists. (2016). Assessment of Global Incidence and Mortality of

Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 193(3), 259–272.

<https://doi.org/10.1164/rccm.201504-0781OC>

Fogagnolo, A., Taccone, F. S., Campo, G., Montanari, G., Capatti, B., Ferraro, G., Erriquez, A., Ragazzi, R., Creteur, J., Volta, C. A., & Spadaro, S. (2020).

- Impaired platelet reactivity in patients with septic shock: a proof-of-concept study. *Platelets*, 31(5), 652–660.
<https://doi.org/10.1080/09537104.2019.1663807>
- Font, M. D., Thyagarajan, B., & Khanna, A. K. (2020). Sepsis and Septic Shock – Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making. In *Medical Clinics of North America* (Vol. 104, Issue 4, pp. 573–585). W.B. Saunders.
<https://doi.org/10.1016/j.mcna.2020.02.011>
- Gaieski, D. F., Edwards, J. M., Kallan, M. J., & Carr, B. G. (2013). Benchmarking the Incidence and Mortality of Severe Sepsis in the United States*. *Critical Care Medicine*, 41(5), 1167–1174.
<https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31827c09f8>
- Gauer, R., Forbes, D., & Boyer, N. (2020). Sepsis: Diagnosis and Management. *American Family Physician*, 101(7), 409–418.
<https://doi.org/10.46347/jmsh.2017.v03i03.001>
- Gómez, H., & Kellum, J. A. (2019). Sepsis-Induced Acute Kidney Injury. In *Critical Care Nephrology: Third Edition* (pp. 524-533.e3). Elsevier Inc.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-44942-7.00090-X>
- Habimana, R., Choi, I., Cho, H. J., Kim, D., Lee, K., & Jeong, I. (2020). Sepsis-induced cardiac dysfunction: a review of pathophysiology. In *Acute and Critical Care* (Vol. 35, Issue 2, pp. 57–66). Korean Society of Critical Care Medicine.
<https://doi.org/10.4266/ACC.2020.00248>
- Hally, K. E., Bird, G. K., la Flamme, A. C., Harding, S. A., & Larsen, P. D. (2019). Platelets modulate multiple markers of neutrophil function in response to in vitro Toll-like receptor stimulation. *PLoS ONE*, 14(10), 15–26.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223444>

Heffner, A., & Mahapatra, S. (2017). Shock, Septic (Sepsis). In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430939/>

Henriksen, D. P., Pottegård, A., Laursen, C. B., Jensen, T. G., Hallas, J., Pedersen, C., & Lassen, A. T. (2017). Intermediate-term and long-term mortality among acute medical patients hospitalized with community-acquired sepsis. *European Journal of Emergency Medicine*, 24(6), 404–410. <https://doi.org/10.1097/MEJ.0000000000000379>

Ho, V. P., Kaafarani, H., Rattan, R., Namias, N., Evans, H., & Zakrison, T. L. (2020). Sepsis 2019: What Surgeons Need to Know. *Surgical Infections*, 21(3), 195–204. <https://doi.org/10.1089/sur.2019.126>

Hoffmann, J. J. M. L. (2014). Reticulated platelets: analytical aspects and clinical utility. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 52(8). <https://doi.org/10.1515/cclm-2014-0165>

Hubert, R. M. E., Rodrigues, M. V., Andreguetto, B. D., Santos, T. M., de Fátima Pereira Gilberti, M., de Castro, V., Annichino-Bizzacchi, J. M., Dragosavac, D., Carvalho-Filho, M. A., & De Paula, E. V. (2015). Association of the immature platelet fraction with sepsis diagnosis and severity. *Scientific Reports*, 5(1), 8019. <https://doi.org/10.1038/srep08019>

Hubert, R. M. E., Rodrigues, M. V., Andreguetto, B. D., Santos, T. M., De Fátima Pereira Gilberti, M., De Castro, V., Annichino-Bizzacchi, J. M., Dragosavac, D., Carvalho-Filho, M. A., & De Paula, E. V. (2015). Association of the immature platelet fraction with sepsis diagnosis and severity. *Scientific Reports*, 5, 8019. <https://doi.org/10.1038/srep08019>

- Iba, T., Levi, M., & Levy, J. H. (2020). Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 46(1), 89–95. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1694995>
- Imperiali, C. E., Lopez-Delgado, J. C., Dastis-Arias, M., & Sanchez-Navarro, L. (2020). Evaluation of the delta of immature platelet fraction as a predictive biomarker of inflammatory response after cardiac surgery. *Journal of Clinical Pathology*, 73(6), 335–340. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2019-206068>
- Jeon, M. J., Yu, E. S., Kang, K.-W., Lee, B.-H., Park, Y., Lee, S. R., Sung, H. J., Yoon, S. Y., Choi, C. W., Kim, B. S., & Kim, D. S. (2020). Immature platelet fraction based diagnostic predictive scoring model for immune thrombocytopenia. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 35(4), 970–978. <https://doi.org/10.3904/kjim.2019.093>
- Kang, J., Han, M., Hong, S. B., Lim, C. M., Koh, Y., & Huh, J. W. (2019). Effect of adjunctive corticosteroid on 28-day mortality in neutropenic patients with septic shock. *Annals of Hematology*, 98(10), 2311–2318. <https://doi.org/10.1007/s00277-019-03785-w>
- Kaukonen, K. M., Bailey, M., Pilcher, D., Cooper, D. J., & Bellomo, R. (2015). Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *New England Journal of Medicine*, 372(17), 1629–1638. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415236>
- Kempker, J. A., & Martin, G. S. (2020). A global accounting of sepsis. In *The Lancet* (Vol. 395, Issue 10219, pp. 168–170). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33065-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33065-X)
- Ko, B. S., Choi, S. H., Kang, G. H., Shin, T. G., Kim, K., Jo, Y. H., Ryoo, S. M.,

- Kim, Y. J., Park, Y. S., Kwon, W. Y., Han, K. S., Choi, H. S., Chung, S. P., Suh, G. J., Kang, H., Lim, T. H., & Kim, W. Y. (2020). Time to Antibiotics and the Outcome of Patients with Septic Shock: A Propensity Score Analysis. *American Journal of Medicine*, *133*(4), 485-491.e4. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.09.012>
- Lambden, S., Laterre, P. F., Levy, M. M., & Francois, B. (2019). The SOFA score - Development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. In *Critical Care* (Vol. 23, Issue 1, p. 374). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2663-7>
- Larsen, S. B., Grove, E. L., Hvas, A.-M., & Kristensen, S. D. (2014). Platelet Turnover in Stable Coronary Artery Disease – Influence of Thrombopoietin and Low-Grade Inflammation. *PLoS ONE*, *9*(1), e85566. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085566>
- Laursen, M. A., Larsen, J. B., Larsen, K. M., & Hvas, A. M. (2020). Platelet function in patients with septic shock. *Thrombosis Research*, *185*, 33–42. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.11.011>
- Lee, J., & Levy, M. (2019). Treatment of Patients with Severe Sepsis and Septic Shock: Current Evidence-Based Practices. *RIMJ*, *45*(6), 2–19. <http://rimed.org/rimedicaljournal/2019/12/2019-12-18-ccm-lee.pdf>
- Levi, M., & Poll, T. Van Der. (2011). Coagulation in Patients with Severe Sepsis. *International Journal of Cardiology*, *148*(3), 276–279. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1398376>
- Lin, Y., Xu, Y., & Zhang, Z. (2020). Sepsis-Induced Myocardial Dysfunction (SIMD): the Pathophysiological Mechanisms and Therapeutic Strategies

- Targeting Mitochondria. In *Inflammation* (Vol. 43, Issue 4, pp. 1184–1200). Springer. <https://doi.org/10.1007/s10753-020-01233-w>
- Luethi, N., Bailey, M., Higgins, A., Howe, B., Peake, S., Delaney, A., & Bellomo, R. (2020). Gender differences in mortality and quality of life after septic shock: A post-hoc analysis of the ARISE study. *Journal of Critical Care*, *55*, 177–183. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2019.11.002>
- Maenhout, T., Lies, B., Leus, B., & Dierick, J. (2011). Immature platelet fraction (IPF%) in a routine clinical laboratory: (pre)analytical and clinical evaluation. *Belgian Society of Clinical Biologists*, *1*(1), 26. https://www.researchgate.net/publication/265589051_Immature_platelet_fraction_IPF_in_a_routine_clinical_laboratory_prealanalytical_and_clinical_evaluation
- Magrini, L., Gagliano, G., Travaglino, F., Vetrone, F., Marino, R., Cardelli, P., Salerno, G., & Di Somma, S. (2014). Comparison between white blood cell count, procalcitonin and C reactive protein as diagnostic and prognostic biomarkers of infection or sepsis in patients presenting to emergency department. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, *52*(10), 1465–1472. <https://doi.org/10.1515/cclm-2014-0210>
- Marik, P. E., Byrne, L., & van Haren, F. (2020). Fluid resuscitation in sepsis: The great 30 mL per kg hoax. In *Journal of Thoracic Disease* (Vol. 2, Issue Suppl 1, pp. S37–S47). AME Publishing Company. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.12.84>
- McVeigh, S. E. (2020). Sepsis Management in the Emergency Department. In *Nursing Clinics of North America* (Vol. 55, Issue 1, pp. 71–79). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2019.10.009>

- Meintker, L., Haimerl, M., Ringwald, J., & Krause, S. W. (2013). Measurement of immature platelets with Abbott CD-Sapphire and Sysmex XE-5000 in haematology and oncology patients. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, *51*(11), 2125–2131. <https://doi.org/10.1515/cclm-2013-0252>
- Meresse, Z., Medam, S., Mathieu, C., Duclos, G., Vincent, J. L., & Leone, M. (2020). Vasopressors to treat refractory septic shock. In *Minerva Anestesiologica* (Vol. 86, Issue 5, pp. 537–545). Edizioni Minerva Medica. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.20.13826-4>
- Monares, E., Rodríguez, J., Valles, A., Galindo, C., Corrales, E., & Suárez, A. (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. *Med Crit*, *30*(5), 319–323. <https://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2016/ti165h.pdf>
- Moss, S. R., & Prescott, H. C. (2019). Current Controversies in Sepsis Management. In *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* (Vol. 40, Issue 5, pp. 594–603). Thieme Medical Publishers, Inc. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1696981>
- Muronoi, T., Koyama, K., Nunomiya, S., Lefor, A. K., Wada, M., Koinuma, T., Shima, J., & Suzukawa, M. (2016). Immature platelet fraction predicts coagulopathy-related platelet consumption and mortality in patients with sepsis. *Thrombosis Research*, *144*(5), 169–175. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.06.002>
- Novosad, S. A., Sapiano, M. R. P., Grigg, C., Lake, J., Robyn, M., Dumyati, G., Felsen, C., Blog, D., Dufort, E., Zansky, S., Wiedeman, K., Avery, L., Dantes,

- R. B., Jernigan, J. A., Magill, S. S., Fiore, A., & Epstein, L. (2016). Vital Signs: Epidemiology of Sepsis: Prevalence of Health Care Factors and Opportunities for Prevention. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 65(33), 864–869. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6533e1>
- Ochoa, X., Cano, A., Tapia, E., López, F., Pérez, G., Sánchez, A., & Montiel, H. (2018). Validación de la nueva definición de sepsis en el servicio de urgencias. *An Med (Mex)*, 63(1), 6–13. www.medigraphic.org.mx
- Oh, B. M., Lee, S.-J., Park, G. L., Hwang, Y. S., Lim, J., Park, E. S., Lee, K. H., Kim, B. Y., Kwon, Y. T., Cho, H. J., & Lee, H. G. (2019). Erastin Inhibits Septic Shock and Inflammatory Gene Expression via Suppression of the NF- κ B Pathway. *Journal of Clinical Medicine*, 8(12), 2210. <https://doi.org/10.3390/jcm8122210>
- Pascual Epigmenio, S., Sánchez Díaz, J. S., Peniche Moguel, K. G., Martínez Rodríguez, E. A., Villegas Domínguez, J. E., & Calyeca Sánchez, M. V. (2018). Evaluación de la perfusión tisular en pacientes con choque séptico normodinámico versus hiperdinámico. *Medicina Crítica*, 32(6), 344–350. <https://doi.org/10.35366/ti186c>
- Peerapornratana, S., Priyanka, P., Wang, S., Smith, A., Singbartl, K., Palevsky, P. M., Chawla, L. S., Yealy, D. M., Angus, D. C., Kellum, J. A., Huang, D. T., Keener, C., Lucko, N., Pike, F., Yende, S., Barnato, A. E., Eaton, T. L., Gimbel, E., Landis, K., ... Miguez, R. M. (2020). Sepsis-Associated Acute Kidney Disease. *Kidney International Reports*, 5(6), 839–850. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.03.005>
- Raith, E. P., Udy, A. A., Bailey, M., McGloughlin, S., MacIsaac, C., Bellomo, R., &

- Pilcher, D. V. (2017). Prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, *317*(3), 290–300. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.20328>
- Rajdev, K., Leifer, L., Sandhu, G., Mann, B., Pervaiz, S., Habib, S., Siddiqui, A. H., Joseph, B., Demissie, S., & El-Sayegh, S. (2020). Fluid resuscitation in patients with end-stage renal disease on hemodialysis presenting with severe sepsis or septic shock: A case control study. *Journal of Critical Care*, *55*, 157–162. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2019.10.008>
- Reinhart, K., Bauer, M., Riedemann, N. C., & Hartog, C. S. (2012). New Approaches to Sepsis: Molecular Diagnostics and Biomarkers. *Clinical Microbiology Reviews*, *25*(4), 609–634. <https://doi.org/10.1128/CMR.00016-12>
- Rello, J., Valenzuela-Sánchez, F., Ruiz-Rodríguez, M., & Moyano, S. (2017). Sepsis: A Review of Advances in Management. *Advances in Therapy*, *34*(11), 2393–2411. <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0622-8>
- Rudd, K. E., Johnson, S. C., Agesa, K. M., Shackelford, K. A., Tsoi, D., Kievlan, D. R., Colombara, D. V., Ikuta, K. S., Kissoon, N., Finfer, S., Fleischmann-Struzek, C., Machado, F. R., Reinhart, K. K., Rowan, K., Seymour, C. W., Watson, R. S., West, T. E., Marinho, F., Hay, S. I., ... Naghavi, M. (2020). Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*, *395*(10219), 200–211. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7)
- Russell, J. A., Gordon, A. C., Williams, M. D., Boyd, J. H., Walley, K. R., & Kissoon, N. (2020). Vasopressor Therapy in the Intensive Care Unit. *Seminars*

in Respiratory and Critical Care Medicine. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710320>

Schmoeller, D., Picarelli, M. M., Munhoz, T. P., de Figueiredo, C. E. P., & Staub, H. L. (2017). Mean platelet volume and immature platelet fraction in autoimmune disorders. In *Frontiers in Medicine* (Vol. 4, Issue SEP). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00146>

Seymour, C. W., Liu, V. X., Iwashyna, T. J., Brunkhorst, F. M., Rea, T. D., Scherag, A., Rubenfeld, G., Kahn, J. M., Shankar-Hari, M., Singer, M., Deutschman, C. S., Escobar, G. J., & Angus, D. C. (2016). Assessment of clinical criteria for sepsis for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - Journal of the American Medical Association*, *315*(8), 762–774. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0288>

Shukeri, W. F. W. M., Ralib, A. M., Abdulah, N. Z., & Mat-Nor, M. B. (2018). Sepsis mortality score for the prediction of mortality in septic patients. *Journal of Critical Care*, *43*(5), 163–168. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.09.009>

Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J. D., Coopersmith, C. M., Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., Marshall, J. C., Martin, G. S., Opal, S. M., Rubenfeld, G. D., Poll, T. Der, Vincent, J. L., & Angus, D. C. (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 315, Issue 8, pp. 801–810). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>

Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J.-D., Coopersmith, C. M.,

- Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., Marshall, J. C., Martin, G. S., Opal, S. M., Rubenfeld, G. D., van der Poll, T., Vincent, J.-L., & Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, *315*(8), 801. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- Song, J., Moon, S., Park, D. W., Cho, H. J., Kim, J. Y., Park, J., & Cha, J. H. (2020). Biomarker combination and SOFA score for the prediction of mortality in sepsis and septic shock: A prospective observational study according to the Sepsis-3 definitions. *Medicine*, *99*(22), e20495. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020495>
- Stevenson, E. K., Rubenstein, A. R., Radin, G. T., Wiener, R. S., & Walkey, A. J. (2014). Two Decades of Mortality Trends Among Patients With Severe Sepsis. *Critical Care Medicine*, *42*(3), 625–631. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000026>
- Stoller, J., Halpin, L., Weis, M., Aplin, B., Qu, W., Georgescu, C., & Nazzari, M. (2016). Epidemiology of severe sepsis: 2008-2012. *Journal of Critical Care*, *31*(1), 58–62. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.09.034>
- Su, L. J., Zhang, J. H., Gomez, H., Murugan, R., Hong, X., Xu, D., Jiang, F., & Peng, Z. Y. (2019). Reactive Oxygen Species-Induced Lipid Peroxidation in Apoptosis, Autophagy, and Ferroptosis. In *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* (Vol. 2019). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2019/5080843>
- Sun, R., Huang, J., & Sun, B. (2020). Mobilization of endothelial progenitor cells in sepsis. In *Inflammation Research* (Vol. 69, Issue 1). Springer. <https://doi.org/10.1007/s00011-019-01299-9>
- Tarquino, E., Cevallos, E., Herdoíza, Andrés, Gabela, M., Ruiz, J., & Betancourt, L.

- (2018). Perfil demográfico y epidemiológico de la sepsis en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. *CAM-BIOS*, 17(1), 36–41. <https://www.semanticscholar.org/paper/Perfil-demografico-y-epidemiologico-de-la-sepsis-en-Tituaña-Salas/77fb88068be8c4b71afa144bf05d7cbdb0bbe023?p2df>
- Thorup, C. V., Christensen, S., & Hvas, A. M. (2020). Immature Platelets As a Predictor of Disease Severity and Mortality in Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 46(3), 320–327. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3400256>
- Tian, H. C., Zhou, J. F., Weng, L., Hu, X. Y., Peng, J. M., Wang, C. Y., Jiang, W., Du, X. P., Xi, X. M., An, Y. Z., Duan, M. L., & Du, B. (2019). Epidemiology of Sepsis-3 in a sub-district of Beijing: Secondary analysis of a population-based database. *Chinese Medical Journal*, 132(17), 2039–2045. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000392>
- Tianyi, F. L., Tochie, J. N., Danwang, C., Mbonda, A., Temgoua, M. N., Mapoh, S. Y., Nkemngu, N. J., Tallah, E., & Bigna, J. J. (2019). Global epidemiology of septic shock: A protocol for a systematic review and meta-analysis. In *BMJ Open* (Vol. 9, Issue 11). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-032289>
- Todorovic Markovic, M., Pedersen, C., Gottfredsson, M., Todorovic Mitic, M., & Gaini, S. (2019). Epidemiology of community-acquired sepsis in the Faroe Islands—a prospective observational study. *Infectious Diseases*, 51(1), 38–49. <https://doi.org/10.1080/23744235.2018.1511056>
- Umscheid, C. A., Betesh, J., Vanzandbergen, C., Hanish, A., Tait, G., Mikkelsen, M.

- E., French, B., & Fuchs, B. D. (2015). Development, implementation, and impact of an automated early warning and response system for sepsis. *Journal of Hospital Medicine*, *10*(1), 26–31. <https://doi.org/10.1002/jhm.2259>
- Vafaei, A., Heydari, K., Hashemi-Nazari, S.-S., Izadi, N., & Hassan Zadeh, H. (2019). PIRO, SOFA and MEDS Scores in Predicting One-Month Mortality of Sepsis Patients; a Diagnostic Accuracy Study. *Archives of Academic Emergency Medicine*, *7*(1), e59. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31875213>
- Verdonk, F., Blet, A., & Mebazaa, A. (2017). The new sepsis definition. *Current Opinion in Anaesthesiology*, *30*(2), 200–204. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000446>
- Wang, D. W., Yin, Y. M., & Yao, Y. M. (2016). Vagal Modulation of the Inflammatory Response in Sepsis. In *International Reviews of Immunology* (Vol. 35, Issue 5, pp. 415–433). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.3109/08830185.2015.1127369>
- Wang, Y. M., Qi, X., Gong, F. C., Chen, Y., Yang, Z. T., Mao, E. Q., & Chen, E. Z. (2020). Protective and predictive role of Mucin1 in sepsis-induced ALI/ARDS. *International Immunopharmacology*, *83*. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106438>
- Woznica, E. A., Ingot, M., Woznica, R. K., & Lysenko, L. (2018). Liver dysfunction in sepsis. In *Advances in Clinical and Experimental Medicine* (Vol. 27, Issue 4, pp. 547–551). Wrocław University of Medicine. <https://doi.org/10.17219/acem/68363>
- Zuccari, S., Damiani, E., Domizi, R., Scorcella, C., D'Arezzo, M., Carsetti, A., Pantanetti, S., Vannicola, S., Casarotta, E., Raghino, A., Donati, A., &

Adrario, E. (2020). Changes in Cytokines, Haemodynamics and Microcirculation in Patients with Sepsis/Septic Shock Undergoing Continuous Renal Replacement Therapy and Blood Purification with CytoSorb. *Blood Purification*, 49(1–2), 107–113. <https://doi.org/10.1159/000502540>

ANEXOS

Anexo 1 Instrumento de recolección de datos

CÓDIGO	Fecha
Edad	_____Años
Sexo biológico	Masculino____ Femenino_____
Diagnóstico	Sepsis ____ Choque séptico _____
Fracción de plaquetas inmaduras	Al ingreso: _____% A las 72 horas:_____%
SOFA	Al ingreso: _____Puntos A las 72 horas: _____Puntos
Mortalidad al alta	Sí_____
	No_____
Incluir tiempo de estadía para gravedad o retiren que evaluaran a este indicador como predictor de mortalidad y gravedad	

Anexo 2 Consentimiento Informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Propósito Consentimiento informado dirigido a hombres y mujeres con Sepsis y Choque Séptico hospitalizados en el Hospital General Docente de Calderón. Se les invita a participar en el proyecto de investigación **“UTILIDAD DE LA FRACCIÓN DE PLAQUETAS INMADURAS COMPARADO CON LA ESCALA DE SOFA PARA PREDECIR SEVERIDAD Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON SEPSIS Y CHOQUE SÉPTICO EN EL SERVICIO DE TERAPIA INTENSIVA DEL HOSPITAL GENERAL DOCENTE DE CALDERÓN”** Investigadores – Diego Andrés Mora y Verónica Elizabeth Paredes (Posgrado Medicina Crítica y Terapia Intensiva- Pontificia Universidad Católica del Ecuador-PUCE) Organización - Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

Introducción Siendo estudiante de la carrera de Posgrado de Medicina Crítica y terapia Intensiva de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, me encuentro investigando la utilidad de la fracción de plaquetas inmaduras y la escala de SOFA, para predecir mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico razón por la cual, invito a usted a participar en este estudio por cumplir los requisitos necesarios para este efecto. Se le proporcionará toda la información necesaria para ser parte de este proceso, su participación es totalmente voluntaria y está en la libertad de consultar con quién usted considere sobre la pertinencia de participar en el estudio.

Derechos de los participantes: Usted puede decidir no participar en el presente estudio solo debe decírselo al investigador principal o a la persona que le explica este documento y se retirarán de inmediato.

Aunque decida participar puede retirarse del estudio cuando lo desee, sin que ello afecte el manejo clínico. Para hacerlo debe ponerse en contacto con el investigador cuyos datos constan en la copia del formulario que usted recibió, y este investigador le hará firmar la “revocatoria” de su consentimiento.

Confidencialidad La información que Usted proporcione solamente la revisaremos los investigadores. En la base de datos de este estudio usted tendrá un número asignado como participante, y NO CONSTARÁ SU NOMBRE NI SU CÉDULA DE CIUDADANÍA, para mantener su anonimato. La información será guardada en una computadora, asegurada con clave y codificada. Solo el equipo de investigación tendrá acceso a los datos del estudio.

Las encuestas serán guardadas en un archivador bajo llave. El equipo de investigación hará todo lo posible para proteger su confidencialidad.

Resultados Los resultados de la investigación los informaremos al final del estudio, en octubre del 2020, a todos los interesados. La información sobre los resultados de este estudio será publicada, más NO sus datos personales.

Costos, incentivos y beneficios Su participación en este estudio no tiene ningún costo y no recibirá ningún incentivo económico por participar en este estudio. El beneficio del presente estudio ayudará a establecer un precedente investigativo.

Contacto Si tiene dudas sobre cualquier aspecto puede ponerse en contacto con los médicos investigadores. Si tiene dudas sobre asuntos éticos en relación a esta investigación, puede ponerse en contacto con el Comité de Bioética de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, que ha aprobado esta investigación.

FIRMA DEL CONSENTIMIENTO, he sido invitado a participar en la investigación sobre **“UTILIDAD DE LA FRACCIÓN DE PLAQUETAS INMADURAS COMPARADO CON LA ESCALA DE SOFA PARA PREDECIR SEVERIDAD Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON SEPSIS Y CHOQUE SÉPTICO EN EL SERVICIO DE TERAPIA INTENSIVA DEL HOSPITAL GENERAL DOCENTE DE CALDERÓN”**. Comprendo que tomarán en cuenta a los pacientes con Sepsis y Choque Séptico hospitalizados durante el año 2020 en el Hospital General Docente de Calderón, se revisará mi historia clínica del Hospital para recolectar datos necesarios para el estudio. Entiendo además que este estudio no me dará ningún incentivo para participar, el beneficio directo que recibiré de esta participación es la publicación de este estudio y el conocimiento del estado de mi enfermedad. Conozco el número de teléfono y el correo electrónico de las personas que me puede informar sobre las preguntas o inquietudes que pueda tener sobre la investigación. He leído (o me han leído) la información proporcionada. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y me han contestado en forma sencilla y satisfactoria las preguntas que he tenido. Acepto voluntariamente participar en esta investigación y entiendo que tengo el derecho de no participar si así fuese mi deseo. Firmo,

Acepto libre y voluntariamente participar en esta investigación.

Firma (o huella dactilar): _____

Testigo(a): _____

Número de identificación: _____

Fecha _____

Quisiera ser informado de los resultados de este estudio. Si ____ No ____

En caso de desear ser informado de los resultados, favor de proporcionar los siguientes datos:

Número del teléfono celular: _____ casa: _____

Datos del Investigador que toma la muestra: Nombre y apellidos:

_____ Firma: _____

Anexo 3 Revocatoria del Consentimiento Informado

REVOCATORIA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, paciente de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Calderón con CI:.....; libre y voluntariamente, revoco el consentimiento realizado en la investigación sobre “UTILIDAD DE LA FRACCIÓN DE PLAQUETAS INMADURAS COMPARADO CON LA ESCALA DE SOFA PARA PREDECIR SEVERIDAD Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON SEPSIS Y CHOQUE SÉPTICO EN EL SERVICIO DE TERAPIA INTENSIVA DEL HOSPITAL GENERAL DOCENTE DE CALDERÓN.

Firma del paciente o huella **CI**

Si el paciente no está en capacidad para firmar el consentimiento informado:

Firma del representante legal **CI**