

11224



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado e
Investigación

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS
SOCIALES PARA LOS TRABAJADORES
DEL ESTADO.

“CAMBIOS MORFOLÓGICOS DEL ERITROCITO
EN EL PACIENTE CON DISFUNCIÓN
ÓRGANICA MÚLTIPLE”

Trabajo de Investigación
Que presenta la
Dra. PATRICIA LOPEZ TELLEZ

Para Obtener el diploma de la
Especialidad de:
MEDICINA DEL PACIENTE ADULTO
EN ESTADO CRITICO.



ISSSTE

Asesores de Tesis
Dr. GILBERTO FELIPE VAZQUEZ DE ANDA
Dr. TIBURCIO LOPEZ VALLE

2005



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



[Signature]
Dr. Julio César Díaz Becerra
Coordinador de Capacitación, Desarrollo e Investigación

[Signature]
Dr. Luis S. Alcazar Alvarez
Jefe de Enseñanza

[Signature]
M. en C. Hilda Rodríguez Ortiz
Jefe de Investigación



A handwritten signature in black ink, featuring a large, stylized initial 'O' and 'G' that loops together.

Dr. Othon Gayosso Cruz
Titular del curso

A handwritten signature in black ink, consisting of several sharp, angular strokes and a prominent horizontal line across the middle.

Dr. Roberto Brugada Molina
Vocal de Investigacion



Dr. Tiburcio Lopez Valle
Asesor de tesis



Dr. Enrique Sampedro Carrillo
Asesor Metodologico

INDICE

| | |
|-----------------------|----|
| INDICE | 1 |
| RESUMEN | 2 |
| SUMMARY | 3 |
| JUSTIFICACION | 4 |
| OBJETIVOS E HIPOTESIS | 5 |
| INTRODUCCION | 6 |
| MATERIAL Y METODOS | 10 |
| RESULTADOS | 12 |
| ANALISIS ESTADISTICO | 20 |
| DISCUSION | 23 |
| CONCLUSIONES | 25 |
| BIBLIOGRAFIA | 27 |

RESUMEN

INTRODUCCION

La disfunción orgánica múltiple se presenta en el 15% de los pacientes bajo tratamiento medico y quirúrgico que se ingresan a las Unidades de Cuidados Intensivos.

La expresión secuencial de moléculas de adhesión en los neutrofilos y en las células endoteliales activadas predispone al secuestro de leucocitos a nivel capilar, aumentando la permeabilidad a este nivel y la inflamación de células endoteliales, reduce el aporte de nutrientes a los tejidos y daña a los órganos por inflamación; todos los cambios anteriormente mencionados influyen en las células rojas alterando su morfología y observándose formas como equinocitos, ovalocitos y formas fusionadas.

MATERIAL Y METODOS

El estudio incluyó cuatro grupos cada uno con diez pacientes. Grupo 1 (grupo control), Grupo 2 (una falla orgánica), Grupo 3 (dos fallas) y finalmente grupo 4 (tres fallas). Se obtuvieron cuatro frotis sanguíneos de sangre periférica mediante punción, que se tiñeron con la técnica de Wright. La lectura de las laminillas se realiza en el servicio de patología clínica del Hospital regional Licenciado Adolfo Lopez Mateos y en el laboratorio de Histología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México

RESULTADOS

El análisis estadístico mediante Chi 2 muestra una fuerte asociación estadísticamente significativa para equinocitos y número de fallas, así como para el grado de células fusionadas y el número de fallas orgánicas. Del mismo modo encontramos una fuerte relación entre la disminución de células rojas y el número de fallas orgánicas.

DISCUSIÓN

El presente estudio nos permite demostrar que en realidad existe una fuerte relación entre las alteraciones de la morfología eritrocitaria y el grado de disfunción orgánica múltiple.

CONCLUSIONES

La sepsis induce cambios en la membrana de las células rojas y disminuye sus propiedades de deformabilidad.

Este mecanismo es aun incierto, pero puede envolver alteraciones en la membrana ocasionadas directamente por reacciones, relacionadas con toxicidad por metabolismos anaerobios y radicales libres. Las alteraciones de los leucocitos, hasta ahora están relacionadas por isquemia en los tejidos.

Palabras clave: Equinocitos, ovalocitos, frotis sanguíneo, disfunción orgánica

SUMMARY

INTRODUCTION

Organ dysfunction (OD) is observed in 15% of patients in the Intensive Care Unit. It has been shown that OD and endothelial dysfunction keep a close relationship on the psychopathological pathway. The endothelium activation produces neutrophile adhesion with the consequence of permeability changes on the endothelial wall. These changes act directly on the erythrocyte's morphology, which is deformed after passing through the capillary. Therefore, it is expected to observe changes on the erythrocyte's morphology on patients suffering from one or more OD.

METHODS

Four groups of ten patients each were enrolled. Group 1: patients in the ICU without OD. Group 2: patients with one OD. Group 3: patients with two OD, Group 4: Patients with three OD. A serial of four-blood smear were taken from each patient. An external observer performed the analysis of blood smear. Erythrocytes, equinocytes, ovalocytes, and cell piles were counted. Statistical analysis were performed with a non-parametric test to identify association between erythrocytes deformation and number of OD, and differences between groups.

RESULTS

There was statistical association between erythrocyte deformation and OD. There were statistical differences between groups on the total number of erythrocytes and OD. There were statistical differences on equinocytes between: Controls and patients with two or more OD. There were statistical differences on cell piles between controls and Group 4. There were not statistical differences between group 2 and 3 on equinocytes.

CONCLUSION

Severe sepsis produces a high incidence of OD. Changes on erythrocytes are present in OD. The more is the number of OD the stronger is the presence of erythrocyte deformation. The blood smear analysis should be performed as a practical toll to identify early stages of sepsis and OD

Key words: Equinocyte, ovalocyte, blood smear, organ dysfunction

JUSTIFICACION

La sepsis grave es de las principales causas de muerte en la Unidad de Cuidados Intensivos. Su fisiopatología esta directamente relacionada con la activacion endotelial y la falla organica multiple. Reportes en pacientes con activacion endotelial por pre-eclampsia severa han documentado asociacion con la deformacion eritrocitaria. La asociacion entre la deformacion eritrocitaria y el numero de disfunciones organicas en pacientes septicos no ha sido estudiado. En caso de existir relacion entre ambas variables, ademas de una diferencia estadistica entre el numero de celulas deformadas con el numero de disfunciones organicas, se tendra una herramienta util en cuidados intensivos para establecer la severidad de activacion endotelial.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

Asociar la deformación eritrocitaria con disfunción orgánica múltiple y respuesta inflamatoria sistémica

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- A. Establecer si el número de fallas orgánicas se relaciona con los cambios morfológicos del eritrocito
- B. Comparar la morfología del eritrocito en pacientes críticamente enfermos sin disfunción orgánica contra pacientes enfermos con una o más fallas orgánicas

HIPOTESIS

Si la inflamación endotelial nos ocasiona cambios hemorreológicos, nos dará como consecuencia rigidez capilar a nivel del endotelio y por ende alteraciones en la morfología del eritrocito....entonces a mayor número de fallas, mayor será la respuesta inflamatoria sistémica y encontraremos más alteraciones en la estructura de los eritrocitos

INTRODUCCION

La disfunción orgánica múltiple se presenta en el 15% de los pacientes bajo tratamiento médico y quirúrgico que se ingresan a las Unidades de Cuidados Intensivos. La incapacidad de mantener la homeostasis de los mecanismos de defensa sistémicos del huésped frente a la disfunción orgánica múltiple se relaciona con la falta de regulación de la reacción inmunitaria e inflamatoria agudas.

La reacción exagerada o prolongada con citocinas y quimiocinas a las bacterias y sus productos mediante el factor de necrosis tumoral-alfa/caquectina, interleucina 1, interleucina 8, proteína inflamatoria de macrófagos 1 alfa (MIP) pueden inducir lesión endotelial, junto con sistemas de segundos mensajeros de acción local como el óxido nítrico que también tiene acción sobre el endotelio.

La expresión secuencial de moléculas de adhesión en los neutrófilos y en las células endoteliales activadas predispone al secuestro de leucocitos a nivel capilar, aumentando la permeabilidad a este nivel y la inflamación de células endoteliales, reduce el aporte de nutrientes a los tejidos y daña a los órganos por inflamación; todos los cambios anteriormente mencionados influyen en las células rojas alterando su morfología y observándose formas como equinocitos, ovalocitos y formas fusionadas.

La disfunción orgánica múltiple es desde hace dos décadas uno de los principales retos terapéuticos de las Unidades de Cuidados Intensivos. Se identifica como problema por primera vez en el año de 1973.

La disfunción orgánica múltiple se trata de una constelación clínica de alteraciones funcionales graves que se presenta secuencial o concomitantemente en diferentes órganos, con mayor frecuencia en aquellos pacientes con choque séptico y sepsis severa y en algunos paciente politraumatizados.

De enorme relevancia para la definición y expresión clínica de la disfunción orgánica múltiple es el patrón de reacción inmunofisiopatológica del huésped conocido como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

La disfunción orgánica múltiple puede verse como una consecuencia de un efecto acumulado de la deficiencia de los mecanismos de defensa del huésped y una inadecuada regulación de las reacciones inmunitarias e inflamatorias.

Después de un intenso estímulo infeccioso o traumático se presenta un proceso de deterioro progresivo por vías fisiopatológicas que da lugar a lesión endotelial, alteraciones morfológicas en células rojas y por último lesión orgánica múltiple que culmina finalmente con muerte celular.

Para comprender claramente las alteraciones vasculares durante el estado séptico se debe hacer un análisis general de cada una de las características que se modifican por la presencia de las endotoxinas y factores relacionados con la disfunción orgánica múltiple. (1)

En la sepsis severa y el choque séptico encontramos hipotensión arterial sistémica, lo que nos genera cambios en la tensión arterial media, incrementando o disminuyendo el gasto cardíaco y condicionando a su vez una disminución en el flujo sanguíneo periférico, aumento de las resistencias vasculares sistémicas en un principio y finalmente disminución de las mismas resistencias por falta de respuesta a catecolaminas. (2).

Todo lo anterior es por la respuesta microvascular a las endotoxinas. Hay importantes alteraciones en los pequeños vasos sanguíneos y en el endotelio en general antes de que ocurra la muerte celular. (3).

Thomas en 1954 describe ya reacciones fisiológicas y patológicas que ocurren en animales que han sido inoculados con toxinas. Describe profundas alteraciones en la circulación, los leucocitos, acidosis láctica, necrosis hemorrágica, choque séptico, disfunción orgánica múltiple y finalmente muerte celular (4).

Las alteraciones en la microcirculación, condicionan cambios bioquímicos y morfológicos de las células rojas y por lo tanto alteraciones en la homeostasis. Se observa disminución de la flexibilidad de los glóbulos rojos, disminuyendo su capacidad normal de deformabilidad y su morfología bicóncava, alterando por lo tanto su diámetro y obstaculizando el paso de las mismas a través de los capilares, aunado al aumento de la viscosidad sanguínea. (5)

Como prerrequisito encontramos neutrofilia y leucocitosis, dichos cambios inducen alteraciones en el citoesqueleto proteínico de las células rojas, siendo responsable de estos cambios las endotoxinas. Athanasios describe también la deformabilidad activa y pasiva de los neutrofilos y la disminución significativa de la funcionalidad de estas células. (6).

La liberación de mediadores inflamatorios culmina en una respuesta endotelial alterada, en acumulo de neutrofilos, in vitro, y por lo tanto alteraciones de la deformabilidad de los neutrofilos en el estado séptico (7).

La maduración eritrocitaria metabolitamente inerte es una característica que se mantiene por las concentraciones electrolíticas fisiológicas estrictas. La dinámica del calcio en las células rojas depende de la función inalterada de la membrana y de la concentración intracelular de calcio, lo cual es fundamental en la flexibilidad eritrocitaria.

La acumulación de calcio intracelular se relaciona con cambios en la membrana eritrocitaria con repercusiones fisiológicas y morfológicas importantes. (8)

Después de las alteraciones de membrana importantes, en las células rojas se altera la utilización de oxígeno y el transporte del mismo durante la sepsis, contribuyendo a la aparición de hipoxia y disfunción celular, lo que caracteriza al estado séptico.

Se describen también alteraciones de la membrana lipídica y cambios en la peroxidación. Cambios en la concentración intracelular de calcio en los glóbulos rojos, de manera experimental, demuestran alteraciones morfológicas en los eritrocitos, tales como equinocitos, disminuyendo así, su deformabilidad (11, 12)

En la flexibilidad alterada de las células rojas se encuentran también involucrados cambios en la estructura de las proteínas de membrana, cambios en la concentración de ATP, alteraciones de calcio intracelular y presencia de residuos de ácido siálico, presente en el citoesqueleto eritrocitario (13)

Marinkovsky demostro que los residuos de ácido siálico alteran el citoesqueleto eritrocitario y se relaciona directamente con los cambios morfológicos encontrados en estado séptico en las células eritrocitarias (14, 15, 16)

La vía final del estado séptico y de la disfunción orgánica múltiple es el daño endotelial multiorgánico, que en la fase clínica se demuestra con un aumento en la permeabilidad y del tono vascular dando alteraciones hemorreológicas y de la microcirculación. Lo anterior, da un efecto mecánico de deformación o entallamiento eritrocitario, dichos cambios en el eritrocito suceden durante el tránsito en el endotelio vascular y al entrar en contacto con sustancias vasoactivas que facilitan el estado de hipercoagulabilidad. (17)

Adquiriendo de esta manera el eritrocito diversas alteraciones en su morfología, de tal manera que en el paciente con disfunción orgánica múltiple, podemos encontrar formas eritrocitarias como equinocitos, ovalocitos y células fusionadas.

En un frotis de sangre periférica se pueden observar las alteraciones anteriormente mencionadas, la tinción comúnmente utilizada es el colorante ácido-básico Wright que permite identificar a través incluso de microscopio electrónico convencional la morfología eritrocitaria (19, 20, 21)

MATERIAL Y METODOS

El estudio se llevó a cabo en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos del ISSSTE y en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Oncología de Centro Medico Siglo XXI.

Se incluyeron en forma prospectiva un total de 40 pacientes, estudiados en el periodo comprendido del 1º. de marzo al 15 de agosto del presente año y que estaban cursando con fallas orgánicas desde su ingreso, en las primeras 24 horas se valoró el APACHE II, y el número de fallas de acuerdo al SOFA (índice de falla orgánica secuencial).

El estudio incluyó cuatro grupos cada uno con diez pacientes. Grupo 1 (grupo control), Grupo 2 (una falla orgánica), Grupo 3 (dos fallas) y finalmente grupo 4 (tres fallas). De cada uno de los pacientes se obtuvieron cuatro frotis sanguíneos de sangre periférica mediante punción en el pulpejo de un dedo de la mano que se tiñeron con la técnica de Wright. En el laboratorio de urgencias del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" del ISSSTE, se les agregó cubreobjetos a todos los frotis y se etiquetaron de acuerdo con las condiciones antes señaladas. La lectura de las laminillas se realiza en el servicio de patología clínica del Hospital regional Licenciado Adolfo Lopez Mateos y en el laboratorio de Histología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México

Se excluyeron aquellos pacientes edades menores de 16 años, con anemia hemolítica, politransfundidos (más de 5 unidades en las primeras 24 horas de ingreso).

Cada uno de los frotis se pasó a un microscopio fotónico de iluminación común (Zeiss, FOMI 3) escogiendo la porción central del mismo y empleando el objetivo de 40x (Aumentos reales: 400x). A una de las lentes oculares se adaptó una cámara digital (Epson Photo PC 750Z) de 1.2 megapíxeles.

Con este recurso se capturaron 5 campos de gran aumento por cada frotis estudiado. Las imágenes digitales así obtenidas se desplegaron en un monitor de 17" (HP pavilion mx 703) empleando el sistema de análisis morfométrico Scion Image. Con este recurso fue posible contar el total de eritrocitos por campo, así como el total de equinocitos y ovalocitos. Además se valoró porcentualmente, en relación a cada uno de los campos, la proporción de eritrocitos con fusión.

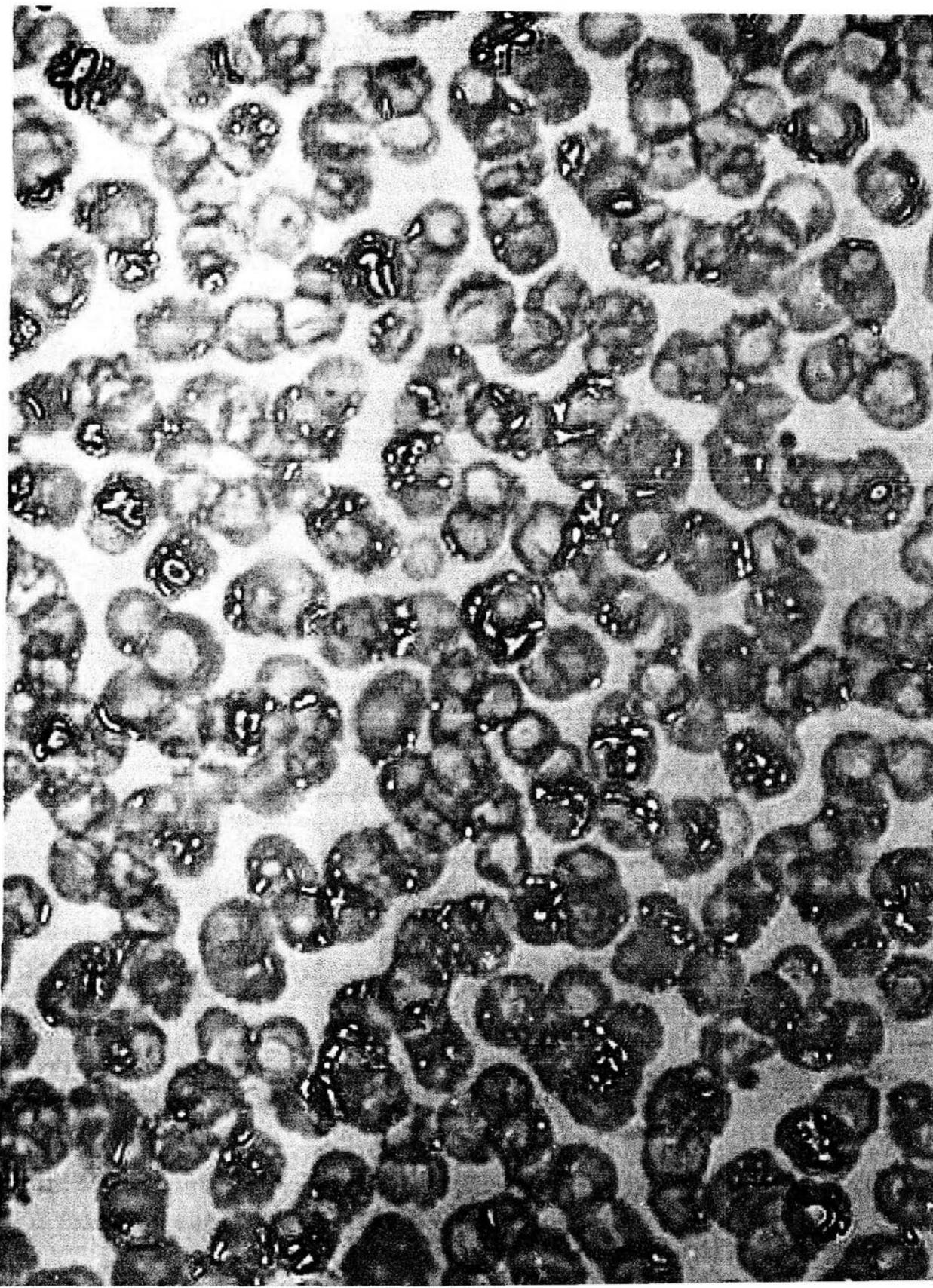
Los resultados del análisis morfométrico se capturaron en una hoja de cálculo (Excel) para su análisis morfométrico Scion Image. Con este recurso fue posible contar el total de eritrocitos por campo, así como el total de equinocitos y ovalocitos. Además se valoró porcentualmente, en relación a cada uno de los campos, la proporción de eritrocitos con fusión. Los resultados del análisis morfométrico se capturaron en una hoja de cálculo (Excel) para su análisis

RESULTADOS

| No. De fallas | No. De paciente | Eritrocitos x Campo | Equinocitos | % | Ovalocitos | % | Fusiones |
|---------------|-----------------|---------------------|-------------|------|------------|------|----------|
| control | 1 | 2925 | 5 | 0.17 | 15 | 0.51 | 0 |
| control | 2 | 3050 | 6 | 0.19 | 10 | 0.32 | 40 |
| control | 3 | 3125 | 3 | 0.09 | 3 | 0.09 | 35 |
| control | 4 | 2875 | 8 | 0.27 | 6 | 0.20 | 20 |
| control | 5 | 2275 | 25 | 1.09 | 14 | 0.61 | 0 |
| control | 6 | 3070 | 6 | 0.19 | 4 | 0.13 | 5 |
| control | 7 | 2880 | 7 | 0.24 | 5 | 0.17 | 10 |
| control | 8 | 3118 | 6 | 0.41 | 6 | 0.12 | 35 |
| control | 9 | 2869 | 12 | 0.17 | 3 | 0.20 | 15 |
| control | 10 | 2860 | 5 | 3.06 | 70 | 0.10 | 5 |
| Promedio | | 2904 | 8.3 | 0.30 | 7 | 0.25 | 16.5 |

Tabla No. 1 Número total de eritrocitos, equinocitos, ovalocitos y formas fusionadas por campo en el grupo control.

FUENTE: Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional
Licenciado Adolfo López Mateos y Hospital de Oncología de CMNSXXI

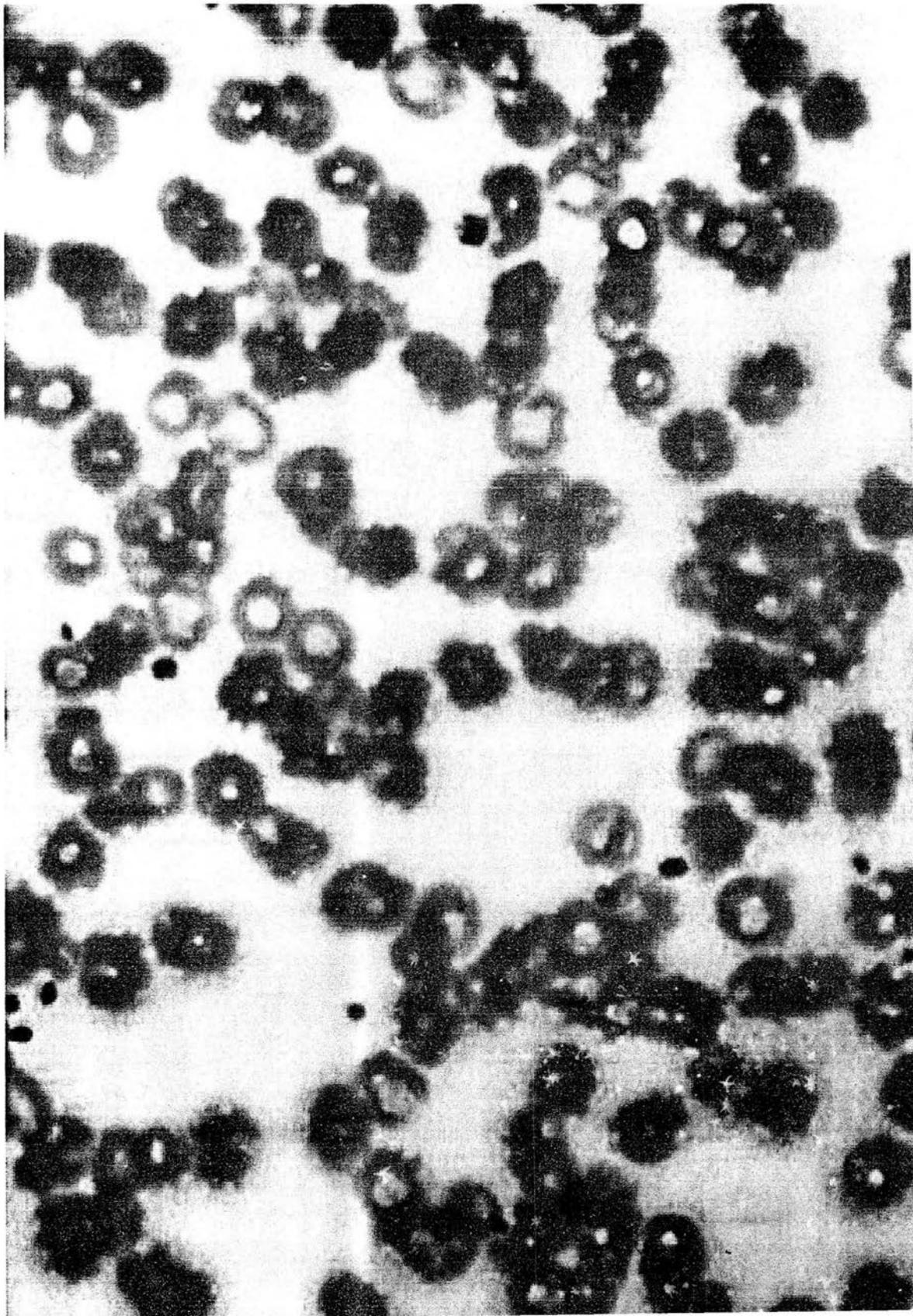


RESULTADOS

Tabla 2. Número total de eritrocitos, equinocitos, ovalocitos y formas fusionadas en el grupo 1 con una falla orgánica.

| No. De fallas | No. De paciente | Eritrocitos x Campo | Equinocitos | % | Ovalocitos | % | Fusiones |
|---------------|-----------------|---------------------|-------------|------|------------|------|----------|
| 1 | 1 | 1840 | 1795 | 97 | 0 | 0 | 85 |
| 1 | 2 | 1715 | 365 | 21 | 0 | 0 | 92 |
| 1 | 3 | 1960 | 42 | 2 | 18 | 0.9 | 80 |
| 1 | 4 | 1125 | 75 | 6 | 35 | 1.8 | 95 |
| 1 | 5 | 1356 | 82 | 6 | 15 | 1.1 | 95 |
| 1 | 6 | 1289 | 99 | 7 | 18 | 1.2 | 78 |
| 1 | 7 | 2360 | 78 | 6.5 | 15 | 1.1 | 98 |
| 1 | 8 | 1725 | 234 | 23 | 13 | 1.05 | 75 |
| 1 | 9 | 1337 | 345 | 26 | 10 | 0.7 | 65 |
| 1 | 10 | 1234 | 110 | 8 | 11 | 0.8 | 70 |
| Promedio | | 1594 | 322 | 20.2 | 13.5 | 1.1 | 83 |

FUENTE: Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional
Licenciado Adolfo López Mateos y Hospital de Oncología de CMN SXXI

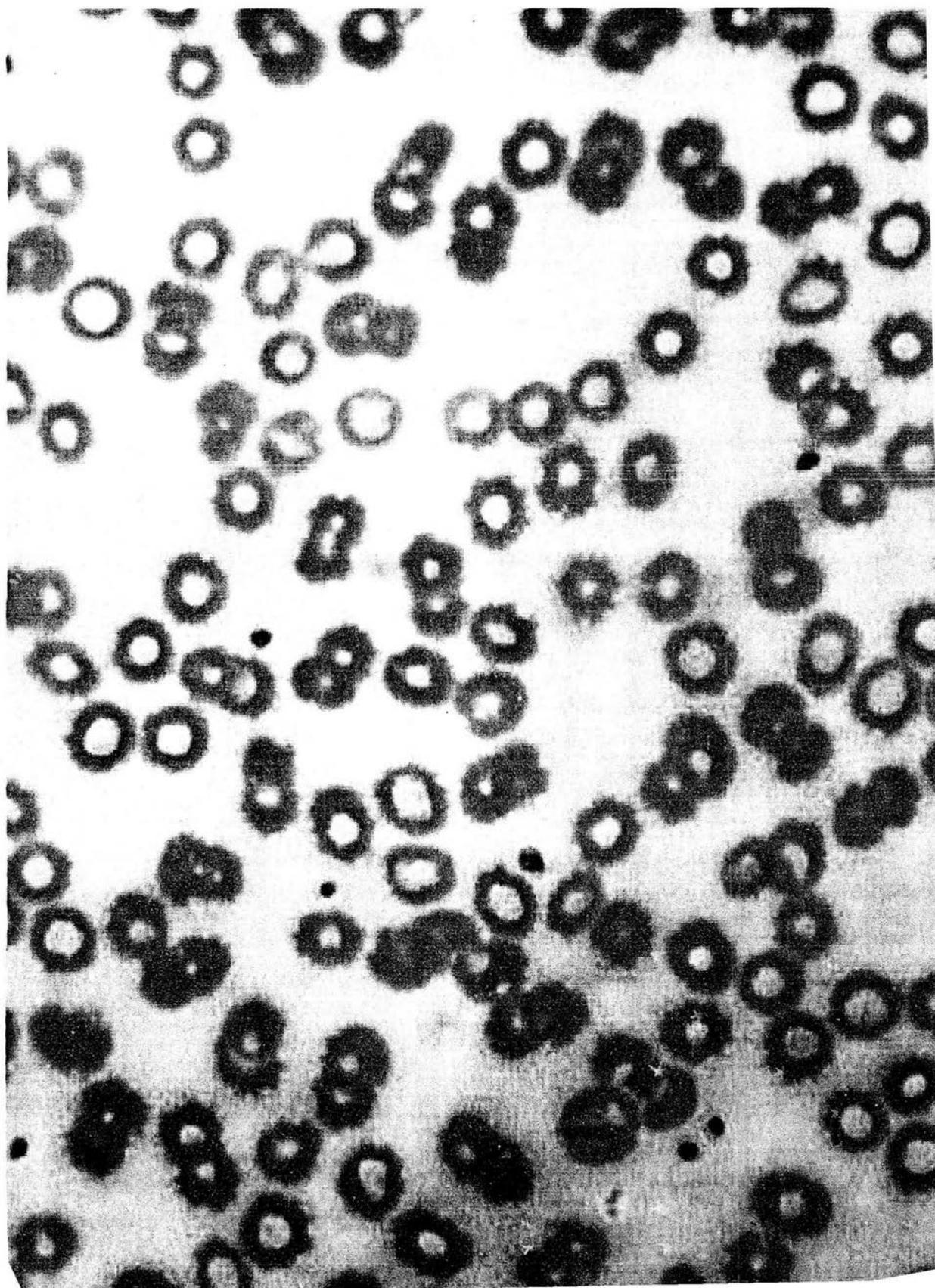


RESULTADOS

Tabla 3. Número total de eritrocitos, equinocitos, ovalocitos y formas fusionadas en el grupo 2 con dos fallas orgánicas

| No. De fallas | No. De paciente | Eritrocitos x Campo | Equinocitos | % | Ovalocitos | % | Fusiones |
|---------------|-----------------|---------------------|-------------|----|------------|------|----------|
| 2 | 1 | 1360 | 412 | 30 | 5 | 0.36 | 0 |
| 2 | 2 | 1040 | 568 | 54 | 13 | 1.25 | 0 |
| 2 | 3 | 1325 | 925 | 69 | 18 | 1.35 | 0 |
| 2 | 4 | 1902 | 942 | 49 | 10 | 0.52 | 25 |
| 2 | 5 | 2322 | 785 | 33 | 10 | 0.43 | 25 |
| 2 | 6 | 2125 | 325 | 15 | 7 | 0.32 | 65 |
| 2 | 7 | 1128 | 763 | 67 | 12 | 1.06 | 5 |
| 2 | 8 | 2298 | 1236 | 53 | 5 | 0.21 | 45 |
| 2 | 9 | 1966 | 122 | 6 | 5 | 0.25 | 56 |
| 2 | 10 | 1245 | 962 | 77 | 5 | 0.40 | 65 |
| Promedio | | 1671 | 704 | 45 | 9 | 0.61 | 28 |

FUENTE: Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional
Licenciado Adolfo López Mateos y Hospital de Oncología de CMN SXXI



RESULTADOS

Tabla 4. Número de eritrocitos, ovalocitos, equinocitos y formas fusionadas en el grupo 3 con tres fallas orgánicas

| No. De fallas | No. de pacientes | Eritrocitos x Campo | Equinocitos | % | Ovalocitos | % | Fusiones |
|---------------|------------------|---------------------|-------------|-----|------------|------|----------|
| 3 | 1 | 1280 | 210 | 16 | 90 | 7.03 | 85 |
| 3 | 2 | 1902 | 923 | 48 | 65 | 3.41 | 92 |
| 3 | 3 | 2200 | 1440 | 65 | 21 | 0.95 | 80 |
| 3 | 4 | 1442 | 1300 | 90 | 2 | 0.13 | 95 |
| 3 | 5 | 1620 | 1328 | 81 | 5 | 0.30 | 95 |
| 3 | 6 | 1365 | 1285 | 94 | 2 | 0.14 | 78 |
| 3 | 7 | 1162 | 1085 | 93 | 0 | 0 | 98 |
| 3 | 8 | 2240 | 1040 | 46 | 5 | 0.22 | 75 |
| 3 | 9 | 2440 | 284 | 11 | 25 | 1.02 | 65 |
| 3 | 10 | 2502 | 125 | 4.9 | 12 | 0.47 | 70 |
| Promedio | | 1815 | 902 | 55 | 22 | 1.37 | 83 |

FUENTE: Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional
Licenciado Adolfo López Mateos y Hospital de Oncología de CMN SXXI



ANALISIS ESTADISTICO

Tabla 5. Eritrocitos totales y desviaciones estandar por grupos

| GRUPO | CELULAS TOTALES | DESVIACION ESTANDAR | P |
|-------|-----------------|---------------------|---|
| 1 | 2904 | 245.89 | 0 |
| 2 | 1671 | 402.66 | 0 |
| 3 | 1672 | 500.48 | 0 |
| 4 | 1815 | 504.57 | 0 |

* p = grupos vs control (1)

FUENTE: Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos y del Hospital de Oncología del CMN SXXI

Tabla 6. Equinocitos totales y desviaciones estandar por grupo

| GRUPO | CELULAS TOTALES | DESVIACIONES ESTANDAR | P |
|-------|-----------------|-----------------------|-------|
| 1 | 8.3 | 6.33 | |
| 2 | 34925 | 593.94 | 0.320 |
| 3 | 704 | 741 | 0.003 |
| 4 | 902 | 504.85 | 0.000 |

FUENTE: Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Licenciado Adolfo Lopez Mateos y del Hospital de Oncología del CMN SXXI

Tabla 7. Ovalocitos totales y desviación estandar por grupo

| GRUPO | CELULAS TOTALES | DESVIACION ESTANDAR | P |
|--------------|------------------------|----------------------------|--------------|
| 1 | 7 | 4.4 | |
| 2 | 15 | 11.5 | 0.752 |
| 3 | 9 | 4.4 | 0.993 |
| 4 | 22.7 | 30.6 | 0.181 |

FUENTE: Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital regional Licenciado Adolfo López Mateos y del Hospital de Oncología de CMN S XXI

Tabla 8. Número de células fusionadas totales y desviaciones estandar por grupo

| GRUPO | CELULAS TOTALES | DESVIACION ESTANDAR | P |
|--------------|------------------------|----------------------------|--------------|
| 1 | 16.5 | 15.28 | |
| 2 | 21.5 | 32.85 | 0.966 |
| 3 | 28.6 | 27.30 | 0.912 |
| 4 | 83.3 | 11.49 | 0.000 |

FUENTE: Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Licenciado Adolfo Lopez Mateos y del Hospital de Oncología CMN S XXI

El análisis estadístico mediante Chi 2 muestra una fuerte asociación estadísticamente significativa para equinocitos y número de fallas, así como para el grado de células fusionadas y el número de fallas orgánicas. Del mismo modo encontramos una fuerte relación entre la disminución de células rojas y el número de fallas orgánicas.

A pesar de que se observa tendencia a la diferencia entre la deformación eritrocitaria de acuerdo con el número de fallas, el análisis estadístico muestra que para equinocitos la diferencia entre el Grupo Control es estadísticamente significativa comparada con los grupos que presentan una o más fallas orgánicas. Sin haber gran diferencia entre el Grupo 2 y 3, significando lo anterior un estado de progresión

La casi nula diferencia entre el Grupo Control y el Grupo uno probablemente se deba al tamaño de la muestra.

La presencia de ovalocitos no dio diferencia alguna por lo que no se asocia a disfunción orgánica y finalmente el porcentaje de células fusionadas es evidente otra vez entre el grupo Control y el Grupo con tres fallas orgánicas.

De tal modo que es altamente significativa la presencia de fusión con tres fallas orgánicas.

DISCUSION

El presente estudio nos permite demostrar que en realidad existe una fuerte relación entre las alteraciones de la morfología eritrocitaria y el grado de disfunción orgánica múltiple.

Los cambios observados en los frotis de sangre periférica en los distintos grupos de pacientes estudiados se puede definir y explicar de la siguiente manera: En el grupo control no existen casi alteraciones morfológicas de las células rojas, las cuales fueron en total 2904 encontradas en el campo aleatoriamente seleccionado para cuantificación celular, el porcentaje encontrado de equinocitos fue de 8.3%, de un total de 83 equinocitos encontrados, mientras que el porcentaje de ovalocitos es de 0.30%, y los ovalocitos totales observados fueron 7. Por otro lado el porcentaje de formas fusionadas en el grupo control es de 16.5%, el número de formas fusionadas totales por campo fue de 165.

Lo anterior lo podemos explicar en base a la respuesta inflamatoria sistémica y su relación con las alteraciones tanto endoteliales como en la deformabilidad normal del eritrocito y por tanto este grupo no se encuentra con respuesta inflamatoria sistémica.

Los resultados obtenidos en el grupo de una falla orgánica fueron en cuanto formas anormales eritrocitarias encontradas con la siguientes distribución: En este grupo encontramos un total de células rojas de 2228, de los cuales se encontraron 465 equinocitos lo que nos da un porcentaje de 26.4%. Los ovalocitos totales observados en este grupo de pacientes fue 120, lo que nos traduce un porcentaje de 1.3%. Por último en este grupo se encontraron 172 formas fusionadas.

Los resultados obtenidos en el grupo de pacientes con dos fallas orgánicas fue el siguiente en este grupo es mas evidente la clínica de respuesta inflamatoria sistémica y por tanto las alteraciones morfométricas observadas en las células rojas es mayor.

En este grupo encontramos un total de eritrocitos por campo de 1671, de los cuales 704 fueron equinocitos, lo que representa un 45%, los ovalocitos observados en este grupo de pacientes fue de 9, con un porcentaje de 0.61%, mientras que el total de formas fusionadas fue de 286.

Finalmente el análisis del último grupo de pacientes estudiado que comprendía a aquellos pacientes con tres fallas orgánicas, nos demostró que el número total de células rojas observadas por campo de manera aleatoria fue de 1815, de estas células el número de equinocitos observados fue de 902, representando un 55%, mientras que los ovalocitos fueron 227, representando un 1.3% y el total de formas fusionadas en este grupo de pacientes fue de 833.

De esta manera podemos ver que la forma predominante en aquellos pacientes con dos fallas orgánicas e incluso aquellos con una sola falla orgánica son los equinocitos y en menor número células rojas con alteraciones morfológicas como ovalocitos, y en el grupo de pacientes con tres fallas orgánicas, las formas predominantes desde el punto de vista morfológico son las fusiones celulares.

CONCLUSIONES

La sepsis induce cambios en la membrana de las células rojas y disminuye sus propiedades de deformabilidad.

Este mecanismo es aun incierto, pero puede envolver alteraciones en la membrana ocasionadas directamente por reacciones, relacionadas con toxicidad por metabolismos anaerobios y radicales libres. Las alteraciones de los leucocitos, hasta ahora están relacionadas por isquemia en los tejidos.

Las propiedades de deformabilidad de las células rojas, juega un importante papel en el flujo sanguíneo, particularmente en la microcirculación. Entonces la disminución en la deformabilidad resulta en un aumento del tiempo de velocidad de flujo sanguíneo y aumenta tambien la viscosidad sanguínea.

Los cambios anteriormente mencionados tienen un importante impacto en el transporte de oxígeno e influyen de manera directa en la disfunción orgánica múltiple.

La sepsis se ha asociado tambien a la agregación de las células rojas, demostrándose mediante aumento de la sedimentación eritrocitaria. El incremento en la destrucción eritrocitaria relacionado a la sepsis, puede alterar la hemoglobina libre en la circulación sanguínea y como consecuencia hay anemia como resultado de los procesos anteriores.

Las alteraciones eritrocitarias en el paciente crítico fueron descritas de manera inicial por Pritchard en 1954, quienes ya describe alteraciones en la forma de las células rojas, sin embargo este estudio se realizó en mujeres con pre-eclampsia. Nuestro estudio es realizado en pacientes críticamente enfermos que presentan por lo menos una falla orgánica, la intención es demostrar que la severidad de las alteraciones morfológicas de las células rojas se relaciona directamente con la severidad de las fallas orgánicas.

Lo anterior se demuestra claramente en este estudio, ya que los pacientes del grupo control, muestran cambios insignificantes en las células rojas. El grupo dos con un a falla orgánica empieza a desarrollar cambios como la presencia de equinocitos y ovalocitos, mientras que el grupo tres con dos fallas orgánicas se ve francamente el predominio de los equinocitos como forma representativa de las alteraciones morfológicas.

Finalmente en el grupo cuatro con tres fallas orgánicas se encuentran las formas anteriormente mencionadas y el patrón fundamentalmente predominante son las formas fusionadas, pero dichas formas fusionadas son equinocitos y ovalocitos.

BIBLIOGRAFIA

1. Hinshaw et al. Sepsis septic shock Participation of the microcirculation An abbreviated review. *Critical Care Medicine* 1996 24 (6) 1072-78
2. Driessen G . K. Et al. Effect of reduced red cell deformability on flow velocity in capillares of rat mesentery. *Pflugers Arch* 1980, 388 75-8
3. Voerman et al. Blood viscosity and circulatory shock. *Intensive Care Medicine* 1989, 15 72-8
4. Fonk et al. Changes in hemorreology in pacientes with sepsis or septic shock. *Circ shock* 1989, 29 219-27
5. Chung et al. Survival factors in canine septic shock model. *Circ Shock* 1991, 33 172-82
6. Athanasios et al. Neutrophil deformability in patients with sepsis, septic shock and adult respiratory distress síndrome. *Critical Care Medicine* 2000, 283 (7) 2355-9
7. Yodice et al. Neutrophil rheology changes in septic. *Am J Respir Critical Care* 1997, 155 38-4
8. Todo et al. Effect of sepsis on erythrocyte intracellular calcium homeostasis. *Critical Care Medicine* 1995, 23 (3) 459-65
9. Langelfield et al. Red cell deformability in human and experimental sepsis. *Arch Surg* 1988, 123 217-20
10. Machiedo et al. The incidence of decreed red blood cell deformability in sepsis another association with oxygen free radical damage and múltiple-system organ failure. *Arch Surg* 1989, 124 1386-9
11. Bone et al. Sepsis syndrome. A valid clinical entity. *Critical Care Medicine* 1989, 17 389
12. Shigna et al. Cell age-depdnent change in deformability and calcium accumulation of human erithrocyte. *Biochim Biophys acta* 1985, 814 289-99
13. Michael Piagnerelli et al. Alterations of red blood cell shape and sialic acid membrane content in septic patients. *Critical Care medicine* 2003, 31 (8) 2156-62
14. Marinkovsky et al. Red cell cytoeskeletal alterations with physiological aging. In biological structures and coupled flows. New york Academic Press 1983, 363-8
15. Marinkovsky et al. Changes of cell shape and surface change topography in ATP depleted human red blood cell. *Mech Ageing Dew* 1985, 29 309-16
16. Oguz et al. Red blood cell deformability in sepsis. *Am J Respir Critical Care medicine* 1998, 157 421-7

17. Briones-Garduño et al. Presencia del equinocito en el síndrome de preeclampsia-eclampsia. *Cir Ciruj* 2003, 71:455-9
18. Garcia H et al. Evaluación de pruebas diagnósticas. *Epidemiología clínica* 1994, 100.
19. White et al. Practical automatican for the clinical laboratory. *Silder Stainer* 1970, 476-87.
20. Aird, William et al. The hematologic system as a marker of organ dysfunction in sepsis. *Mayo Clinic Proceedings* 2003; 78:869-881
21. Tamara L. et al. Alterations of red blood cell shape in patients with severe trauma. *The Journal of Trauma* 2004; 57:82-87