



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

**I.N.R. (INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO) AL INGRESO HOSPITALARIO
COMO FACTOR PREDICTIVO DE MORBI - MORTALIDAD EN ENFERMOS CON
SEPSIS**

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA (MEDICINA INTERNA)

PRESENTA
DR. OMAR ALEJANDRO MÁRQUEZ VALERO

Dr. Manuel Álvarez Navarro
Jefe de Enseñanza

Dr. Raymundo Rodríguez Sandoval
Jefe del curso de Medicina Interna y asesor de tesis

Dr. José Donis Hernández
Profesor del curso de Medicina Interna y asesor de tesis

MÉXICO D.F., NOVIEMBRE 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, en especial a mi madre, por su apoyo incondicional y esfuerzo en la realización de este logro.

A mi esposa por su apoyo y consejos, por ser mi guía en este andar.

A mis amigos... hermanos, Cutberto y Gabriel por su apoyo, por su amistad, sin su esfuerzo esto no sería posible.

A mis profesores, en especial al. Dr. José Donis Hernández, Dr. Raymundo Rodríguez Sandoval por su apoyo y tiempo en la realización de este proyecto. Al Dr. Fernández Valiñas, Dr. Alejandro Cañizares, Dr. Luis Miguel Gallardo Tamayo, Dr. Fernando Solana, Dr. Francisco Ruiz Maza, Dr. Mauricio Orrantia Vertiz, Dr. Eduardo Viveros, Dr. Francisco Rivera Ramos, Dr. Victor Salinas, Dr. Eduardo Reynoso, Dr. Guillermo Albert por todas sus enseñanzas.

INDICE

| | |
|---------------------------------|--------|
| 1. Resumen | pg. 4 |
| 2. Antecedentes | pg. 6 |
| 3. Marco teórico | pg. 8 |
| 4. Planteamiento del problema | pg. 15 |
| 5. Justificación | pg. 15 |
| 6. Objetivos | pg. 16 |
| a. Objetivo general | pg. 16 |
| b. Objetivos específicos | pg. 16 |
| 7. Hipótesis | pg. 16 |
| 8. Metodología | pg. 17 |
| a. Diseño del estudio | pg. 17 |
| b. Criterios de selección | pg. 17 |
| c. Material y Métodos | pg. 17 |
| d. Plan de análisis estadístico | pg. 19 |
| 9. Resultados | pg. 20 |
| 10. Discusión | pg. 34 |
| 11. Conclusiones | pg. 35 |
| 12. Consideraciones éticas | pg. 36 |
| 13. Limitaciones del estudio | pg. 36 |
| 14. Bibliografía | pg. 37 |

RESUMEN

Sepsis se define como la presencia de un Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) ante una infección, la cual se caracteriza como una respuesta anormal, en ocasiones nociva, del huésped.¹ El diagnóstico temprano de sepsis permite un tratamiento oportuno, lo que ha demostrado en diversos estudios disminuir la mortalidad de esta patología. Por lo anterior se deben buscar marcadores que ayuden a detectar tempranamente pacientes con mala oxigenación tisular a pesar de tener perfusión central adecuada.¹

Existen dos co-morbilidades que aumentan la mortalidad de los pacientes con sepsis. La primera es la Insuficiencia Renal Aguda, la cual ocurre en 19% de los pacientes con sepsis, 23% en los pacientes con sepsis severa y 51% en los pacientes con choque séptico.² La combinación de Insuficiencia Renal Aguda y sepsis tiene una mortalidad cercana al 70%.² La segunda patología es la coagulación intravascular diseminada (CID), obteniendo una mortalidad del 43% en pacientes con sepsis, en comparación de un 27% en pacientes sépticos sin CID.³

Estudios clínicos han demostrado a la coagulación como un predictor independiente de falla orgánica y mortalidad en pacientes con sepsis.³ Los biomarcadores de coagulación pueden predecir una evolución clínica adversa y ayudar en la selección de pacientes que requieren intervenciones específicas.⁴ Virtualmente todos los pacientes con sepsis tienen anomalías en la coagulación. Estas anomalías varían desde la activación sutil de la coagulación que solo puede ser detectada por discreta prolongación de los tiempos de coagulación, hasta la coagulación intravascular diseminada.

Objetivos: Analizar la relación entre el I.N.R. al ingreso con la morbilidad, mortalidad y el tiempo de estancia intrahospitalaria en enfermos con sepsis.

Material y Métodos: Se analizaron 209 enfermos con diagnóstico de ingreso hospitalario de etiología infecciosa en el periodo Septiembre 2012 a Enero de 2013. Se incluyeron a 96 pacientes que cumplían criterios de sepsis (criterios de Schrier), contaban con expediente clínico completo e I.N.R. a su ingreso. Se analizó la presentación clínica de los pacientes, sus comorbilidades, la evolución intrahospitalaria y la mortalidad .

Resultados: Las comorbilidades más frecuentes fueron cardiopatías 42 (43.8%), Diabetes Mellitus 21 (21.9%) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica 9 (8.3%). De los 96 enfermos, 77 tuvieron I.N.R. normal (<1.19) y 19 I.N.R. prolongado (>1.2). Este último grupo contaba con mayor porcentaje de cardiopatas 14 (73.7%) vs

28 (36.4%) $p < 0.01$. El grupo con I.N.R. prolongado se presentó con mayor incidencia de choque séptico 7 (36.8%) vs 10 (13%) $p < 0.01$ y falla renal al ingreso 10 (52.6 %) vs 18 (23.4%) $p < 0.01$. El promedio de estancia hospitalaria fue mayor en el grupo de I.N.R. prolongado 12.9 vs 6.4 días, así mismo se observó mayor incidencia de muerte 4(21.05%) vs 5(6.49%) $p < 0.05$ y de complicaciones intrahospitalarias 6 (31.5%) vs 4 (5.1%) $p < 0.01$. Se observó un OR de 3.84 (IC=95%) en la mortalidad de enfermos con I.N.R. prolongado. En los enfermos fallecidos con I.N.R. control, tenían mayor promedio de edad 89.6 vs 76 años, presentaron mayor incidencia de taquipnea 5(100%) vs 0(0%), tuvieron menos días de hospitalización hasta su muerte 5.2 vs 19.5 días y desarrollaron con mayor frecuencia insuficiencia renal 3(60%) vs 0 (0%) que los pacientes con I.N.R. prolongado.

Conclusiones: Los enfermos que ingresan con I.N.R. prolongado tienen mayor morbi-mortalidad intrahospitalaria y mayor tiempo de estancia intrahospitalaria. La activación de la cascada de coagulación se relaciona con el pronóstico en enfermos con sepsis. El tiempo de protrombina es un marcador de actividad de coagulación en estos enfermos, cuya prolongación se asocia con elevada mortalidad. Por lo anterior, en centros hospitalarios con recursos limitados el I.N.R puede ser utilizado para pronóstico en este grupo de enfermos.

ANTECEDENTES

“The microorganisms that seem to have it in for us, turn out, to be rather more like bystanders...It is our response to their presence that makes the disease. Our arsenals for fighting off bacteria are so powerful, that we are more in danger from them than the invaders”

Lewis Thomas⁵

Sepsis se define como la presencia de un Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) en la presencia de infección, la cual se caracteriza como una respuesta anormal, en ocasiones nociva, del huésped.¹ El diagnóstico temprano de sepsis permite un tratamiento oportuno, lo que ha demostrado en diversos estudios disminuir la mortalidad de esta patología. La terapia antibiótica temprana, el uso de esteroides, drotrecogin alfa activado, el control glicémico estrecho y una ventilación mecánica invasiva adecuada se han asociado con mayor supervivencia.⁶

En Estados Unidos la incidencia de sepsis es alrededor de 400, 000 casos por año y 200, 000 de choque séptico,⁷ siendo la neumonía la causa más frecuente.⁸ La sepsis severa y el choque séptico son condiciones con una mortalidad cercana al 50%.⁸ La mortalidad del choque séptico oscila entre 20-80%. Estas cifras tan variables reflejan la heterogeneidad de los pacientes con choque séptico.⁷ En conjunto la sepsis severa y el choque séptico ocasionan alrededor de 200, 000 muertes al año en Estados Unidos.¹

La mortalidad general de la sepsis en Unidades de Terapia Intensiva oscila entre 20-50%,⁹ siendo el choque séptico es la principal causa de muerte en Unidades de Terapia Intensiva de Estados Unidos.⁷ En los pacientes con septicemia sin insuficiencias orgánicas se estima una mortalidad del 15%, en comparación con los que tienen tres o más de estas, cuya mortalidad aumenta a 70%.⁹

Existen dos co-morbilidades que aumentan la mortalidad de los pacientes con sepsis. La primera es la Insuficiencia Renal Aguda, la cual ocurre en 19% de los pacientes con sepsis, 23% en los pacientes con sepsis severa y 51% en los pacientes con choque séptico.² La combinación de Insuficiencia Renal Aguda y sepsis tiene una mortalidad cercana al 70%.² La segunda patología es la coagulación intravascular diseminada, obteniendo una mortalidad del 43% en pacientes con sepsis, en comparación de un 27% en pacientes sépticos sin CID.³

Por lo anterior se deben buscar marcadores que ayuden a detectar tempranamente pacientes con mala oxigenación tisular a pesar de tener perfusión central adecuada.¹ Las guías de “Surviving Sepsis” señalan la necesidad de revertir la hipotensión y mejorar la perfusión tisular en las primeras 6 horas, es por eso que el rápido reconocimiento de pacientes con sepsis severa es esencial.¹ Se sugiere el uso de índices de perfusión tales como la presión arterial media y la saturación venosa central como marcadores de oxigenación tisular adecuada.¹ Desafortunadamente estas mediciones requieren procedimientos invasivos, que probablemente no todos los pacientes sean candidatos. Estudios clínicos han demostrado a la coagulación como un predictor independiente de falla orgánica y mortalidad en pacientes con sepsis.³ Los biomarcadores de coagulación pueden predecir una evolución clínica adversa y ayudar en la selección de pacientes que requieren intervenciones específicas.⁴ Aparte del inicio temprano de antibioticoterapia, al momento no ha habido pruebas científicas para identificar pacientes de alto riesgo en el departamento de urgencias.⁸

MARCO TEORICO

MARCO HISTÓRICO

Escritos antiguos de Grecia, Medio oriente y China señalan las olas de epidemia y muerte súbita en pacientes previamente sanos.¹⁰ El término sepsis, cuyo significado es “me pudren”, proviene de la palabra griega “sepo” y fue por primera vez concedido por escritores Griegos.¹¹ Este término también se encuentra en la obra de Hipócrates “*Corpus Hippocraticum*”.¹¹ Hipócrates utilizó el término para demarcar un estado de decaimiento y autointoxicación que frecuentemente era letal. Él creía, como los Egipcios, que este estado de autointoxicación provenía del colon.¹⁰ Hipócrates fue el primero en utilizar vino, mirra y sales inorgánicas para tratar heridas y pacientes con sepsis.¹¹

Posteriormente, Sir Wiliam Osler fue el primero en apreciar que la muerte por medio de la infección sistémica (sepsis) resultaba de un desorden y una respuesta exagerada del huésped, más que de el patógeno mismo.¹⁰

DEFINICIÓN DE SEPSIS, SEPSIS SEVERA, CHOQUE SÉPTICO Y FOM

Sepsis se define como Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica ante una infección.⁹ Originalmente este síndrome se definía por la presencia de dos o más de los siguientes parámetros:⁹

- Temperatura mayor de 38° C o menor de 36° C
- Frecuencia Cardíaca mayor de 90 latidos por minuto
- Frecuencia Respiratoria mayor a 20 respiraciones por minuto o una paCO₂ menor de 32mmHg
- Cuenta leucocitaria mayor a 12, 000 /mm³ o menor a 4,0000 / mm³ o más de 10% de bandas

Las manifestaciones de sepsis incluyen aquellas del mismo síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y aquellas relacionadas a la disfunción orgánica múltiple.⁷

Se define como sepsis severa a la presencia de uno o mas datos de disfunción orgánica, tales como Síndrome de Insuficiencia Respiratoria del Adulto (SIRA), coagulopatía, trombocitopenia, alteraciones del estado de alerta, falla renal, falla hepática, insuficiencia cardíaca o hiperlactatemia.⁸ Choque séptico se define como la presencia de sepsis e hipotensión refractaria a una carga hídrica de 20-40 ml/kg.⁸

Table 1. Clinical Definition of Sepsis.

| Type | Characteristics |
|-----------------|---|
| Moderate sepsis | Body temperature >38°C or <36°C Heart rate >90 beats/min Respiratory rate >20 breaths/min or partial pressure of arterial CO ₂ <32 mm Hg White-cell count >12,000/mm ³ , or >10 percent immature band forms Evidence of infection |
| Severe sepsis | Sepsis-associated lactic acidosis, oliguria, or acute alteration of mental status |
| Septic shock | Sepsis-induced hypotension (i.e., systolic blood pressure <90 mm Hg) despite adequate fluid resuscitation. Patients treated with vasopressors or inotropic medications may not be hypotensive at the time of measurement. |

TABLA 1: Definición de sepsis.

Tomada de :Schrier R, Wang W. Acute Renal Failure ans Sepsis. N Engl J Med. 351; 2 (2004). 159-168

FISIOPATOLOGÍA DE LA SEPSIS

Las arteriolas capilares y venulas de la microcirculación es el sitio en donde diversas funciones homeostáticas, hemostáticas e inmunes ocurren.¹² La sepsis, al ser un estado pro-inflamatorio y pro-coagulante, ocasiona daño en estos sistemas culminando en descontrol vasomotor, activación de la coagulación y mala migración leucocitaria.^{9,12} Estos cambios de la microcirculación llevan a hipoxia tisular, contribuyendo a la morbi-mortalidad de la enfermedad.¹² Las alteraciones circulatorias durante la sepsis y el grado de disfunción orgánica se utilizan para determinar la severidad del cuadro.¹

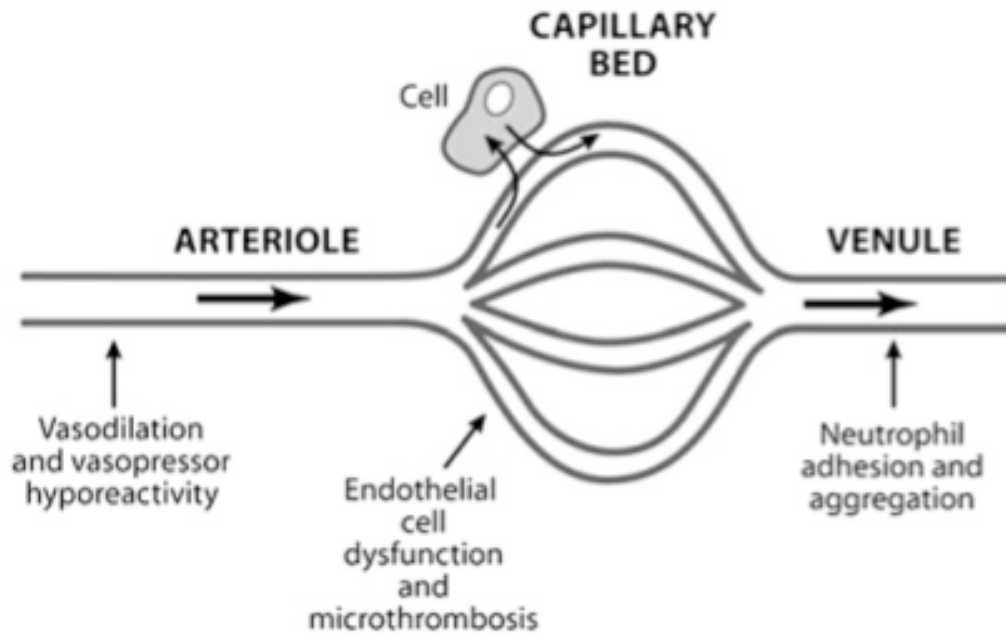


FIGURA 1: Disfunción endotelial en sepsis

Tomada de: Lundy D, Trzeciak S. Microcirculatory Dysfunction in sepsis. Crit Care Clin 25 (2009). 721-731

El fenómeno de sepsis inicia con la activación de los monocitos, macrófagos y neutrófilos, los cuales interactúan con el endotelio a través de liberación de citocinas, ocasionando su activación y disfunción.^{1,8} Diversas citocinas modulan la respuesta de la coagulación durante la sepsis, entre ellas IL-6, IL-8, TNF, siendo la IL-6 la principal citocina involucrada.³ La activación, disfunción y lesión de las células endoteliales puede ocasionar disrupción de la barrera endotelial y alterar el transporte tisular de oxígeno. Las alteraciones en la permeabilidad endotelial ocasionan fuga de líquido al espacio intersticial, contribuyendo a hipovolemia e hipoperfusión.¹ La disfunción de la microcirculación ocurre a pesar de que el paciente tenga adecuada perfusión de vasos de grande o mediano calibre.^{1,12}

La disfunción de la microcirculación se relaciona directamente con el daño a órganos y la falla orgánica múltiple.^{1,8} Finalmente la producción de óxido nítrico en pacientes con sepsis disminuye las resistencias periféricas, predisponiendo a Insuficiencia Renal Aguda, requerimientos de ventilación mecánica y en mayor mortalidad². El choque séptico es el resultado de la sepsis con disfunción orgánica.⁷

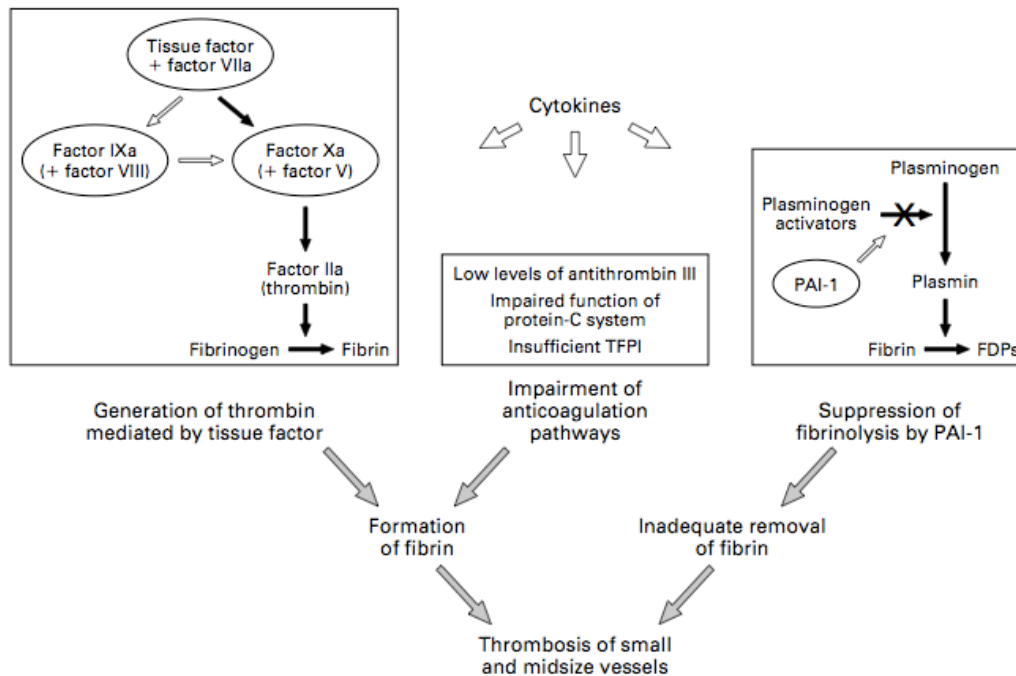


FIGURA 2: CID en sepsis

Tomada de: Levi M, et al. Disseminated intravascular coagulation. N Engl J Med. 341 (1999). 586-95

COAGULACIÓN Y SEPSIS

En pacientes con sepsis se pueden encontrar múltiples alteraciones de coagulación tales como trombocitopenia, prolongación de los tiempos de coagulación, niveles reducidos de inhibidores de coagulación y niveles elevados de productos de la degradación de la fibrina.^{4,3} El endotelio de pacientes sanos tiene propiedades anticoagulantes por medio de la producción de trombomodulina, inhibidor del factor tisular, heparina y el activador del plasminógeno.¹² Existe evidencia que la activación de la coagulación se produce de forma secundaria al estado inflamatorio y dicha coagulación puede contribuir a la falla orgánica múltiple.^{4,13}

Virtualmente todos los pacientes con sepsis tienen anomalías en la coagulación. Estas anomalías varían desde la activación sutil de la coagulación que solo puede ser detectada por discreta prolongación de los tiempos de coagulación, hasta la Coagulación Intravascular Diseminada catastrófica, la cual se presenta como falla orgánica múltiple.³ Se ha demostrado que el estado procoagulante es un predictor independiente de falla orgánica y mortalidad en pacientes con sepsis.

Se han observado pacientes con coagulopatía durante la septicemia, incluso antes de su manifestación clínica, la cual se debe al consumo de factores de coagulación y supresión del sistema fibrinolítico.⁹ Las células endoteliales juegan un rol

central en la respuesta de la coagulación ante la inflamación. Estas células endoteliales responden a las citocinas inflamatorias y como respuesta alteran el sistema de coagulación y ocasionan mayor inflamación.⁴ Los hallazgos de autopsia incluyen múltiples sangrados difusos, necrosis hemorrágica, microtrombos.⁴ Algunos estudios demuestran que el control de la activación de la coagulación tiene efectos marcados sobre la deposición de fibrina en los tejidos y en la función de los órganos.⁴

Clínicamente las anomalías de la coagulación en paciente con sepsis ocurren entre 50-70% de los pacientes, mientras que solo el 35% completan criterios de CID.^{3,13} La incidencia de prolongación del TP y TTPa es del 14-28%.^{3,4} En general la incidencia de la trombocitopenia en pacientes críticos ocurre entre 35-50% y la severidad de la sepsis correlaciona con la cuenta plaquetaria.³ La trombocitopenia sostenida durante 4 días de estancia en UTI o una disminución del 50% del valor plaquetario se relaciona con un aumento de 4 a 6 veces de la mortalidad.⁴ Existen estudios en donde la cuenta plaquetaria es un fuerte predictor de la mortalidad en UTI, incluso superior que las escalas de APACHE II (Acute Physiologic and Chronic Evaluation) y MODS (Multiple Organ Dysfunction Score).⁴

Los principales factores que contribuyen con la trombocitopenia en pacientes con sepsis es la disminución de la producción, el aumento en el consumo o destrucción y el secuestro plaquetario por el bazo y el endotelio.³ El grado de trombocitopenia correlaciona con la severidad de la sepsis.⁴ y frecuentemente la trombocitopenia prelude la CID.⁸

La incidencia de trombocitopenia en pacientes con enfermedad severa es del 35-44%, pero cifras menores a 50, 000 se observan en solo un 12-15% de los pacientes.⁴

La activación de la cascada de coagulación se relaciona con el pronóstico en pacientes con septicemia y choque séptico.⁹ El tiempo de protrombina es un marcador de actividad de coagulación en pacientes con septicemia, cuya prolongación se asocia con elevada mortalidad.⁹ En el estudio PROWESS se observó prolongación del TP en 93.4% de los pacientes con sepsis severa.⁸ También se ha demostrado que niveles bajos de factores de coagulación en pacientes con sepsis (reflejados por prolongación en los tiempos de coagulación) es un factor de riesgo para hemorragia y mortalidad.⁴

La disfunción endotelial de la sepsis ocasiona activación de la vía extrínseca de la coagulación, promueve la vía intrínseca de la coagulación e inhibe la actividad anticoagulante.¹² Específicamente existe aumento de la liberación del factor tisular por

parte del endotelio y disminución de la trombosmodulina.¹² La evidencia coloca al complejo Factor tisular – Factor VIIa como iniciadores de la cascada de coagulación en pacientes con sepsis. Este factor tisular es expresado por células mononucleares y en menor cantidad por polimorfonucleares en pacientes con sepsis.³

Los tiempos de coagulación se prolongan cuando los niveles de los factores de coagulación han disminuido a menos del 50%. Esto es relevante debido a que se requiere entre 25-50% de los factores de coagulación para una hemostasia adecuada.⁴ Solo se ha validado el uso del I.N.R. para valorar la terapia con antagonistas de la vitamina K,⁴ por otro lado, los tiempos de coagulación pocas veces reflejan la coagulación in vivo, es por eso que se prefiere el uso de I.N.R. sobre el tiempo de protrombina.⁴

Otras alteraciones de la coagulación observadas en pacientes críticos incluyen el aumento de los productos de la degradación de la fibrina y niveles disminuidos de inhibidores de la coagulación.⁴ El aumento de los productos de la degradación de la fibrina se observa en 42% de pacientes en unidades de terapia intensiva, 80% en pacientes con trauma y 99% en pacientes con sepsis.⁴ El uso de Dímero D es poco valorable ya que diversos factores causan alteraciones en sus niveles.⁴

Finalmente la función anticoagulante de antitrombina, proteína C y S se ve alterada en pacientes con sepsis. Modelos experimentales indican que el sistema fibrinolítico disminuye durante la sepsis.³

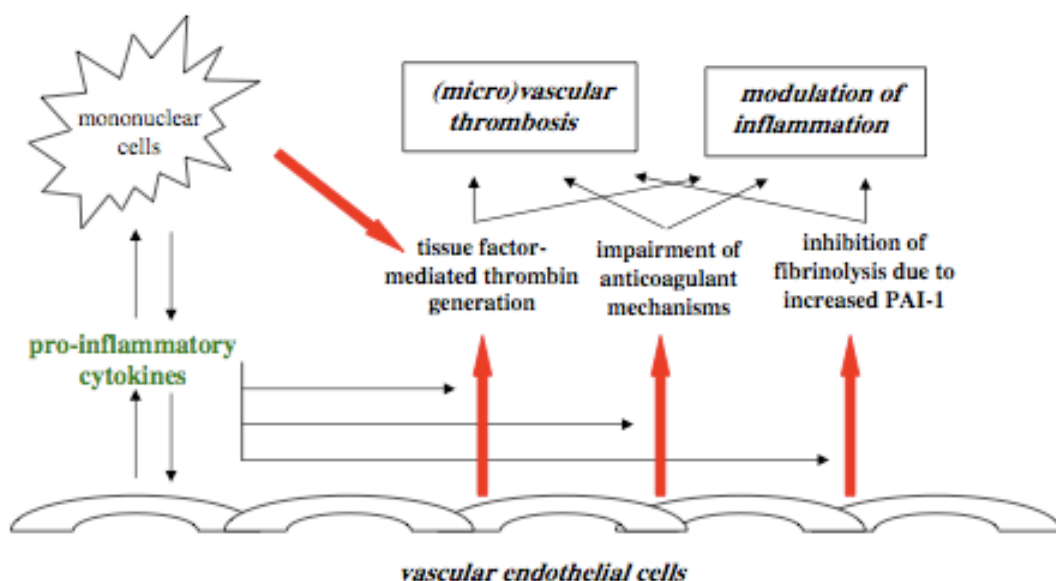


FIGURA 3: Lesión endotelial en sepsis y coagulación

Tomada de: Levy M. The coagulation Response in Sepsis. Clin Chest Med 29 (2008) 627-647

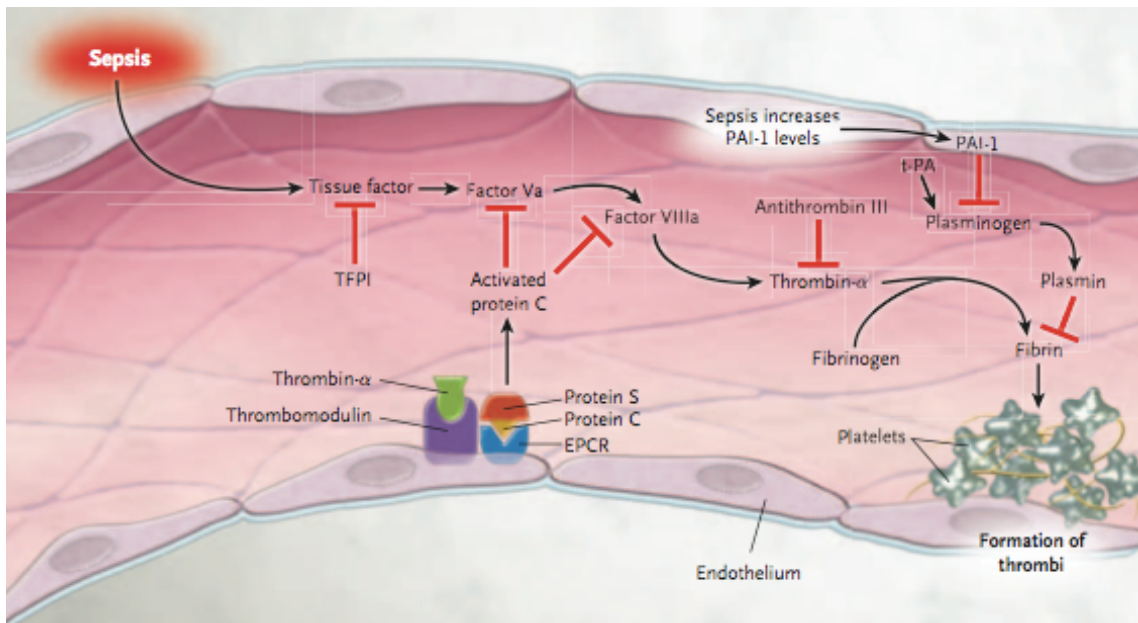


FIGURA 4: Coagulación en sepsis

Tomada de: Russel A. Management of sepsis. N Engl J Med. 355; 16 (2006). 1699-1713

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La sepsis constituye una de las principales causas de ingreso a los sistemas hospitalarios, incluyendo nuestro hospital. El reconocimiento temprano de pacientes con alto riesgo de morbilidad o mortalidad constituye un punto esencial en el tratamiento de estos pacientes, para así evitar mayores complicaciones, disminuir los tiempos de estancia hospitalaria, los costos hospitalarios e incluso disminuir la tasa de mortalidad.

JUSTIFICACIÓN

La activación de la cascada de coagulación se relaciona con el pronóstico en enfermos con sepsis. El tiempo de protrombina es un marcador de actividad de coagulación en estos enfermos, cuya prolongación se asocia con elevada mortalidad. El tiempo de protrombina e I.N.R. constituyen una herramienta de fácil procesamiento, de bajo costo y de alta disponibilidad en centros hospitalarios.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Analizar la relación entre el I.N.R al ingreso con la morbilidad, mortalidad y el tiempo de estancia intrahospitalaria en pacientes con sepsis.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características médicas de ingreso de los pacientes con sepsis
- Establecer si existe relación entre el I.N.R de ingreso de los pacientes con sepsis con los días de estancia intrahospitalaria, requerimiento de traslado a Unidad de Terapia Intensiva e incidencia de insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal, desequilibrio ácido base, falla orgánica múltiple y muerte.

HIPOTESIS

Existe una estrecha relación entre el I.N.R. de ingreso de pacientes no anticoagulados con sepsis y la morbilidad, mortalidad y días de estancia intrahospitalaria.

METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO

- Tipo de estudio: Observacional
- Diseño: Analítico y descriptivo
- Direccionalidad: Retrospectivo
- Fuente de obtención de datos: Expedientes médicos
- Temporalidad: Transversal

CRITERIOS DE SELECCIÓN

- Pacientes con Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica secundario a una infección
- Mayores de 18 años
- Ingresados en el periodo Septiembre 2012 a Enero 2013 a hospitalización del Hospital Español

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes sin expediente clínico completo
- Pacientes que no cuenten con I.N.R. a su ingreso hospitalario
- Pacientes con directrices avanzadas sobre limitación de tratamiento
- Pacientes anticoagulados
- Pacientes con ingreso directo de Urgencias a Unidad de Terapia Intensiva

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron 209 pacientes con diagnóstico de ingreso de etiología infecciosa en el periodo Septiembre 2012 a Enero de 2013. Se excluyeron 113 pacientes por no cumplir criterios de sepsis, no contar con expediente clínico completo o tiempos de coagulación a su ingreso. De los 96 pacientes restantes se procedió a revisar el expediente clínico, describiendo los datos generales del paciente, los días de estancia, sus comorbilidades, sus características de ingreso y su evolución intrahospitalaria. Posterior a esto se realizó el análisis estadístico.

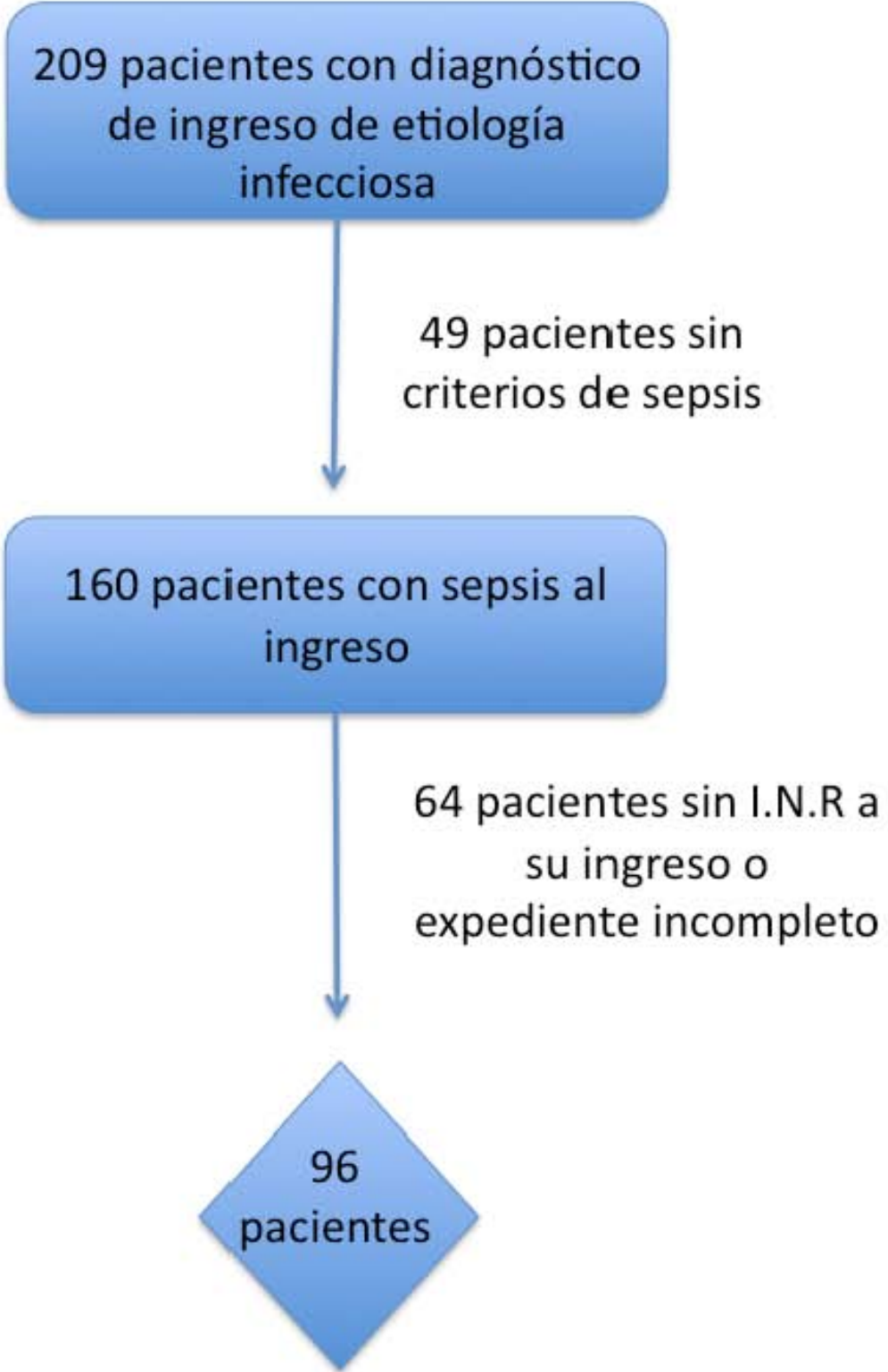


FIGURA 5: Selección de pacientes

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se utilizaron variables demográficas: edad, género, comorbilidades, diagnósticos al ingreso y se corroboró la sepsis según los criterios de Schrier. Se realizó estadística analítica de las variables de ambos grupos.

Posteriormente se realizó un análisis estadístico utilizando STATA versión 12 comparando ambos grupos. Se procedió a calcular por medio de la prueba de *chi cuadrada* si existía correlación entre el valor de I.N.R. y la incidencia de choque séptico e insuficiencia renal al ingreso, así como el desarrollo intrahospitalario de complicaciones, tales como trastornos ácido base, requerimiento de traslado a unidad de Terapia Intensiva y muerte.

RESULTADOS

Se analizaron a 96 pacientes, 48 hombres (50%) y 48 mujeres (50%). Las comorbilidades más frecuentes fueron cardiopatías 42 (43.8%), Diabetes Mellitus 21 (21.9%) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica 9 (8.3%). La presentación clínica más frecuente fue leucocitosis 82 (85.4%), seguido de fiebre 66 (68.7%), taquipnea 60 (62.5%) y taquicardia 60 (62.5%). Los sitios de infección más frecuentes fueron vía urinaria 36 (37.9%), vía aérea 34 (35.8%) y gastrointestinal 9 (9.5%).

Se observó la evolución intrahospitalaria encontrando a 13 (13.54%) pacientes con insuficiencia respiratoria, 12 (12.5%) con falla renal, 12 (12.5%) requirieron traslado a UTI, 10 (10.4%) presentaron complicaciones médicas, 10 (10.4%) enfermos con trastornos ácido base y 9 (9.3%) defunciones en total del estudio. El promedio general de estancia intrahospitalaria fue de 7.7 días.

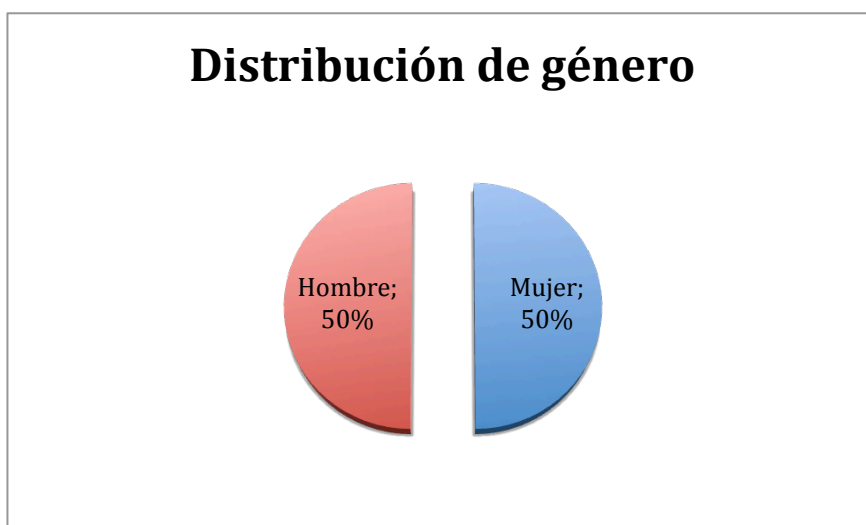


FIGURA 6: Distribución de género en la población total del estudio

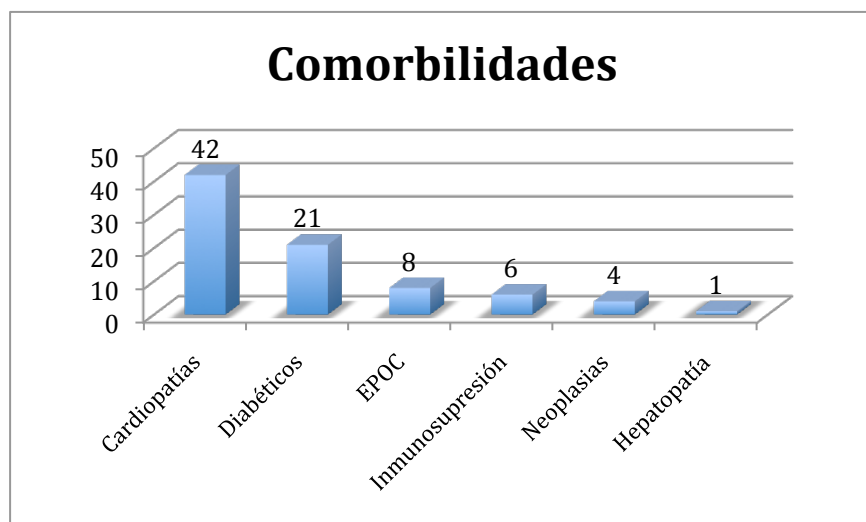


FIGURA 7: Distribución de comorbilidades en la población total del estudio

Presentación clínica

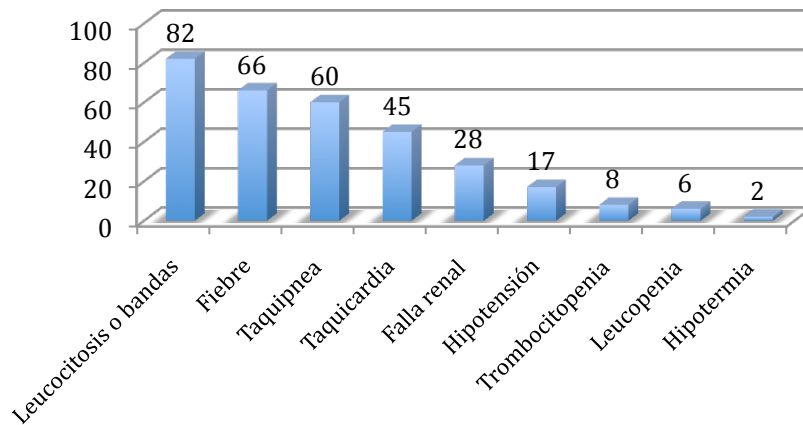


FIGURA 8: Presentación clínica en la población total del estudio

Sitios de infección

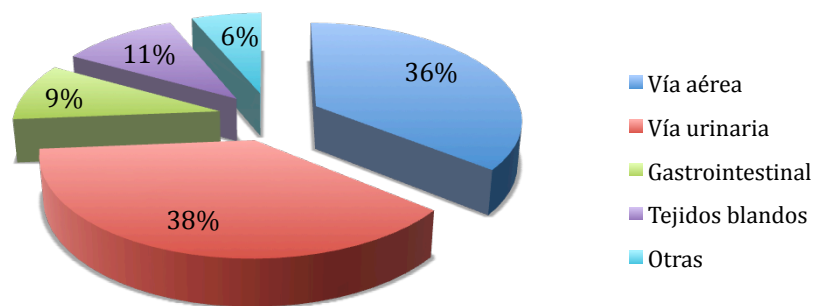


FIGURA 9: Sitios de infección en la población total del estudio

Evolución

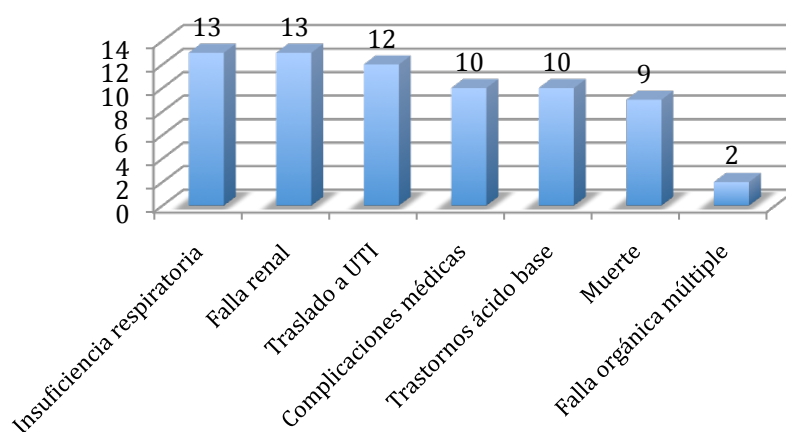


FIGURA 10: Evolución intrahospitalaria en la población total del estudio

De la población total 77 enfermos contaban con I.N.R. control y 19 con I.N.R. prolongado.

El grupo control contaba con 42 mujeres (54.5%) y 35 hombres (45.5%). Se observaba un mayor número de enfermos con cardiopatías 28 (36.4%), diabetes mellitus 14 (18.2%) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica 6 (7.8%). De los 77 enfermos, 66 (85.7%) se presentaban con leucocitosis, 55 (71.4%) con fiebre y 49 (63.6%) con taquipnea. El sitio más frecuente de infección fue la vía aérea 31 (41.8%), seguido de la vía urinaria 26 (34.2%) y tejidos blandos 8 (10.5%).

Finalmente 11 (14.2%) pacientes desarrollaron falla renal, 8 (10.3%) insuficiencia respiratoria, 7 (9.0%) requirieron traslado a UTI y 5 (6.4%) pacientes fallecieron. El promedio de estancia intrahospitalaria en este grupo fue de 6.4 días.

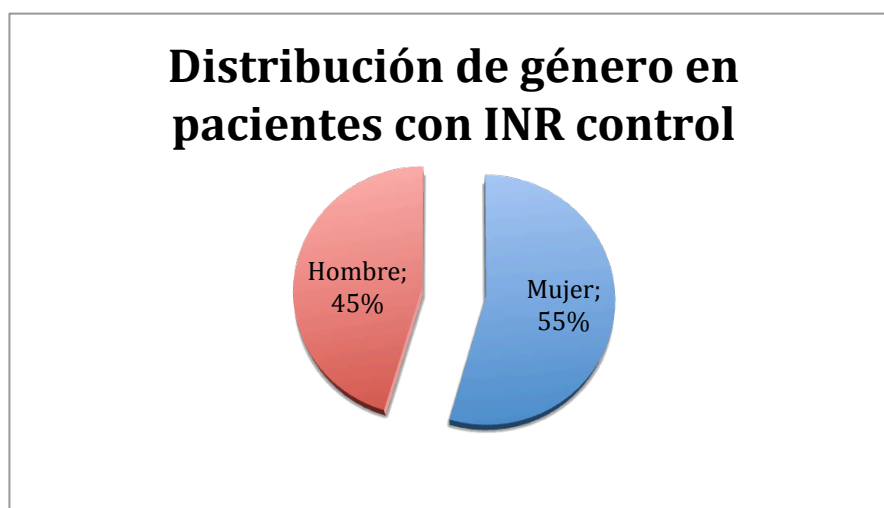


FIGURA 11: Distribución de género en pacientes con INR control

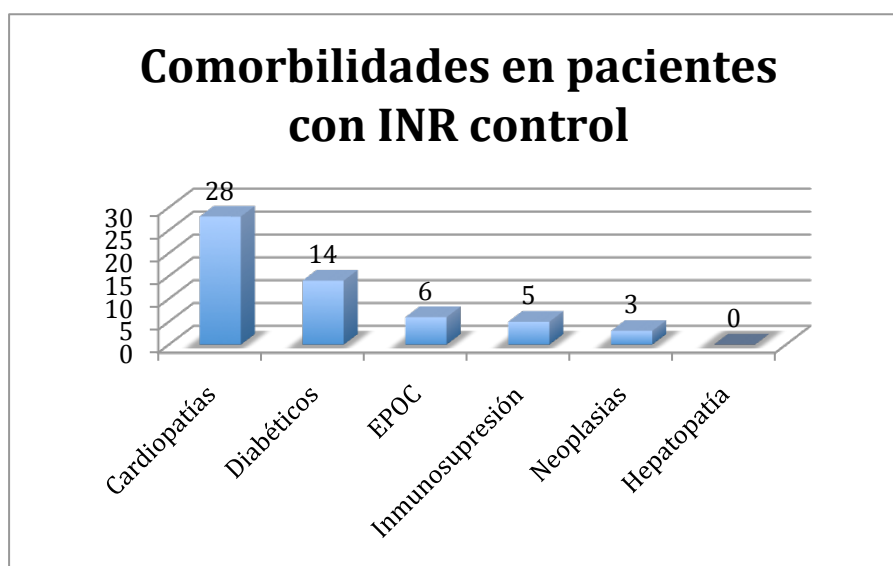


FIGURA 12: Distribución de Comorbilidades en pacientes con INR control

Presentación clínica en pacientes con INR control

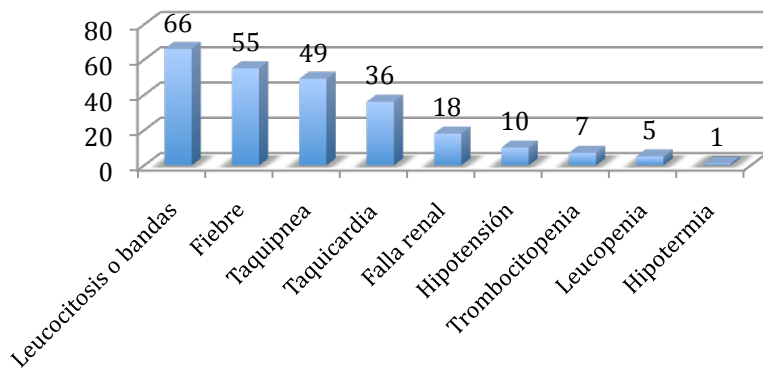


FIGURA 13: Presentación clínica en pacientes con INR control

Sitios de infección en pacientes con INR control

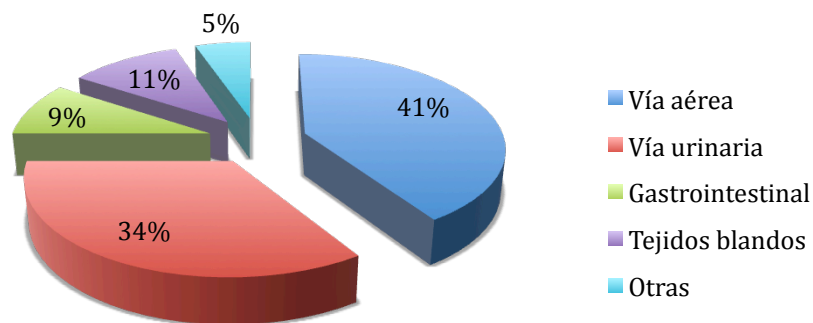


FIGURA 14: Sitios de infección en pacientes con INR control

Evolución en pacientes con INR control

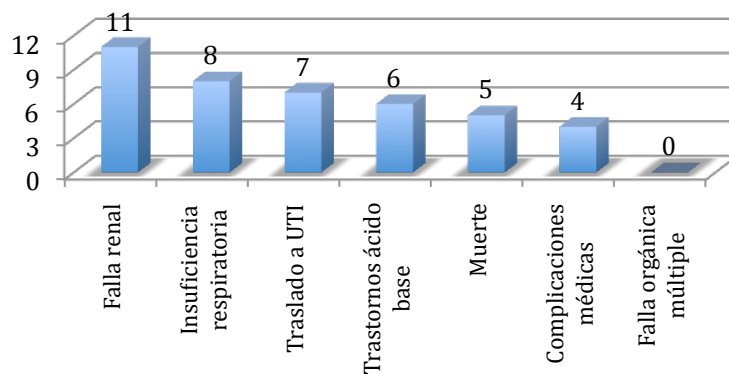


FIGURA 15: Evolución en pacientes con INR control

De los 19 pacientes con I.N.R prolongado, se encontraban 13 hombres (68.4%) y 6 (31.6%) mujeres. Las comorbilidades más frecuentes fueron cardiopatías 14 (73.7%), diabetes mellitus 7 (36.8%) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica 2 (10.5%). La presentación clínica más frecuente fue leucocitosis 16 (84.2%), seguido de fiebre 11 (57.8%), taquipnea 11 (57.8%) y falla renal 10 (52.6%). Los sitios de infección más frecuentes fueron vía urinaria 10 (52.6%), vía aérea 3 (15.8%) y gastrointestinal 2 (10.5%).

Se observó la evolución intrahospitalaria encontrando a 6 (31.5%) pacientes con complicaciones médicas, 5 (26.3%) requirieron traslado a UTI, 5 (26.3%) desarrollaron insuficiencia respiratoria y 4 (21.0%) defunciones en este grupo. El promedio de estancia intrahospitalaria fue de 12.9 días.

Distribución de género en pacientes con INR prolongado

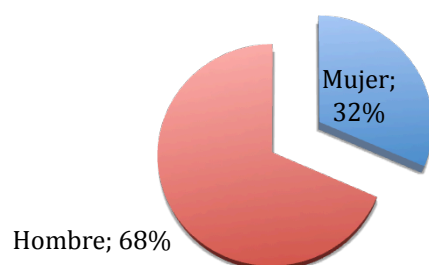


FIGURA 16: Distribución de género en pacientes con INR prolongado

Comorbilidades en pacientes con INR prolongado

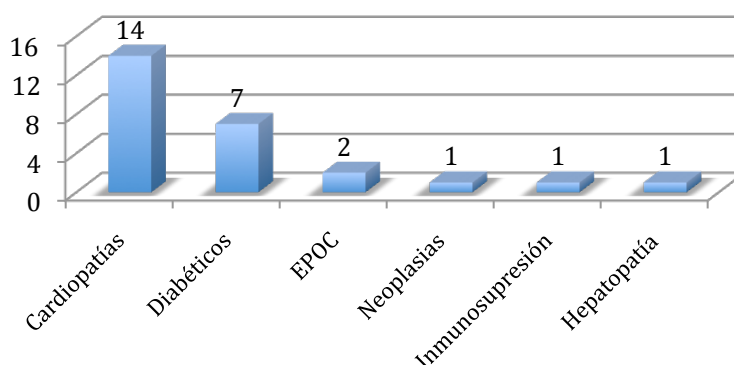


FIGURA 17: Comorbilidades en pacientes con INR prolongado

Presentación clínica en pacientes con INR prolongado

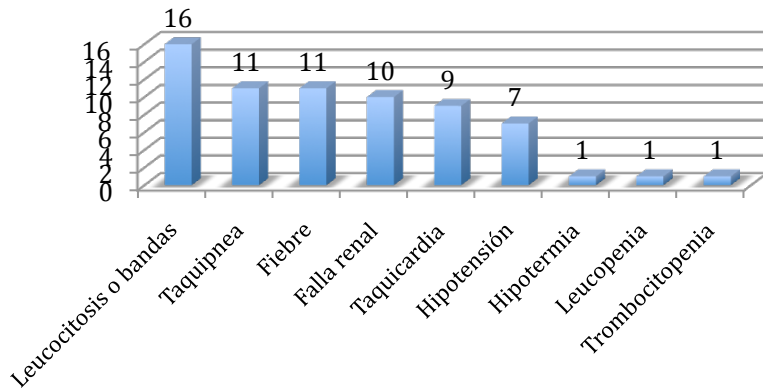


FIGURA 18: Presentación clínica en pacientes con INR prolongado

Sitios de inyección en pacientes con INR prolongado

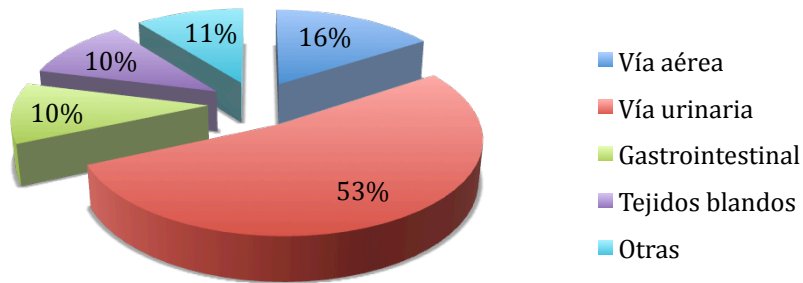


FIGURA 19: Sitios de inyección en pacientes con INR prolongado

Evolución en pacientes con INR prolongado

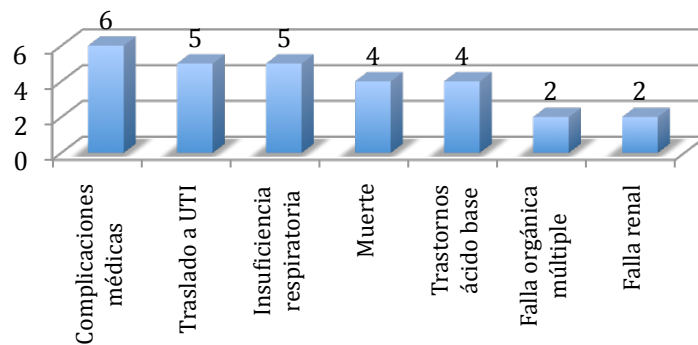


FIGURA 20: Evolución en pacientes con INR prolongado

De los 19 pacientes con INR prolongado, 15 no fallecieron, siendo 10 hombres (66.7%) y 5 mujeres (33.3%). De igual manera se observaba mayor prevalencia de cardiopatas 12 (80%) y diabéticos 5 (33.3%). La gran mayoría se presentaba con leucocitosis 12 (80%), taquipnea 11 (73.3%) y fiebre 9 (60%).

La vía urinaria fue el sitio más frecuente de infección 8 (53.3%, seguido de la vía aérea 2 (13.3%) e infecciones de tejidos blandos 2 (13.3%). En este grupo 3 (20%) pacientes requirieron traslado a UTI, 2 (13.3%) desarrollaron complicaciones médicas y 2 (13.3%) enfermos presentaron falla renal.

Distribución de género en pacientes con INR prolongado que no fallecieron

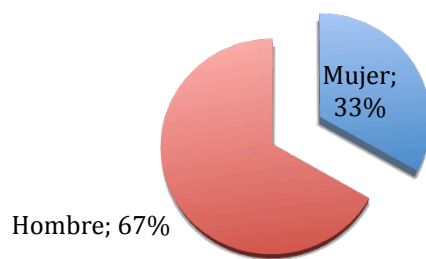


FIGURA 21: Distribución de género en pacientes con INR prolongado que no fallecieron

Comorbilidades en pacientes con INR prolongado que no fallecieron

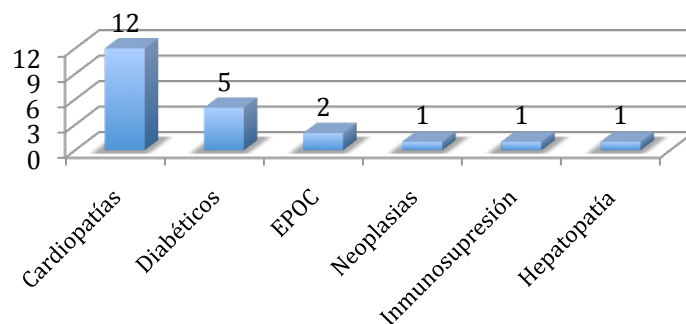


FIGURA 22: Distribución de Comorbilidades en pacientes con INR prolongado que no fallecieron

Presentación clínica en pacientes con INR prolongado que no fallecieron

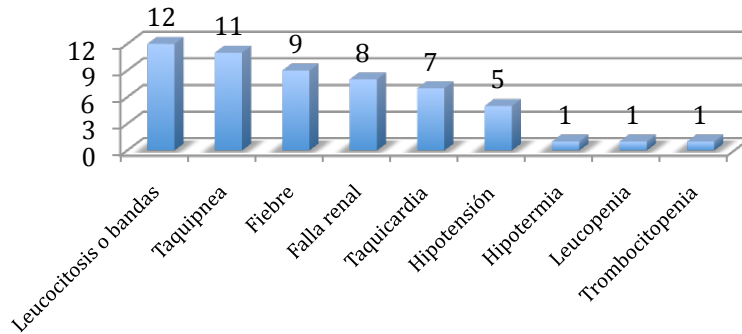


FIGURA 23: Presentación clínica en pacientes con INR prolongado que no fallecieron

Sitios de infección en pacientes con INR prolongado que no fallecieron

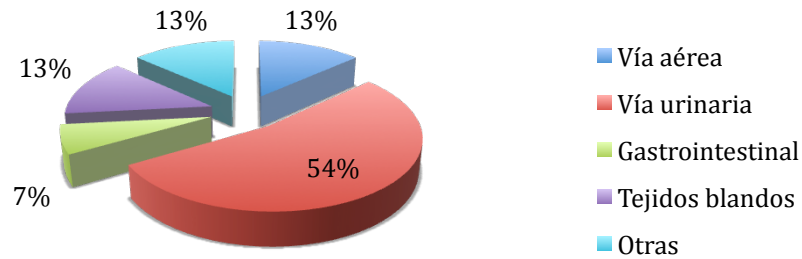


FIGURA 24: Sitios de infección en pacientes con INR prolongado que no fallecieron

Evolución en pacientes con INR prolongado que no fallecieron

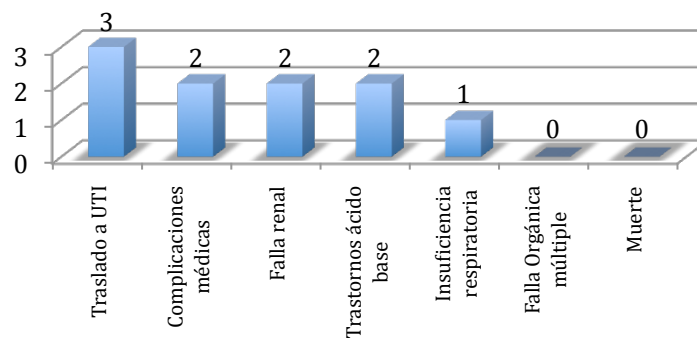


FIGURA 25: Evolución en pacientes con INR prolongado que no fallecieron

De los 4 pacientes con I.N.R prolongado que fallecieron se encontraban 3 (75%) hombres y 1 (25%) mujer. De estos enfermos, 2 (50%) eran cardiopatas y 2 (50%) diabéticos. En este grupo de pacientes 4 (100%) se presentaron con leucocitosis y 2 (50%) se presentaron con taquicardia, 2 (50%) con hipotensión y 2 (50%) con falla renal.

La mitad de los pacientes se presentaban con infección de vías urinarias 2, 1 (25%) con infección de vía aérea y 1 (25%) con infección gastrointestinal. Finalmente de este grupo de pacientes que fallecieron, 4 (100%) presentaron insuficiencia respiratoria y 4 (100%) complicaciones médicas

Distribución de género en pacientes con INR prolongado que fallecieron

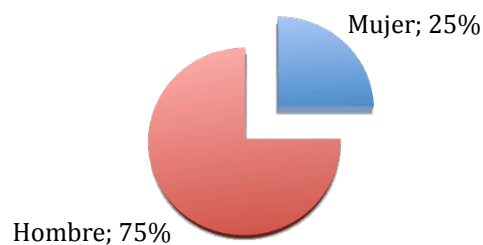


FIGURA 26: Distribución de género en pacientes con INR prolongado que fallecieron

Comorbilidades en pacientes con INR prolongado que fallecieron

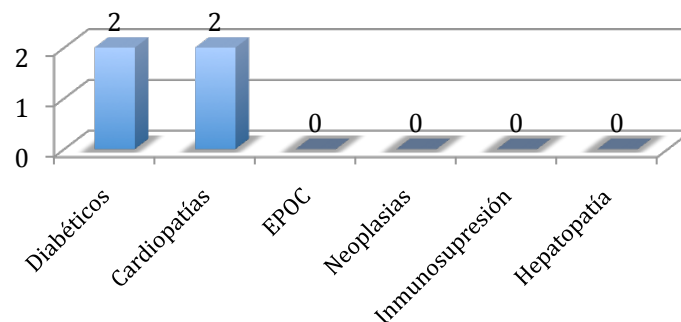


FIGURA 27: Distribución de Comorbilidades en pacientes con INR prolongado que fallecieron

Presentación clínica en pacientes con INR prolongado que fallecieron

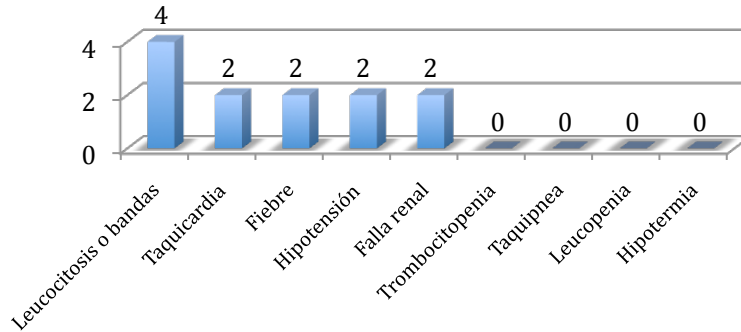


FIGURA 28: Presentación clínica en pacientes con INR prolongado que fallecieron

Sitios de infección en pacientes con INR prolongado que fallecieron

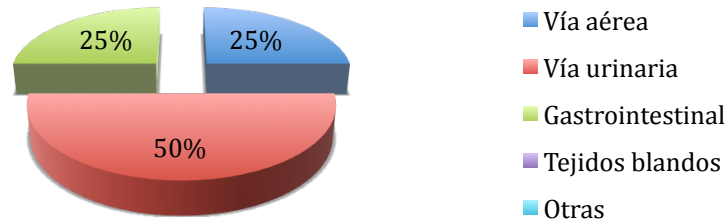


FIGURA 29: Sitios de infección en pacientes con INR prolongado que fallecieron

Evolución en pacientes con INR prolongado que fallecieron

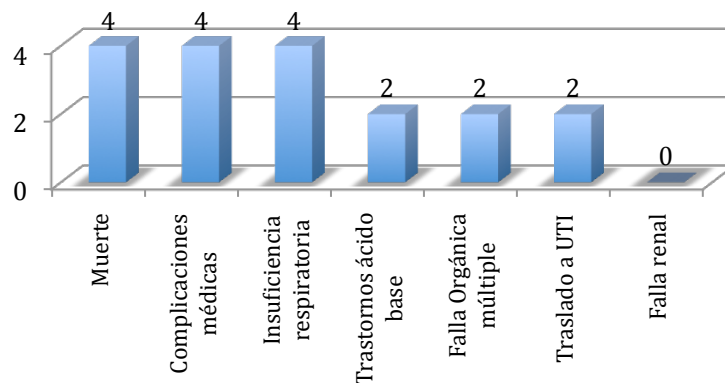


FIGURA 30: Evolución en pacientes con INR prolongado que fallecieron

Finalmente fallecieron 5 pacientes con I.N.R. control, 2 (40%) hombres y 3 (60%) mujeres. En este grupo se encontraban 4 pacientes diabéticos (80%) y 2 cardiopatas (40%). Se observó que los 5 (100%) pacientes se presentaron con taquipnea, 4 (80%) con leucocitosis o bandemia, 2 (40%) con taquicardia, 2 (40%) con fiebre y 2 (40%) con falla renal. El sitio de infección más frecuente fue la vía aérea con 3 (60%) pacientes. De estos pacientes 4 (80%) desarrollaron trastornos ácido base, 3 (60%) insuficiencia respiratoria y 3 (60%) falla renal.

Distribución de género en pacientes con INR control que fallecieron

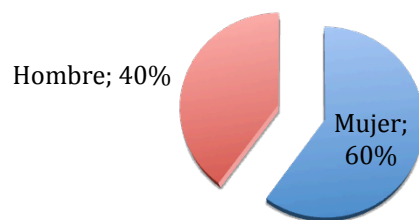


FIGURA 31: Distribución de género en pacientes con INR control que fallecieron

Comorbilidades en pacientes con INR control que fallecieron

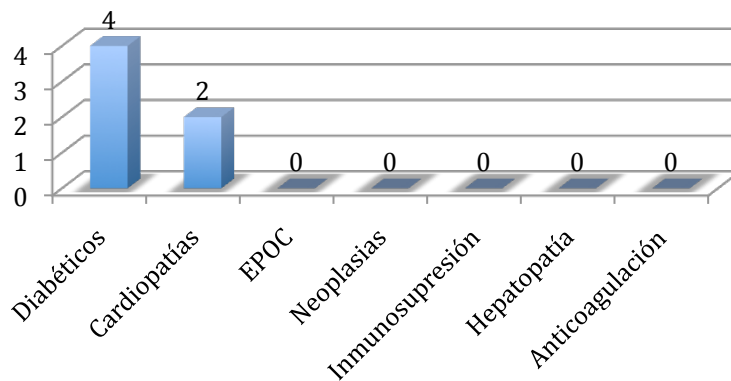


FIGURA 32: Distribución de Comorbilidades en pacientes con INR control que fallecieron

Presentación clínica en pacientes con INR control que fallecieron

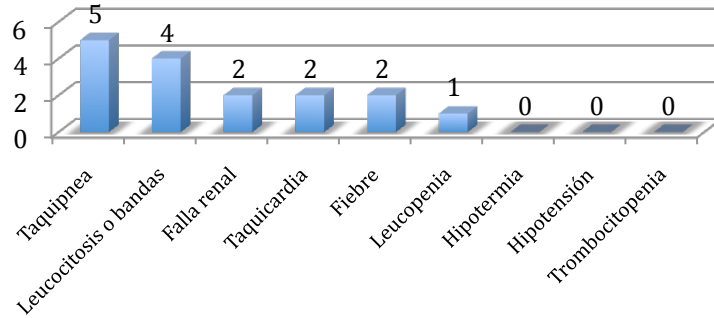


FIGURA 33: Presentación clínica en pacientes con INR control que fallecieron

Sitios de infección en paciente con INR control que fallecieron

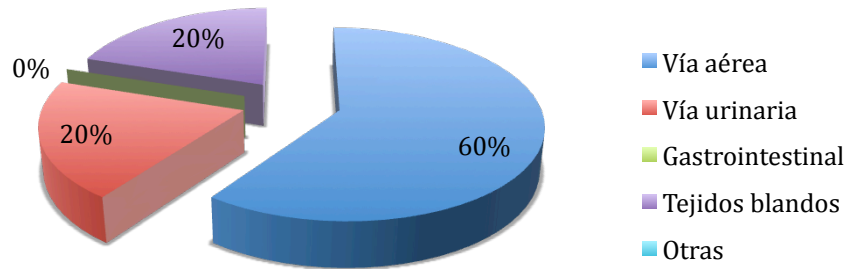


FIGURA 34: Sitios de infección en paciente con INR control que fallecieron

Evolución en pacientes con INR control que fallecieron

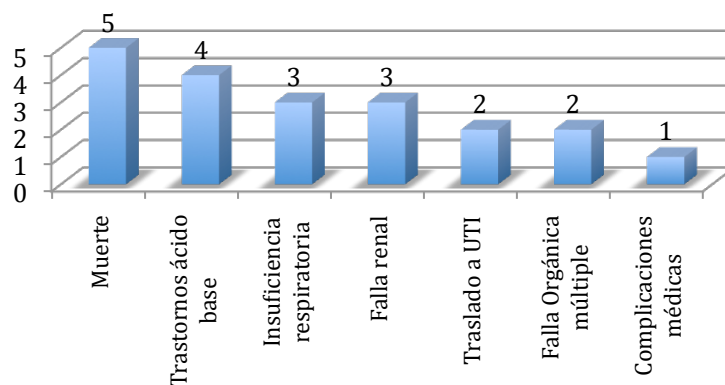


FIGURA 35: Evolución en pacientes con INR control que fallecieron

Comparando los grupos, se observó en el grupo de I.N.R prolongado mayor porcentaje de cardiopatas 14 (73.7%) vs 28 (36.4%) $p < 0.01$. El grupo con I.N.R. prolongado se presentó con mayor incidencia de choque séptico 7 (36.8%) vs 10 (13%) $p < 0.01$ y falla renal al ingreso 10 (52.6 %) vs 18 (23.4%) $p < 0.01$. El promedio de estancia hospitalaria fue mayor en el grupo de I.N.R. prolongado 12.9 vs 6.4 días, así mismo se observó mayor incidencia de muerte 4(21.05%) vs 5(6.49%) $p < 0.05$ y de complicaciones intrahospitalarias 6 (31.5%) vs 4 (5.1%) $p < 0.01$. Se observó un OR de 3.84 (IC=95%) en la mortalidad de enfermos con INR prolongado.

| | INR control (%) | INR prolongado (%) | OR | P |
|------------------------|-----------------|--------------------|------|-------|
| Diabéticos | 18.2 | 36.8 | 2.6 | 0.07 |
| Cardiopatas | 36.4 | 73.7 | 4.9 | 0.03 |
| Choque | 13 | 36.8 | 3.9 | 0.01 |
| Insuficiencia renal | 23.4 | 52.6 | 3.9 | 0.01 |
| Traslado a UTI | 9 | 26.3 | 3.5 | 0.04 |
| Muerte | 6.4 | 21 | 3.84 | 0.05 |
| Complicaciones médicas | 5.1 | 31.5 | 8.4 | 0.007 |

TABLA 2: Comparación de morbilidad y mortalidad de pacientes con sepsis del grupo control con grupo de i.N.R prolongado

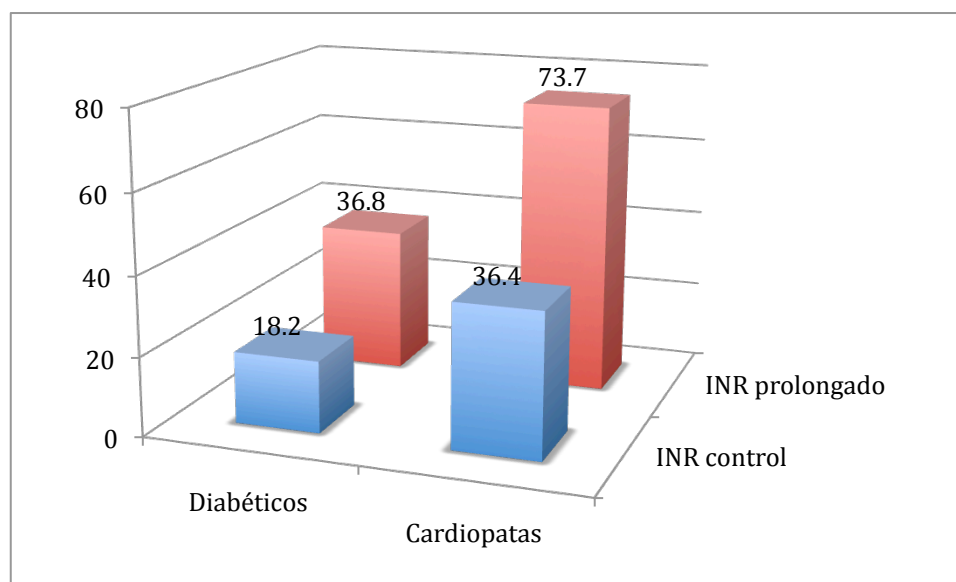


FIGURA 36: Comparación de las comorbilidades al ingreso de los pacientes con I.N.R control e I.N.R prolongado

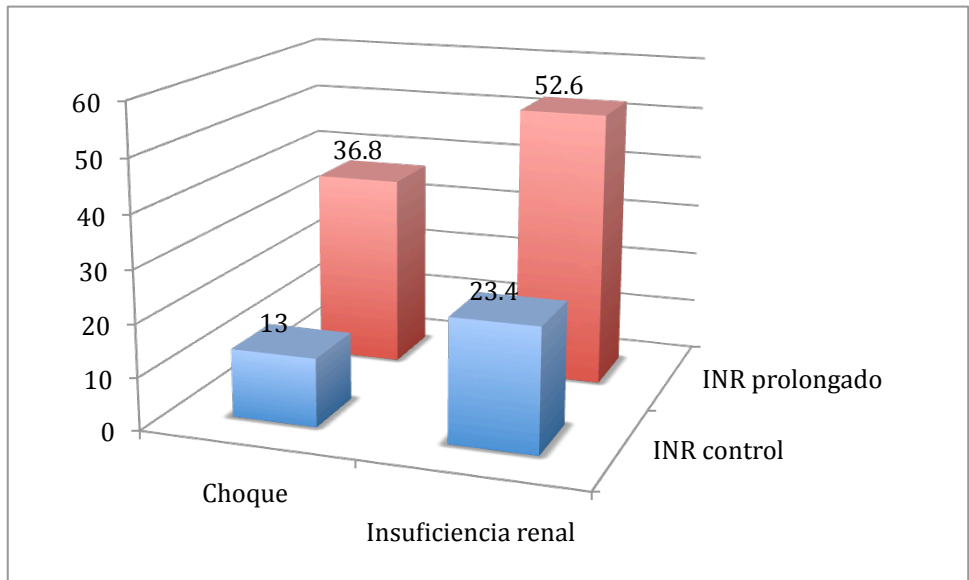


FIGURA 37: Comparación de las complicaciones médicas de los pacientes con I.N.R control e I.N.R prolongado

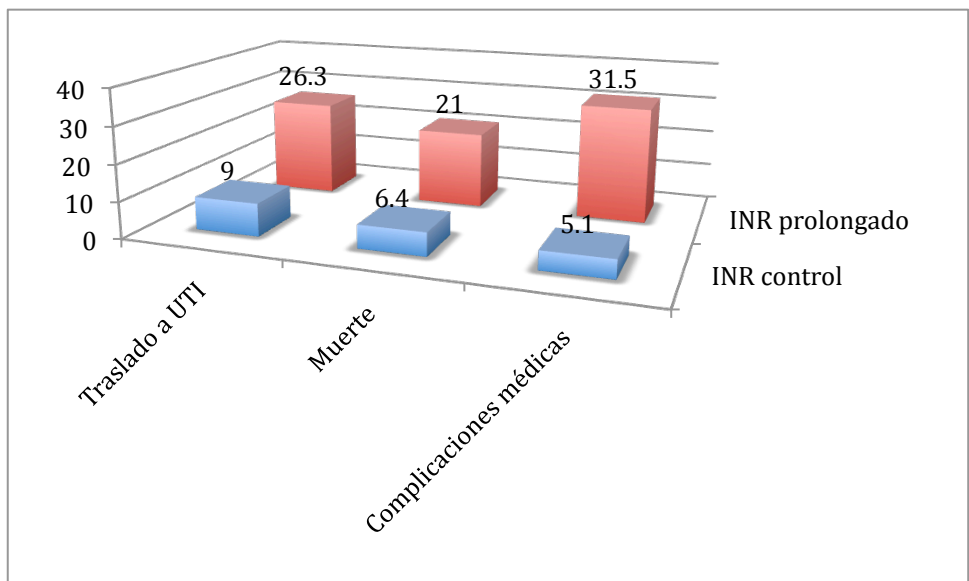


FIGURA 38: Comparación de las complicaciones médicas y mortalidad de los pacientes con I.N.R control e I.N.R prolongado

Finalmente en los enfermos fallecidos con I.N.R. control, tenían mayor promedio de edad 89.6 vs 76 años, presentaron mayor incidencia de taquipnea 5(100%) vs 0(0%), tuvieron menos días de hospitalización hasta su muerte 5.2 vs 19.5 días y desarrollaron con mayor frecuencia insuficiencia renal 3(60%) vs 0 (0%) que los pacientes con I.N.R. prolongado.

DISCUSIÓN

La sepsis constituye una de las principales causas de mortalidad en pacientes hospitalizados y también representa un gasto importante en los sistemas de salud. Se ha observado en diferentes estudios que un tratamiento temprano de estos enfermos constituye la piedra angular de la sobrevida.

Para iniciar un tratamiento oportuno es necesario identificar tempranamente a los pacientes con sepsis, pero también es necesario estratificar el riesgo de complicaciones en estos pacientes. Se han propuestos diferentes marcadores clínicos y paraclínicos para evaluar la gravedad de la sepsis. Entre ellos se encuentran los niveles de lactato, trombocitopenia, oliguria y alteraciones del estado de alerta.

Se ha observado in vivo que los pacientes con sepsis grave cursan con alteraciones en la cascada de la coagulación. El tiempo de protrombina o I.N.R. constituyen marcadores fáciles, rápidos y de bajo costo. En el presente estudio se observó que pacientes con sepsis que ingresan con I.N.R. mayor de 1.2 cursan con mayor mortalidad así como mayor incidencia de choque séptico, falla renal al ingreso, y complicaciones intrahospitalarias, principalmente cardiovasculares (cardiopatía isquémica, arritmias).

De igual manera el estudio permitió observar que casi una tercera parte de los pacientes con sepsis no cuentan con tiempos de coagulación a su ingreso. Lo anterior refleja la falta de conocimiento de la utilidad de los tiempos de coagulación en la valoración de pacientes con sepsis.

Una de las limitaciones del estudio fue el tamaño de la muestra, lo que no permitió alcanzar valores estadísticamente significativos de algunas comparaciones que probablemente tengan valor clínico.

El uso de I.N.R. al ingreso de enfermos con sepsis constituye una herramienta complementaria en la evaluación de estos pacientes, con la ventaja de ser de bajo costo y rápido procesamiento. Todo paciente con sepsis debe contar con I.N.R. a su ingreso hospitalario.

CONCLUSIONES

Los enfermos que ingresan con I.N.R. prolongado (>1.2) tienen mayor morbi-mortalidad intrahospitalaria y mayor tiempo de estancia intrahospitalaria. La activación de la cascada de coagulación se relaciona con el pronóstico en enfermos con sepsis. El tiempo de protrombina es un marcador de actividad de coagulación en estos enfermos, cuya prolongación se asocia con elevada mortalidad. Por lo anterior el I.N.R al ingreso hospitalario debe ser utilizado para pronóstico en este grupo de enfermos.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio se realizó de forma observacional y retrospectiva, sin interferir en el manejo médico de los pacientes. No existe ningún conflicto de interés. Por lo anterior no representa ningún riesgo para el paciente o el investigador.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación del estudio es la n de su población, debido a que no todos los pacientes contaban con expediente clínico completo o tiempos de coagulación a su ingreso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mohammed I, Nonas S. Mechanisms, Detection and Potential Management of Microcirculatory Disturbances in Sepsis. *Crit Care Clin* 26 (2010) 393-408.
2. Schrier R, Wang W. Acute Renal Failure and Sepsis. *N Engl J Med.* 351; 2 (2004). 159-168.
3. Levi M. The coagulation Response in Sepsis. *Clin Chest Med* 29 (2008) 627-647.
4. Levi M, et al. Coagulation Biomarkers in Critically Ill Patients. *Crit Care Clin* 27 (2011) 281-297.
5. Hotchkiss R, Karl I. The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. *N Engl J Med* 384;2 (2003). 138-149.
6. Ferrer R, Artigas A. Physiologic Parameters as Biomarkers: What can We Learn from Physiologic Variables and Variation? *Crit Care Clin.* 27 (2011). 229-240.
7. Parrillo J. Pathogenic Mechanisms of Septic Shock. *N Engl J Med.* 328 (1993). 1471-1477.
8. Nguen H, et al. Severe Sepsis and Septic Shock: Review of the Literature and Emergency Department Management Guidelines. *Annals of Emergency Medicine.* 2006. 28-46.
9. Membreño J. Fisiopatología de la septicemia: un enfoque molecular. *Med Int Mex* 2008;24 (4):304-12.
10. Opal S. The Evolution of the Understanding of Sepsis, Infection, and the Host Response: a Brief History. *Crit Care Clin* 25 (2009) 637-663.
11. Funk D, et al. Sepsis and Septic Shock: A History. *Crit Care Clin* 25 (2009) 83-101.
12. Lundy D, Trzeciak S. Microcirculatory Dysfunction in sepsis. *Crit Care Clin* 25 (2009). 721-731.
13. Levi M, et al. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med.* 341 (1999). 586-95.