



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.
SERVICIO DE HEMATOLOGÍA

**“Evaluación del fibrinógeno plasmático como marcador de severidad y pronóstico en
pacientes con sepsis en el Hospital General de México”**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA

PRESENTA

Gabriel Aceves Castillo

ASESOR

Carlos Martínez Murillo

México Distrito Federal, noviembre 2014



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.

INDICE

Antecedentes.....	página 3
Planteamiento del problema.....	página 5
Justificación.....	página 6
Hipótesis.....	página 7
Objetivos.....	página 8
Metodología.....	página 9
Procedimiento.....	página 14
Resultados.....	página 17
Discusión de resultados.....	página 22
Conclusiones	página 24
Bibliografía	página 25
Anexos.....	página 27

ANTECEDENTES

El síndrome de respuesta inflamatoria (SRI) y la sepsis son atribuidos a una respuesta sistémica inflamatoria y a una dis- regulación de la coagulación, a menudo causando Coagulopatía Intravascular Diseminada (CID), falla micro vascular y disfunción orgánica múltiple, pueden terminar en disfunción orgánica múltiple y sepsis.^{1,2}

Los productos de degradación del fibrinógeno y fibrina: dímeros D, BB15- 42 y la fibrina soluble están incrementados en pacientes con sepsis y disfunción orgánica pero la contribución de estos productos en la fisiopatogenia de la sepsis es aún desconocido.^{3,4}

El fibrinógeno es una glucoproteína de 340 kDa sintetizada en el hígado, está compuesto por 2 conjuntos de 3 cadenas polipeptídicas cada una, A α , B β y Y. Las cadenas están conectadas por puentes disulfuro en su componente N- terminal en el nódulo central E, el carbono terminal de las cadenas B β y Y a partir de los dominios externos D.

Durante la coagulación la trombina rompe el fibrinógeno liberando la porción N- terminal de A α (A α 1- 16, fibrinopeptido A (FpA) y de B β (B β - 15, FpB), iniciando la formación del coagulo de fibrina mediante polimerización^{5 6}

La fibrinólisis está controlada principalmente por la plasmina, la cual escinde la fibrina resultado en la formación de dímeros D, fragmentos D y E, B β 15- 42 y pequeños fragmentos de cadenas α .^{7 8}

El fibrinógeno y la fibrina intervienen en el proceso de la inflamación modulando la adhesión leucocitaria y alterando la expresión de citocinas y quimiocinas de los leucocitos y las células endoteliales.

La adhesión leucocitaria es atribuida a la unión del fibrinógeno y/o fibrina a varias integrinas y moléculas como $\alpha_V\beta_3$ ó $\alpha_X\beta_2$ (CD 11c/CD 18) ^{9 10}. La integrina leucocitaria $\alpha_M\beta_2$, también llamada antígeno 1 del macrófago (Mac- 1 o CD 11b/CD 18) es uno de los principales receptores del fibrinógeno reconociendo una secuencia específica dentro de la cadena gama de nódulo D, que medía la migración leucocitaria ^{11 12}

El fibrinógeno actúa como un puente, incrementando la interacción endotelio- leucocito mediante la unión a la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM- 1) ¹³, la cual se encuentra aumentada por la inducción de ICAM- 1 en respuesta al fibrinógeno y a la fibrina ¹⁴.

A pesar de existir evidencia de la adhesión leucocitaria dependiente de fibrinógeno y fibrina, estudios *in vivo* demuestran que los leucocitos y las plaquetas realmente no se acumulan en el coágulo de fibrina por que el fibrinógeno soluble o el plasminógeno se unen a la superficie de el coágulo de fibrina ^{15 16}

Sin embargo el fibrinógeno y la fibrina también modulan la respuesta inflamatoria de células mononucleares periféricas y las células endoteliales, regulando la expresión de citocinas y quimiocinas. Por lo tanto la exposición del fibrinógeno a las células endoteliales induce la expresión de interleucina 8 (IL-8) de manera dependiente de tiempo y concentración.¹⁷

En las células mononucleares periféricas el fibrinógeno y la fibrina inducen la producción de factor de necrosis tumoral (TNF- α , IL- 1 β , IL- 6 y especies reactivas de oxígeno (ROS). El incremento de la IL- 1 β en respuesta a la adhesión de los monocitos al fibrinógeno es mediado por Mac- 1, protein cinasa C (PKC) y el factor nuclear kappa B (NF- κ B) ¹⁰. Además la exposición del fibrinógeno a los macrófagos induce la expresión de quimiocinas, entre ellas; la Proteína Inflamatoria del Macrófago 1 (MIP-1), MIP- 2 y Proteína

Quimioatrayente del Macrófago 1 (MCP-1) mediante la señalización vía TLR 4 (Toll like receptor 4), como lo demuestran algunos modelos murinos ¹⁸.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se ha demostrado que la fibrina y el fibrinógeno participan de forma activa en el proceso de inflamación (modulando la adhesión leucocitaria, alterando la expresión de citocinas y quimiocinas de los leucocitos y las células endoteliales, así como en la adhesión leucocitaria) y de particular interés en la respuesta sistémica inflamatoria asociada a sepsis; la utilidad de su determinación como marcador de severidad y/o pronóstico no ha sido estudiada, por lo cual es de interés conocer si existe relación entre los niveles de fibrinógeno, la severidad de la sepsis y el pronóstico en los pacientes que ingresan al Hospital General de México.

JUSTIFICACIÓN

En la actualidad existen marcadores séricos que ayudan a establecer la severidad, pronóstico y respuesta al tratamiento, como la pro-calcitonina, gelatinasa de neutrófilo, IL-6, entre otras; sin embargo su elevado costo hace que estas herramientas no estén disponibles en la mayor parte de los hospitales, por lo cual es necesario estudiar otras moléculas que están implicadas en el proceso inflamatorio a sepsis y que podrían utilizarse como herramientas para ayudar a establecer la severidad y pronóstico.

HIPÓTESIS

Los niveles de fibrinógeno se encuentran alterados en los pacientes con sepsis, siendo su concentración mayor en base a la severidad de la sepsis, determinada con la escala de APACHE-II y se puede utilizar como marcador en cuanto al pronóstico.

OBJETIVOS

General

Determinar si existe relación entre los niveles de fibrinógeno con la gravedad de la sepsis (establecida mediante la escala de APACHE II) y la mortalidad a los 28 días.

Específicos

Evaluar si los niveles de fibrinógeno al momento del diagnóstico se relacionan con las complicaciones asociadas a la sepsis (necesidad de apoyo mecánico ventilatorio, días de hospitalización, días de duración de choque séptico)

Evaluar el comportamiento de los niveles de fibrinógeno durante la evolución de la sepsis desde su diagnóstico hasta su desenlace.

METODOLOGÍA

DISEÑO DE ESTUDIO.

Observacional, descriptivo, prolectivo, de tipo cohorte prospectiva

UNIVERSO.

Pacientes que ingresen al servicio de Medicina Interna del Hospital General de México con diagnóstico de sepsis de cualquier origen.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes mayores de 18 años
- Que ingresen al servicio de Medicina Interna del Hospital General de México
- Con diagnóstico de sepsis
- Que se les determine la concentración de fibrinógeno a su ingreso

CRITERIOS DE NO INCLUSION

- Que soliciten no acepten el tratamiento propuesto por el servicio tratante
- Con insuficiencia hepática crónica previamente diagnosticada
- Con trastornos de la coagulación previamente establecidos
- Que ingresen a urgencias trasladados de otro hospital

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

Pacientes que retiren su consentimiento informado
Abandonen el estudio
Fallecimiento por otra causa diferente a sepsis

Tipo de muestreo:

Muestreo no probabilístico de casos consecutivos;

Tamaño de muestra

Tamaño de muestra para estudio de Cohorte. (Lwanga, Lemshow)

$$n = \frac{z_{1-\alpha/2}^2 [(1 - P_1)/P_1 + (1 - P_2)/P_2]}{\ln^2(1 - \epsilon)}$$

P1 = probabilidad esperada de la enfermedad en los expuestos

Po = Probabilidad esperada de la enfermedad en los no expuestos

Z α = Nivel de significancia

1-E = Precisión deseada

Z α = 1.96

P1 = IE = 0.7

Po = $\bar{I}\bar{E}$ = 0.3

Precisión = 0.6

Más 20% de pérdidas probablemente esperadas: 48 pacientes enfermos

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES.

Variable	Definición	Tipo de variable	Unidades de medición
Edad	Edad cumplida en años al momento de su inclusión al estudio	Discontinua	Años
Sexo	Fenotipo asociado a caracteres sexuales primarios y secundarios	Dicotómica	Masculino Femenino
Co- morbilidades	Cualquier enfermedad crónica diagnosticada previa a su ingreso con los criterios específicos para cada una de ellas	Nominal	Diabetes, Hipertensión arterial, Insuficiencia Hepática, Insuficiencia Renal Crónica, EPOC, Cáncer, Obesidad, etc.
Paciente con Infección	Paciente con datos clínicos y para clínicos de algún foco infeccioso sospechado o confirmado mediante cultivo bacteriológico	Dicotómica	Si/No
Foco infeccioso sospechado	Paciente con infección en el cual aun no se tiene estudio bacteriológico documentado, sin embargo se tiene indicios del tejido órgano y/o sistema donde se originó la infección.	Nominal	Sistema Nervioso Central Respiratorio Abdominal Urinario Tejidos blandos Asociado a catéteres vasculares
Foco infeccioso confirmado	Paciente con infección en el cual se tiene estudio bacteriológico documentado mediante tinción gram y/o cultivo a partir de una muestra biológica de un tejido órgano y/o sistema donde se originó la infección	Nominal	Sistema Nervioso Central Respiratorio Abdominal Urinario Tejidos blandos Asociado a catéteres vasculares

Infección adquirida en la comunidad	Proceso infeccioso que se manifiesta antes de su internamiento y/o 48 hrs previas al ingreso hospitalario	Dicotómica	Si/No
Infección nosocomial	Proceso infeccioso que se manifiesta por lo menos 48 hrs después del ingreso del paciente	Dicotómica	Si/No
Respuesta sistémica inflamatoria	Manifestaciones sistémicas asociadas al proceso infeccioso (taquicardia, taquipnea, leucocitosis, fiebre, hipotermia)	Dicotómica	Si/No
Sepsis	Infección sospechada o confirmada asociada a manifestaciones de respuesta sistémica inflamatoria	Dicotómica	Si/No
Falla orgánica	Definida como la falla en la función de un órgano específico, determinada por parámetros clínicos y/o paraclínicos. Ver anexo .	Nominal	Falla Renal Aguda Falla Respiratoria Falla Cardiovascular Falla Hematológica Falla Hepática
Choque séptico	Sepsis asociada a hipotensión refractaria a la reanimación adecuada con líquidos y/o necesidad de aminas vaso activas.	Dicotómica	Si/No

APACHE	Escala de severidad multivariable, indicador pronóstico de mortalidad	Discontinua	
Días de Terapia Intensiva	Tiempo transcurrido desde el ingreso a una unidad de cuidados intensivos hasta el momento de su egreso de dicha unidad	Discontinua	Días
Necesidad de Apoyo Mecánico Ventilatorio	Requerimiento de asistencia artificial mediante la inserción de un tubo o cánula en la vía aérea para mantener la función pulmonar en cualquier modalidad	Dicotómica	Si /No
Días de Apoyo Mecánico Ventilatorio	Tiempo transcurrido desde el inicio del Apoyo Mecánico Ventilatorio hasta el retiro de la misma.	Discontinua	Días
Motivo de egreso	Razón por la cual el paciente abandona el servicio tratante	Nominal	Defunción Mejoría Alta voluntaria Alta por máximo beneficio Traslado a otro hospital
Defunción asociada a infección	Muerte atribuida directamente al proceso infeccioso.	Dicotómica	Si/No

PROCEDIMIENTO

A todo paciente que ingresa al servicio de Medicina Interna procedente de urgencias, consulta externa o traslado de otra unidad con el diagnóstico de sepsis y que cumpla con los criterios de inclusión se le toman muestras de sangre mediante punción venosa periférica o a través de catéter intravascular; un tubo con EDTA, uno con citrato y uno sin anticoagulante para la determinación de citometría hemática, fibrinógeno y química sanguínea, respectivamente al momento de establecer el diagnóstico de sepsis, el investigador asociado envía las muestras al laboratorio de hematología (204) para su análisis. Se realiza historia clínica completa y determinación de la escala de severidad y pronóstico (APACHE II). Se realiza la toma de muestras biológicas para cultivos bacteriológicos e inició de tratamiento antibiótico en base a los manuales de procedimientos del Hospital General de México a juicio del médico tratante. El investigador asociado realiza el seguimiento de la evolución del paciente de forma diaria, con registro en la tabla de captura de los cambios en la condición clínica del paciente, registrando las variables en estudio incluyendo los niveles de fibrinógeno de forma semanal hasta el momento de su egreso, registrando el día y motivo de egreso (mejoría, defunción, traslado o alta voluntaria). El coordinador recaba las hojas de captura de los investigadores asociados y realiza el análisis de los datos.

Análisis estadístico:

Se realizarán medidas de tendencia central y de dispersión para verificar la normalidad de éstas, se determinará proporciones, tablas y gráficos para descripción de la población.

Las variables continuas se compararán entre los pacientes en base al nivel de fibrinógeno de acuerdo a la severidad de sepsis usando la prueba t de

Student, y las variables categóricas se compararán usando la prueba de chi-cuadrada, intervalos de confianza del 95% en diferentes grado de sepsis. Análisis de regresión logística y análisis multivariado, curvas ROC para analizar el comportamiento del fibrinógeno en función de su especificidad y sensibilidad para predecir mortalidad.

En todos los casos se considerarán significativos los valores de "p" menores de 0.05, todos los cálculos se efectuarán con el paquete Statistical Package For The Social Sciences Versión 17.0 para Windows (SPSS Inc. Chicago, Ill)

El protocolo se entregará al Comité de Investigación del Hospital General de México de la Secretaría de Salud para su evaluación, aceptación y apoyo económico de exámenes de laboratorio y gabinete.

Consideraciones éticas.

El estudio consistirá en una evaluación clínica inicial y vigilancia subsecuente hasta el término del desenlace que tenga cada uno de los pacientes y se solicitará su consentimiento informado para participar en un estudio con una primera evaluación que incluye historia clínica, la toma de muestras y aplicación de cuestionarios para identificar factores de riesgo e indicadores pronósticos de la enfermedad la toma de muestras de laboratorio y gabinete son de riesgo mínimo a los pacientes se les dará un registro con el cual serán identificados por un número de folio en la base de datos y no se revela la identidad de los pacientes.

De acuerdo a la LGS en materia de investigación en Seres Humanos Capítulo I Artículo 13, 14 apartados 1-VI y capítulo II Investigación con riesgo mínimo. (Anexo 6)

Relevancias y expectativas.

Se espera que los resultados obtenidos en el estudio nos esclarezcan un punto de sensibilidad y especificidad del fibrinógeno en el paciente con sepsis donde podamos detectar la severidad de la enfermedad y su desenlace, con la obtención de estos resultados se emitirá para su publicación en revista de alto impacto.

Recursos disponibles.

El hospital cuenta con pacientes que acuden al Servicio de Urgencias donde se les realizan historia clínica, estudios de laboratorio y gabinete, se detectarán los casos y se les realizarán los diferentes estudios previamente mencionados.

Recursos a solicitar.

Ninguno

Factibilidad del proyecto.

El estudio se considera puede ser factible.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 120 pacientes que ingresaron al hospital con el diagnóstico de sepsis, de los cuales 33 fueron excluidos (29 por no contar con los datos clínicos y de laboratorio completos en el expediente, 1 paciente con diagnóstico de cáncer y 3 por defunción asociada a otra causa diferente a la sepsis).

A 87 pacientes se les realizó el diagnóstico de "sepsis" de cualquier etiología y que cumplieron con los criterios de ingreso, sin embargo en 15 pacientes no se pudo completar el seguimiento por lo cual fueron eliminados del estudio.

Con respecto a las variables demográficas; la media de edad fue de 53 años (SD ± 20), la distribución en base al sexo fue de 59 % hombres y 40% mujeres.

El foco infeccioso atribuible como causa de la sepsis se pudo determinar en 72 pacientes y se distribuyó de la siguiente manera; 38 (52%) pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, 10 (7.2%) con pie diabético, 9 (12.5%) con celulitis, 8 (11.1%) con sepsis abdominal, 4 (5.5%) con infección sanguínea asociada a catéter central y 3 (4.1%) con urosepsis (incluyendo pielonefritis y cistitis enfisematosa)

Al determinar los niveles de fibrinógeno distribuidos por foco infeccioso se observó un valor de 664 mg/dl (SD ± 150) para los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, 860 mg/dl (SD ± 200) para los pacientes con pie diabético, 840 mg/dl (SD ± 130) para los pacientes con celulitis, 644 mg/dl (SD ± 120) en los pacientes con sepsis abdominal, 507 mg/dl (SD ± 180) en los

pacientes con infección asociada a catéter central, y 756 mg/dl (SD \pm 190) en los pacientes con urosepsis.

Para estratificar a los pacientes en cuanto a la severidad del proceso séptico se ordenaron a los pacientes en grupos en base al puntaje de APACHE II (como "estándar de oro" para predecir pronóstico) y se determinó la media de fibrinógeno en cada grupo al ingreso (Tabla 1), se observó que los pacientes con APACHE II entre 0 a 10 tuvieron una concentración de fibrinógeno de 796 mg/dl (SD \pm 201), para el grupo con puntaje entre 11- 20 la concentración de fibrinógeno fue de 653 mg/dl (DS \pm 120), los pacientes con APACHE II entre 21- 30 tuvieron concentraciones de fibrinógeno de 649 mg/dl (\pm SD 150), cuando la puntuación fue de 31- 40 la concentración sérica de fibrinógeno fue de 550 mg/dl (DS \pm 180) y finalmente cuando la puntuación fue mayor a 40 el valor de la concentración de fibrinógeno fue de 258 mg/dl (SD \pm 150).

Estratificación en base a la severidad de la sepsis (APACHE II)		
APACHE II	Número de pacientes	Concentración media de fibrinógeno (mg/dl)
0- 10	14	796 (SD \pm 201)
11- 20	27	653 (DS \pm 120)
21- 30	23	649 (SD \pm 150)
31- 40	5	550 (SD \pm 180)
Mayor de 41	1	258

Fig. 1 Estratificación en base a APACHE II y la concentración de fibrinógeno

Por otra parte, se establecieron grupos en base a los niveles plasmáticos de fibrinógeno al momento del diagnóstico de sepsis, se determinó la "mortalidad estimada" mediante el puntaje de APACHE II y la mortalidad "real"; se observó que para los pacientes que ingresaron con niveles de fibrinógeno menor de 400

mg/dl la mortalidad real fue prácticamente del 100% , correspondiendo a los pacientes que tuvieron una calificación de APACHE II más alta, mientras que para los pacientes con fibrinógeno entre 401 a 800 mg/dl, la mortalidad real fue prácticamente igual a la esperada (entre 25- 50%), correspondiendo a calificaciones de APACHE II entre 14 a 21; en cuanto a el grupo con niveles de fibrinógeno más altos correspondientes a 801- 900 mg/dl la mortalidad estimada por APACHE II (25%) fue muy cercana a la “mortalidad real” (33%),por último; la “mortalidad real” menor se observó en el grupo de pacientes con fibrinógeno más alto (> 900 mg/dl) , siendo los pacientes que tuvieron calificaciones de APACHE II de 15 puntos (mortalidad estimada 25%) y “mortalidad real” de 0% (fig. 2).

Fibrinógeno	No. Pacientes	Defunciones	APACHE II	Mortalidad estimada por APACHE (%)	Mortalidad Real (%)
<200	1	1	21	40	100
201- 300	4	4	24	40	100
301- 400	1	1	14	15	100
401- 500	4	1	14	15	25
501- 600	2	1	24	40	50
601- 700	2	1	21	40	50
701- 800	6	3	21	40	50
801- 900	3	1	18	25	33.3
900- 1000	7	0	15	25	0

Fig. 2 Comparación de la “mortalidad estimada” (mediante APACHE II y la “mortalidad real”, estratificada mediante los niveles de fibrinógeno al ingreso

Se obtuvieron las curvas ROC, para determinar si el comportamiento del Fibrinógeno como marcador pronóstico de mortalidad comparado con la calificación de APACHE II; la determinación fue 0.720 para APCHEII comparado con 0.857 para Fibrinógeno, la diferencia resultó estadísticamente significativa ($p < 0.05$) (Fig. 3 y Fig. 4). Se determinó el punto de cohorte de Fibrinógeno de mayor especificidad y sensibilidad el cual fue de 450 mg/dl.

Área Bajo la Curva para FIBRINÓGENO

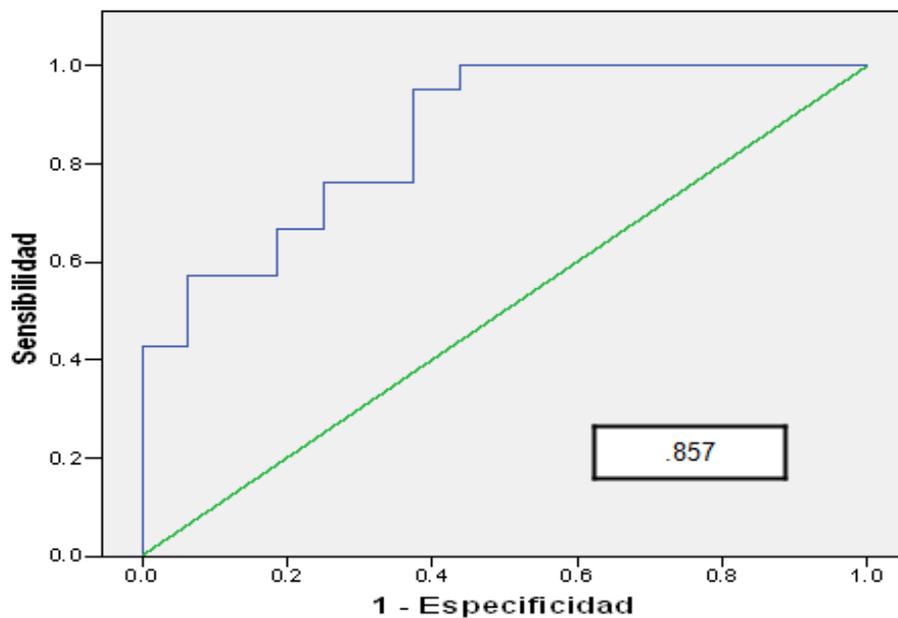


Fig. 3 Comparación del área bajo la curva para FIBRINÓGENO (0.857). $p < 0.05$.

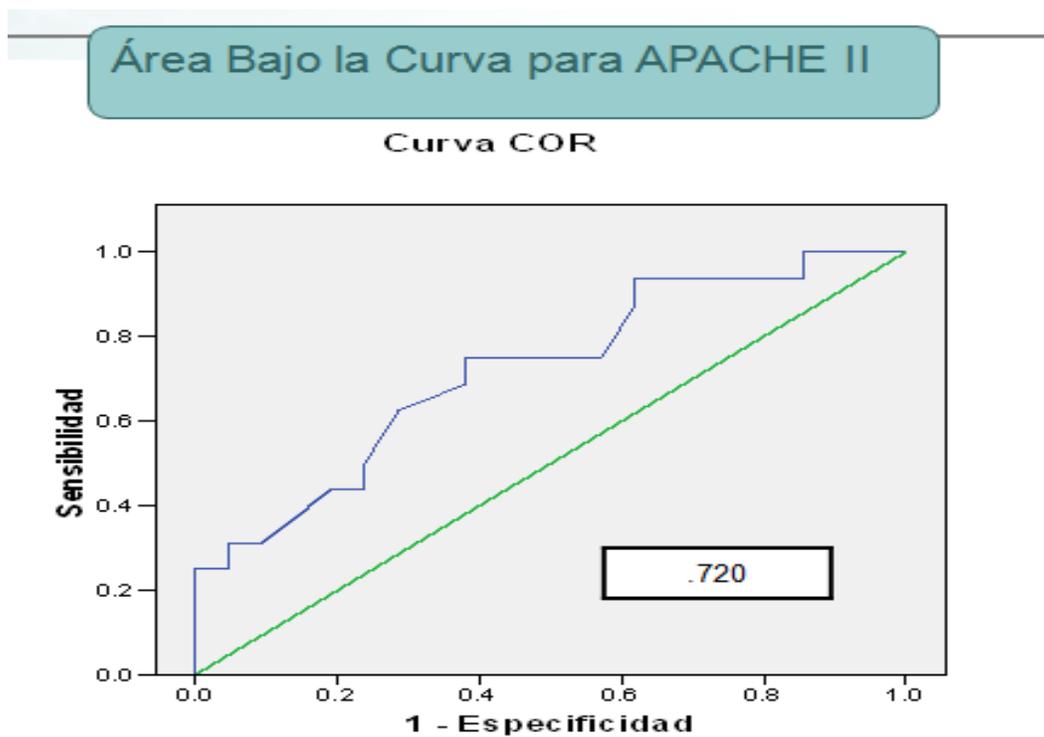


Fig. 4 Comparación del área bajo la curva para APACHE II (0.720) vs FIBRINÓGENO (0.857). $p < 0.05$.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En base a nuestras observaciones iniciales en pacientes con sepsis encontramos que los pacientes con procesos inflamatorios (incluyendo procesos infecciosos) tiene altas concentraciones de Fibrinógeno, de tal forma que, los pacientes con procesos sépticos mas graves presentaban niveles más bajos de este componente al ingreso al hospital. Por tal motivo nos dimos a la tarea de estudiar esta probabilidad encontrando que, efectivamente, las mayores concentraciones de fibrinógeno se encontraron en los pacientes con calificación de APACHE II más bajas (pacientes menos graves) y por el contrario en los pacientes con calificación de APACHE II más altas (pacientes más graves y con mayor probabilidad de fallecer) tuvieron concentraciones de Fibrinógeno menores.

Nuestros resultados indican que las concentraciones de fibrinógeno son mayores en sepsis originada de procesos infecciosos como celulitis, pie diabético y pielonefritis, los cuales son padecimientos que habitualmente se pueden resolver con el tratamiento antibiótico y no tiene una alta mortalidad, en contraste; en sepsis de origen abdominal, asociada a catéter central intravascular y neumonía (padecimientos que habitualmente representan alta mortalidad) las concentraciones de fibrinógeno fueron menores.

Por otra parte, el desempeño del Fibrinógeno como marcador pronóstico parece ser aceptable para predecir mortalidad, tal y como se demuestra en la estimación del área bajo la curva al compararla con la correspondiente a la calificación de APACHE II.

Si bien es cierto que actualmente no existe ningún marcador que tenga un 100% de sensibilidad y especificidad para predecir la mortalidad en los pacientes con sepsis, la idea de utilizar el Fibrinógeno para este fin es atractiva ya que actualmente otros marcadores (como pro calcitonina) son costosos y no están disponibles en todos los centros hospitalarios. La relación que existe entre la inflamación, el fibrinógeno y el sistema inmunitario, como ya se ha comentado, aun no ha sido explorada y podría representar una alternativa a los marcadores actuales.

Los datos actuales podrían orientar hacia una respuesta inflamatoria "adecuada" en los pacientes con Fibrinógeno elevado, la cual estaría reflejando una reserva funcional y respuesta compensatoria al agente infeccioso, y por otra parte los niveles bajos de fibrinógeno al diagnóstico de la sepsis podrían reflejar una respuesta "inadecuada" de tipo inflamatorio e inmunológica a un estímulo infeccioso.

Sin duda resulta interesante el estudio de estas posibilidades y se requieren más investigaciones al respecto, así como la comparación del Fibrinógeno con los marcadores actuales.

CONCLUSIONES

La determinación de la concentración de fibrinógeno plasmático al momento del ingreso en los pacientes con sepsis puede resultar de utilidad para predecir el pronóstico de mortalidad, en base a los resultados obtenidos se sugiere una relación inversamente proporcional, con un punto de cohorte de mayor especificidad y sensibilidad de 450 mg/dl.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Taylor FB, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Towards definition, clinical and laboratory criteria and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001, 86: 1327- 1330.
- ² Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999, 341: 586- 592.
- ³ Iba T, Kidokoro A, Fukunaga M, et al. Association between the severity of sepsis and the changes in hemostatic molecular markers and vascular endothelial damage markers. *Shock* 2005;23: 25-29.
- ⁴ Fareed J, Hoppenstendt DA, Leya F, et al. Useful laboratory test for studying thrombogenesis in acute cardiac syndromes. *Clin Chem* 44; 1845-1853.
- ⁵ Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin structure and functions. *JThromb Haemost* 2005, 3: 1984-1904
- ⁶ Lord ST. Fibrinogen and fibrin: scaffold proteins in hemostasis. *Curr Opin Hematol* 2007, 14: 236-241.
- ⁷ Smith EB, Keen GA, Grant A, Stirk C. Fate of fibrinogen in human arterial intima. *Arteriosclerosis* 1990, 10: 163- 275.
- ⁸ Walker JB, Nesheim ME. The molecular weights, mass distribution, chain composition and structure of soluble fibrin degradation products released from a fibrin clot perfused with plasmin. *J Biol Chem* 1999, 274: 5201- 5212.
- ⁹ Hynes RO. Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. *Cell* 1992, 69: 11- 25.
- ¹⁰ Altieri DC. Regulation of leukocyte- endothelium interaction by fibrinogen. *Thromb Haemost* 1999, 82: 781- 786.
- ¹¹ Ugarova TP, Yakubenko VP. Recognition of fibrinogen by leukocyte integrins. *Ann N Y Acad Sci* 2001, 936: 368- 385.
- ¹² Flick MJ, Du X, Degen JL. Fibrin (ogen)- alpha M beta 2 interactions regulate leukocyte function and innate immunity in vivo. *Exp Biol Med* 2004, 229: 1105- 1110.
- ¹³ Laguino LR, Plescia J, Duperray A, et al. Fibrinogen mediates leukocyte adhesion to vascular endothelium through an ICAM- 1 dependent pathway. *Cell* 1993, 73: 1423- 1434.
- ¹⁴ Harley SL, Sturge J, Powell JT. Regulation by fibrinogen and its products of intercellular adhesion molecule-1 expression in human saphenous vein endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000, 20: 652- 658.
- ¹⁵ Lishko VK, Burke T, Ugarova T. Antiadhesive effect of fibrinogen: a safeguard for thrombus stability. *Blood* 2007, 109: 1541- 1549.
- ¹⁶ Lishko VK, Yermolenko IS, Ugarova TP. Plasminogen on the surfaces of fibrin clots prevents adhesion of leukocytes and platelets. *J Thromb Haemost* 2010, 8: 799- 807.

¹⁷ Qi J, Goralnick S, Kreutzer DL. Fibrin regulation of interleukin- 8 gene expression in human vascular endothelial cells 1997. *Blood* 90: 3595- 3602.

¹⁸ Smiley ST, King JA, Haricock WW. Fibrinogen stimulates macrophage chemokine secretion through toll- like receptor. *J immunol* 2001, 167: 2887- 2894.

ANEXOS

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

PROTOCOLO: **“Evaluación del fibrinógeno plasmático como marcador de severidad y pronóstico en pacientes con sepsis en el Hospital General de México”**

Es importante que lea detenidamente y lo comente con quien usted desee, que conozca cada uno de los apartados de la investigación y sus procedimientos y cualquier duda nos pregunte para resolverla.

Con la finalidad de participar en una investigación clínica. Antes de tomar su decisión, es importante conocer y comprender por qué se está realizando y cuál es su importancia de participar en la investigación. Estas hojas proporcionan un resumen del objetivo, propósito, procedimiento del estudio y de sus derechos, a fin de que pueda tomar una decisión

Justificación y Propósito de la investigación.

En la actualidad existen marcadores en sangre que ayudan a establecer la severidad, pronóstico y respuesta al tratamiento de la sepsis (presencia de infección acompañada de síntomas generales) y que podrían utilizarse como herramientas para ayudar a establecer la severidad y pronóstico, el propósito de este estudio es evaluar en la sangre la concentración de fibrinógeno (una proteína que normalmente se encuentra en la sangre y que se incrementan sus niveles en procesos infecciosos) en la severidad de la sepsis.

Los beneficios que se pretenden incluyen; detectar en fase temprana de la sepsis que pacientes requieren un tratamiento más “intensivo” y conocer la estimación del pronóstico de cada paciente, es decir; que tanto riesgo tiene de complicaciones e incluso defunción.

Tendrá la seguridad y garantía que recibirá respuestas a cada una de las preguntas que tenga así mismo se aclarará cualquier duda acerca de la investigación por parte de los investigadores: Dr. Gabriel Aceves Castillo, Dr. Carlos Martínez Murillo, Dra. Rosa Betsabé Serrano Ostoa, Dra. Virginia Hipólita Sánchez Hernández y Dr. Esteban del Olmo Gil.

Usted tendrá la libertad de retirar su consentimiento sin tener ningún perjuicio para continuar con los estudios necesarios y tratamiento que requiera.

Tendrá la seguridad de que no se identificará al paciente y se mantendrá la confidencialidad de los datos e información obtenida de usted.

Se le dará la información actualizada al paciente durante el estudio. Así mismo tiene la seguridad de no incurrir en gastos no programados. Si usted tuviera alguna duda favor de comunicarse con el Dr. Martínez Murillo Carlos al teléfono 5591984570 y con la Dra. Estela García Elvira (presidenta del comité de ética) al teléfono 27892000 extensión 1330

Nombre: _____

Dirección: _____

Teléfono: _____

Paciente: _____

Representante: _____

Investigador principal: _____

Testigo: _____

Testigo: _____

Cónyuge: _____

Proyecto de investigación titulado:

Invitación a participar: Se le hace la invitación a participar en el proyecto de investigación clínica titulado **“Evaluación del fibrinógeno plasmático como marcador de severidad y pronóstico en pacientes con sepsis en el Hospital General de México”** que se realizará en los servicios de Medicina Interna y Hematología (laboratorio 204) del Hospital General de México a cargo de, Dr. Carlos Martínez Murillo, Dra. Rosa Betsabé Serrano Ostoá, Dra. Virginia Hipólita Sánchez Hernández y Dr. Esteban del Olmo Gil, Dr. Gabriel Aceves Castillo

La duración del estudio se estima en 3 meses a cada paciente y/o hasta su desenlace (egreso por mejoría, alta voluntaria, traslado a otro hospital o defunción), lo que ocurra primero, por lo que se iniciará e registro de los pacientes al momento del ingreso, se evaluará en las primeras 24 horas y posteriormente cada semana hasta su egreso por los diferentes motivos y se les realizará evaluación clínica inicial con elaboración de historia clínica completa, exámenes de laboratorio (toma de muestra de sangre y cultivos de sitio de sospecha de infección, colección de orina de 24 horas), se les realizará electrocardiograma , estudios de gabinete (Rx tórax, tomografía, etc.) y los estudios que considere necesario su médico tratante.

Los riesgos que se puede tener en este estudio, presentar a la toma de muestras sanguíneas dolor, hinchazón, moretón en el sitio de la venopunción, así como presentar algún efecto colateral de los medicamentos mencionados.

Declaro que se me han informado los posibles riesgos inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio y que son los siguientes:

El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento; así como responder a cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán al cabo, los riesgos y beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que con ello afecte la atención médica que recibo del instituto. El investigador principal me ha dado seguridad de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven del estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esto pudiera hacerme cambiar de opinión respecto de mi permanencia en el estudio.

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma del investigador

Nombre y firma del Testigo

Nombre y firma del Testigo

ANEXO. FALLA ORGANICA.

Falla Renal Aguda: uresis < 0.5 ml/kg/h por 1 hora a pesar de la adecuada reanimación con líquidos

Falla Respiratoria: $PaO_2/FiO_2 < 250$ en presencia de falla de otros órganos o sistemas o < 200 si el pulmón es el único órgano afectado.

Falla Cardiovascular: $PAS \leq 90$ mmHg o $MAP \leq 70$ mmHg por al menos una hora a pesar de la adecuada reanimación con líquidos o uso de vasopresores.

Falla Hematológica: Plaquetas $< 80\ 000/mm^3$ o disminución de 50% del valor previo dentro de los últimos 3 días

Falla Hepática: Aumento de la bilirrubina total > 2 mg/dl

TABLA 1. ENFERMEDADES CONCOMITANTES

0	Ninguna
1	Diabetes Mellitus
2	Hipertensión Arterial Sistémica
3	Insuficiencia Renal Crónica
4	Insuficiencia Cardíaca
5	Cardiopatía Isquémica
6	Gota/ Hiperuricemia
7	Dislipidemia
8	DM+HAS
9	DM+HAS+IRC
10	HAS+IRC
11	HAS+ICC
12	HAS+IRC+ICC
13	Enfermedades Autoinmunes (LES)
14	Inmunodepresión por esteroides
15	VIH/SIDA
16	DM+ICC+IRC
17	Neoplasia
18	CAD/Estado Hiperosmolar
19	HAS+EPOC+ICC
20	EPOC
21	ABDOMEN AGUDO
22	ARTRITIS REUMATOIDE
23	
24	

TABLA 2. TIPO DE INFECCIÓN	
1	Neumonía Adquirida en la Comunidad
2	Neumonía Nosocomial
3	Infección de S.N.C.
4	Infección relacionada a catéter central
5	Endocarditis
6	Celulitis
7	Pie diabético
8	Pielonefritis / enfisematosa
9	Absceso renal
10	Absceso de tejidos blandos/ulceras infectadas
11	Peritonitis relacionada a catéter peritoneal
12	Tunelitis
13	Artritis séptica
14	Colangitis
15	Urosepsis
16	Influenza
17	Sepsis abdominal
18	Gastroenteritis infecciosa
19	Absceso pulmonar
20	Mediastinitis
21	Neumonía asociada a cuidados de la salud
22	
23	
24	