



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

TESIS TITULADA

"Mortalidad asociada a trombocitopenia al momento de la admisión en pacientes con sepsis abdominal en la unidad de cuidados intensivos"

PRESENTA

DR. SERGIO ARMANDO ZAPATA BONILLA

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

ASESOR DE TESIS

DR. ALFREDO TORRES VILORIA

NO. DE REGISTRO: **14-19-2015**

México, D.F.

Agosto, 2015



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.

"HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

AUTORIZACIONES

Dr. Octavio Sierra Martínez

Director de Enseñanza e Investigación
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"



Dra. María Elisa Vega Memije

Subdirectora de Enseñanza e Investigación
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"



Dr. Alfredo Torres Viloría

Médico Adscrito a la División de Medicina Interna
Investigador principal
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

Dr. Rogelio Zacarías Castillo

Jefe de la División de Medicina Interna
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

Este trabajo de Tesis con No. 14-19-2015, presentado por el alumno Sergio Armando Zapata Bonilla se presenta en forma con visto bueno por el Investigador Principal de la Tesis Dr. Alfredo Torres Viloría, con fecha del 14 de Agosto de 2015 para su impresión final.



Dra. María Elisa Vega Memije
Subdirectora de Enseñanza
e Investigación



Dr. Alfredo Torres Viloría
Investigador Principal

Este trabajo fue realizado en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” y en la División de Medicina Interna, Subdirección de Medicina, bajo la dirección del Dr. Alfredo Torres Vilorio.

**“Mortalidad asociada a trombocitopenia al momento de la admisión en pacientes
con sepsis abdominal en la Unidad de Cuidados Intensivos”**

COLABORADORES:

Investigador principal: **Dr. Alfredo Torres Vioria**



Investigador asociado principal: **Dr. Sergio Armando Zapata Bonilla**



ÍNDICE

Sección 1

Agradecimientos.....	VII
----------------------	-----

Sección 2

Página frontal.....	1
Resumen.....	1
Abstract.....	3
Introducción.....	5
Material y Métodos.....	7
Resultados.....	8
Discusión.....	12
Conclusiones.....	16
Bibliografía.....	17
Participación de los autores.....	19
Anexos.....	20

AGRADECIMIENTOS

A mis padres Lucy y Armando, a mi hermana Luz Ariadne, a quienes debo indudablemente todo lo que soy ahora y lo que seré en un futuro. El agradecimiento por su firme y constante guía y su amor incondicional no pueden expresarse en palabras. Ojalá baste el incansable esfuerzo de estos 11 años como ejemplo de mi cariño y gratitud.

Al motor de mi inspiración, mi fuerza y mi convicción, mi compañera de vida, cómplice y mejor amiga, a quien le debo todos los sueños y metas que aún añoro, esto sólo es el principio: Stephanie Morales, meine Liebe.

A mis colegas y hermanos: Angélica Juárez, amiga entrañable y, literalmente, mi mano derecha. Ignacio Bonilla, Itzel Martínez, Zuleyma Nieto, Vijaya Rivera, Daniel Rivera y David Arriaga. Pocas veces en la vida puede existir tan increíble comunión entre tantas y tan diversas personas.

A TODO el personal del Hospital General Dr. Manuel Gea González, incluyendo intendencia, enfermería, enseñanza. 4 años de residencia pero 8 años inolvidables. Un tercio de mi vida dentro de las paredes de esta Institución, evidentemente es ahora parte fundamental de mi persona.

A toda la división de Medicina Interna del Hospital General Dr. Manuel Gea González, por su apoyo y paciencia. En especial a los Dres. Torres Viloría, Scherling Ocampo y

Méndez García cuyo apoyo y dirección fue fundamental para lograr concretar este trabajo.

Finalmente no puedo dejar de agradecer a los mejores maestros que un médico puede tener. La Raison d'être de esta profesión, a mi (limitado) entender la más bella y noble que ha creado la humanidad: mis pacientes. En este punto debo citar un aforismo hipocrático que leí por primera vez en un texto del Dr. Ruy Pérez Tamayo y explica con fría claridad la verdadera naturaleza de la acción médica: "*Curar algunas veces, ayudar con frecuencia, consolar siempre*". Realmente espero haber curado a algunos, ayudado a muchos y consolado a todos.

Mortalidad asociada a trombocitopenia al momento de la admisión en pacientes con sepsis abdominal en la Unidad de Cuidados Intensivos

Zapata-Bonilla SA¹, Torres Vilorio A¹.

¹División de Medicina Interna. Hospital General Dr. Manuel Gea González, México DF, México.

Resumen

Objetivo: Conocer la mortalidad asociada a trombocitopenia al momento de la admisión a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en pacientes con sepsis de origen abdominal.

Material y métodos: Realizamos un estudio retrospectivo, observacional. Los criterios de inclusión fueron pacientes mayores de 18 años ingresados a la UCI con diagnóstico confirmado de sepsis de origen abdominal, se excluyeron pacientes embarazadas.

Resultados: Se incluyeron 73 pacientes con diagnóstico confirmado de sepsis abdominal al momento de la admisión a UCI. La edad promedio fue de 58.1 años (23-89), hubo 28 hombres (38.3%) y 45 mujeres (61.7%). El tiempo promedio de estancia en UCI fue de 8.6 días (0-33). La mortalidad y la presencia de trombocitopenia al momento de la admisión fue de 52% y 46.6% respectivamente. El conteo plaquetario al ingreso fue en promedio 195.1 (29-625). Al momento del ingreso 50 de los pacientes presentaron lesión renal aguda (68.5%). En el grupo de pacientes con trombocitopenia la mortalidad fue del 61.7% (21/34) mientras que en el grupo de paciente no trombocitopénicos fue de 43.6% (17/39). Al comparar ambas cifras con prueba exacta de Fisher, la diferencia no fue estadísticamente significativa (RR 1.37 IC 0.87-2.15 p=0.172). El nadir plaquetario promedio fue de 149.74 (7-438) el cual se presentó, en promedio, en el día 2 (0-16). El valor de Bilirrubina total mostró una asociación con la

presencia de trombocitopenia (4.05 Vs. 1.69 $p= 0.024$). Otros parámetros que mostraron asociación con la presencia de trombocitopenia fueron bicarbonato (13.87 Vs. 16.22 $p=0.047$) y lactato (4.53 Vs. 3.43 $p=0.040$).

Conclusiones: La mortalidad asociada a trombocitopenia al momento de la admisión en pacientes con sepsis abdominal en nuestra UCI es del 61.7% y no tiene significancia estadística al compararla con el grupo de pacientes que ingresan con conteos plaquetarios normales.

Palabras Clave: Plaquetas, trombocitopenia, mortalidad, unidad de cuidados intensivos, sepsis, sepsis abdominal.

Abstract

Objective: To know the mortality rate associated with a low platelet count on admission to the Intensive Care Unit (ICU) in patients with abdominal sepsis.

Material and methods: We conducted an observational, retrospective study. Inclusion criteria were patients older than 18 years admitted to the ICU with a confirmed diagnosis of abdominal sepsis, pregnant patients were excluded.

Results: 73 patients with a confirmed diagnosis of abdominal sepsis by admission to the ICU were included. Mean age was 58.1 years (23-89), there were 28 men (38.3%) and 45 women (61.7%). Mean ICU stay was 8.6 days (0-33). Mortality and thrombocytopenia at the moment of admission were 52% y 46.6% respectively. Mean platelet count was 195.1 (29-625). At admission 50 patients presented with acute kidney injury (68.5%). In the group of thrombocytopenic patients mortality was 61.7% (21/34) whereas it was 43.6% (17/39) in the non-thrombocytopenic group. Comparing both groups with exact Fisher test this difference proved to be non significant (RR 1.37 IC 0.87-2.15 p=0.172). Mean platelet nadir (lowest count) was 149.74 (7-438) which occurred on average on day 2 since admission (0-16). Total Bilirrubine showed a significant association with the presence of thrombocytopenia (4.05 Vs. 1.69 p= 0.024). There were other biochemical parameters which showed an association with low platelet counts, such as bicarbonate (13.87 Vs. 16.22 p=0.047) and lactate (4.53 Vs. 3.43 p=0.040).

Conclusions: In our ICU The mortality rate associated with thrombocytopenia at the moment of admission in patients with abdominal sepsis was 61.7%. When compared with patients with normal platelet count on admission, patients with low platelet counts don't show an increased mortality rate.

Keywords: Platelets, thrombocytopenia, mortality, intensive care unit, sepsis, abdominal sepsis.

Introducción

El término sepsis se refiere a un síndrome de inflamación sistémica provocada por infección. Se caracteriza por una respuesta exagerada y deletérea del huésped asociada a disturbios circulatorios, incluyendo anormalidades en la circulación microvascular, que tiene como resultado la generación de hipoxia tisular y daño celular^{1,2,3}.

La sepsis intraabdominal se define como la infección de cualquier víscera dentro de la cavidad abdominal y generalmente involucra al peritoneo. Son una causa mayor de morbilidad y mortalidad (30-35% en algunas series)⁴ en las Unidades de Cuidados Intensivos, algunos de estos casos pueden progresar rápidamente a choque séptico. Dados los conocimientos y nuestro entendimiento actual sobre la sepsis, se considera que la respuesta inmune del hospedero, no el germen, es la que regula la patogénesis de la sepsis^{1,5}.

En los últimos años, las plaquetas han emergido como elementos clave en la respuesta del organismo al proceso séptico⁶. Un hecho que sustenta esta observación, es que la trombocitopenia es una de las características más comunes de la sepsis⁷. Trombocitopenia se define como un conteo plaquetario menor a $150 \times 10^3 / \mu\text{L}$ ^{8,9}. Esta alteración aparece comúnmente en varias infecciones bacterianas y/o virales y es un marcador de desenlaces negativos¹⁰. Su incidencia en pacientes críticos varía entre un 35-44%. Un conteo plaquetario $< 100 \times 10^3 / \mu\text{L}$ se observa en el 20-25% de los pacientes, mientras que un conteo $< 50 \times 10^3 / \mu\text{L}$ en el 12-15%. Distintas publicaciones alrededor del mundo y en todo tipo de Unidades de Cuidados Intensivos demuestran que se trata de una ocurrencia universal, aunque existe variación, con menor presencia en pacientes pediátricos y quirúrgicos, en comparación con adultos en pabellones médicos^{11,12}.

En los últimos 15 años se han publicado varios estudios que han asociado mortalidad a trombocitopenia, la mayoría de ellos se han realizado en el ámbito de Unidades de Cuidados Intensivos y se han enfocado en varios aspectos del comportamiento plaquetario¹³, el valor pronóstico del conteo plaquetario^{14,15} y los factores de riesgo asociados con la disminución del mismo¹¹.

Basados en dichos estudios, resulta lógico concluir que el desarrollo o persistencia de trombocitopenia en pacientes críticos puede identificar pacientes con enfermedades graves con un riesgo mayor de mortalidad comparado con aquellos que no desarrollan disminución del conteo plaquetario. Una posible respuesta para esta asociación parece ser la modulación de la respuesta inflamatoria y el rol que juegan las plaquetas en ella.

Existe escasa información basada en estudios realizados sobre este tema en pacientes mexicanos. Hablando específicamente de pacientes en pabellones de Medicina Interna, los únicos reportes que existen sobre trombocitopenia y mortalidad son en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico^{16,17}. Estos estudios (o la falta de ellos) plantean la importancia de analizar la trombocitopenia asociada a sepsis en pacientes mexicanos.

El objetivo primario del presente estudio fue conocer la mortalidad asociada a trombocitopenia al momento de la admisión a la UCI en pacientes con sepsis de origen abdominal. Se plantearon 3 objetivos secundarios: 1. Determinar la frecuencia de trombocitopenia al momento de la admisión en este subtipo de pacientes. 2. Conocer la asociación entre trombocitopenia al momento de la admisión y otros desenlaces tales como lesión renal, días de estancia intrahospitalaria, uso de apoyo con aminas vasoactivas, etc. 3. Encontrar asociación con otros datos bioquímicos (marcadores de inflamación, pruebas de función hepática, de coagulación, pH, lactato y bicarbonato séricos).

Material y Métodos

El siguiente es un estudio retrospectivo observacional analítico. Para recopilar los datos utilizamos la base de datos de los pacientes admitidos a la UCI del Hospital General Dr. Manuel Gea González en el periodo comprendido entre el 1 de Enero del 2012 y el 30 de Junio del 2015. Nuestra UCI cuenta con 7 camas y es polivalente, es decir, admite pacientes con padecimientos quirúrgicos y médicos.

Los criterios de inclusión fueron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de sepsis abdominal al momento de la admisión al servicio de Terapia Intensiva. Sepsis se definió de acuerdo a las guías internacionales del 2013 como la presencia de infección (probable o documentada) junto con manifestaciones sistémicas de infección. El foco abdominal fue definido si el diagnóstico se encontraba consignado en el expediente, si en el expediente se encontraba un cultivo positivo de líquidos biológicos tomado mediante cirugía o punción o si el diagnóstico se encontraba en estudios de imagen tales como Tomografía Axial Computada (presencia de colecciones intraabdominales, aire libre en cavidad o inflamación mural) o Ultrasonografía abdominal. Se excluyeron los expedientes de pacientes embarazadas. Fueron eliminados del estudio los expedientes clínicos cuyos datos de interés para el estudio se encontraban incompletos o no eran valorables.

Los pacientes fueron divididos en 2 grupos de acuerdo al valor del conteo plaquetario al ingreso: Pacientes con trombocitopenia ($<150 \times 10^3/\mu\text{L}$) y pacientes sin trombocitopenia ($> 150 \times 10^3/\mu\text{L}$). La asignación de casos fue secuencial.

Para obtener esta información se realizó una revisión de los expedientes clínicos con el fin de elaborar una base de datos que incluyera la historia clínica del paciente (edad, sexo, tipo sanguíneo, diagnóstico de ingreso, enfermedades previas incluyendo

alcoholismo y tabaquismo, medicamentos consumidos previamente y si el padecimiento de base era médico o quirúrgico), escalas predictoras de mortalidad tales como SOFA y APACHE y parámetros bioquímicos (estudios de laboratorio realizados al momento de la admisión a UCI, incluyendo citometría hemática para registrar el conteo plaquetario). La mortalidad, presencia de sangrado, requerimiento de aminas vasoactivas y/o apoyo mecánico ventilatorio durante el internamiento en UCI fueron expresadas como variables dicotómicas. Se registró también el tiempo de estancia en UCI, expresado en días.

Los datos fueron analizados utilizando el programa Graphpad Prism Versión 5.0.

Para realizar la asociación entre trombocitopenia y mortalidad, se realizó una tabla de contingencia y se aplicó una prueba exacta de Fisher. En el resto de los datos numéricos se utilizó la prueba de Mann-Whitney debido a que asumimos que los datos no seguirían una distribución gaussiana.

Para el resto de los datos se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión: intervalos, media y porcentajes.

Resultados

En total se encontraron 93 pacientes con diagnóstico de sepsis abdominal de los cuales 12 expedientes no se encontraban disponibles para su revisión. 7 de ellos debieron ser eliminados por distintos motivos: 4 por no contar con los datos completos para el estudio. 2 pacientes en el grupo de mortalidad fueron eliminados ya que no se encontró el certificado de defunción. 1 paciente fue excluido debido a que, no obstante su diagnóstico de ingreso hospitalario fue sepsis abdominal secundaria a oclusión intestinal, su motivo de ingreso a la UCI fue neumonía por broncoaspiración al

momento de la inducción anestésica previo a la adherenciólisis programada. Una paciente con diagnóstico de aborto séptico fue excluida por tener una edad menor a 18 años.

Se incluyeron en total 73 pacientes con diagnóstico confirmado de sepsis abdominal al momento de la admisión a UCI. Las características demográficas de ambos grupos se presentan en la tabla 1. En total la edad promedio fue de 58.1 años (23-89), hubo 28 hombres (38.3%) y 45 mujeres (61.7%). El tiempo promedio de estancia en UCI fue de 8.6 días (0-33). La mortalidad y la presencia de trombocitopenia al momento de la admisión fueron de 52% (38/73) y 46.6% (34/73) respectivamente (Imagen 1). De los pacientes 89.0% (65/73) ingresó con padecimientos quirúrgicos y el 11.0% (8/73) con padecimientos médicos. El conteo plaquetario al ingreso fue en promedio 195.1 (29-625). Al momento del ingreso 50 de los pacientes presentaron lesión renal aguda (68.5%).

El 23.3% (17) de los pacientes no tenían ninguna enfermedad previa a su ingreso, El 31.5% (23) tenía una comorbilidad, el 20.6%(15) presentaban dos, y el 24.6%(18) tres o más enfermedades.

Los diagnósticos encontrados en la población se enlistan en la imagen 2. El principal diagnóstico fue colangitis (12 casos), seguido de hernia complicada (11 casos) y perforación de víscera hueca (9 casos), hubo 7 casos de apendicitis complicada. Los casos de colecistitis crónica litiásica agudizada se englobaron en el término colangitis, en abscesos de cavidad sin mayores especificaciones se incluyeron los de localización retroperitoneal y los causados por dehiscencia de anastomosis. Al contabilizar los casos de pancreatitis no se hizo distinción en el origen de la misma. El término perforación de víscera hueca abarcó cualquier órgano del tracto gastrointestinal

(estómago, intestino, colon y vesícula biliar, 2 casos de perforación por úlcera, una gástrica y una duodenal). En el término hernia complicada se incluyeron hernias de pared (3), inguinales (6) y una interna (2).

Se reportaron cultivos positivos en el 26% de los pacientes (19/73). Los microorganismos aislados, 30 en total (un paciente podía tener más de un aislamiento) se presentan en la imagen 3. Es de importancia mencionar que sólo reportamos cultivos positivos obtenidos en hemocultivo, mediante cirugía o directamente de la secreción de herida abdominal, cuando existían cultivos positivos en secreción bronquial, orina u otro líquido biológico, éstos no fueron tomados en cuenta. Como era esperable, la mayoría de los aislamientos se debieron a bacterias gram negativas, principalmente *E. coli* (7 aislamientos), seguida de *P. aeruginosa*, *E. coli* con beta lactamasas de espectro extendido (BLEE) y *K. pneumoniae*, con 3 aislamientos cada una.

Las causas de mortalidad se enlistan en la tabla 2. Para elaborar esta lista se tomaron en cuenta los diagnósticos enumerados en los certificados de defunción. La principal causa de muerte fue choque séptico, reportada como causa directa en el 78.9% (30/38) de las defunciones, hubo dos casos de choque hipovolémico (5.3% de las defunciones), el 15.8% restante se debió a otras causas.

Los resultados del análisis por grupo de estudio se presentan a continuación (Tabla 3). En el grupo de pacientes con trombocitopenia la mortalidad fue del 61.7% (21/34) mientras que en el grupo de paciente no trombocitopénicos fue de 43.6% (17/39). Al comparar ambas cifras con prueba exacta de Fisher, la diferencia no fue estadísticamente significativa (RR 1.37 IC 0.87-2.15 p=0.17).

Al subdividir el grupo de pacientes con trombocitopenia según la gravedad de la misma encontramos que 8 pacientes (23.6%) fueron admitidos con trombocitopenia severa ($<50 \times 10^3/\mu\text{L}$), 13 (38.2%) con trombocitopenia moderada ($<100 \times 10^3/\mu\text{L}$) y 13 (38.2%) con trombocitopenia leve ($<150 \times 10^3/\mu\text{L}$). Al evaluar la mortalidad en dichos grupos de severidad no se encontraron diferencias significativas.

Con respecto a los parámetros bioquímicos, éstos se presentan en la tabla 4. Para su análisis se dividieron en grupos de conteo y funcionamiento plaquetario, tiempos de coagulación, pruebas de funcionamiento hepático y gases arteriales.

El conteo plaquetario al ingreso mostró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (86.1 vs. 290.2) lo cual era esperable. Llama la atención la diferencia del volumen plaquetario medio en ambos grupos, 12.1 en el grupo de trombocitopenia Vs. 8.7 en el grupo de no trombocitopénicos ($p=0.0003$). Realizamos para efectos de este estudio una medición adicional del conteo plaquetario, buscando el nadir (punto más bajo del conteo durante la hospitalización) y el día de su presentación. El nadir plaquetario promedio fue de 149.74 (7-438) el cual se presentó, en promedio, en el día 2 (0-16). Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (67.6 Vs. 220.4 $p<0.0001$) lo cual también era esperable. Con el fin de analizar si los cambios en el conteo, más que el conteo en sí mismo (o el nadir presentado) se asociaban más a disfunción plaquetaria y consecuentemente a mortalidad, realizamos una medición a la cual llamamos Delta plaquetario, esta medición consistió en buscar la diferencia entre el conteo al ingreso y el nadir reportado mediante una simple substracción. En este rubro sí hubo una diferencia significativa, 18.5 en el grupo de trombocitopenia comparado con 72.0 en el grupo sin trombocitopenia.

El valor de bilirrubina total mostró una asociación con la presencia de trombocitopenia (4.05 vs. 1.69, $p=0.024$). Dicha asociación permaneció al comparar los valores de bilirrubina directa (2.45 Vs. 0.93 $p=0.03$) e indirecta (3.35 vs. 0.77, $p=0.02$). Otros parámetros que mostraron asociación con la presencia de trombocitopenia fueron bicarbonato (13.87 vs. 16.22, $p=0.04$) y lactato (4.53 Vs. 3.43 $p=0.04$).

Los tiempos de coagulación, valores de transaminasas, albúmina, fosfatasa alcalina, gammaglutamiltranspeptidasa, deshidrogenasa láctica y pH arterial no mostraron diferencia entre ambos grupos.

Para realizar el análisis de marcadores de inflamación sólo se encontró medición de Proteína C reactiva (PCR) en 29 pacientes (al momento de la admisión). El valor promedio fue de 21.4. En el grupo de trombocitopenia (16/29) el valor promedio fue de 19.7 comparado con 23.5 en el grupo de pacientes sin trombocitopenia (13/29), esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.34$).

Discusión

La asociación entre conteos plaquetarios bajos y desenlaces adversos está bien establecida, sin embargo, su asociación con mortalidad aún es debatible y el significado de su presencia es incierto, o al menos controversial. Tal vez el estudio más relacionado con el nuestro sea el realizado en 2012 por Schulke y cols¹⁵. quienes publicaron un estudio observacional retrospectivo, el cual evaluó la frecuencia y severidad de la trombocitopenia en las primeras 24 horas en pacientes con falla orgánica múltiple y los factores asociados con su aparición. En total incluyeron 587 pacientes. El 6.3% de los pacientes presentaron trombocitopenia severa el primer día de la admisión y 11.7% la desarrollaron durante su estancia hospitalaria. La estancia

promedio fue de 4 días (2-10) y el nadir plaquetario se encontró aproximadamente en el día 2. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos (con o sin trombocitopenia severa) en cuanto a duración de ventilación mecánica (4 [1-10.5] vs 1 [0-2.5] días), duración de administración de fármacos vasoactivos (2 [1-5] vs 1 [0-5] días) y estancia en la UCI (4 [2-10] vs 3 [1-6] días). Sin embargo, se encontraron diferencias en términos de mortalidad (51.4% vs 27.7%; $p < 0.01$) y estancia hospitalaria (18 [10-36] vs 10 [3-21] días; $p < 0.05$). El análisis de regresión logística encontró que los factores asociados al desarrollo de trombocitopenia severa fueron la presencia de ingresos hospitalarios en el último año (OR 2.7 IC 1.1-6.6 $p < 0.05$), los niveles de bilirrubina (OR 1.1 IC 1.1-1.3 $p < 0.05$) y la presencia de sepsis (OR 2.8 IC 1.1-7.6 $p < 0.05$), mientras que se asoció como factor protector los niveles de albúmina (OR 0.3 IC 0.2–0.7 $p < 0.01$). Vale la pena mencionar que en esta serie el 65% tenían padecimientos no quirúrgicos. En nuestra serie no encontramos una diferencia significativa entre el desarrollo de trombocitopenia y mortalidad y varios parámetros como el porcentaje de pacientes con trombocitopenia severa a la admisión (11.0%) y el tiempo de estancia en UCI (8.67) fueron casi del doble de lo reportado por Schulke y cols. El tiempo al nadir plaquetario fue muy similar así como la asociación entre niveles de bilirrubina y el desarrollo de trombocitopenia. En nuestro estudio resulta interesante que el 100% de nuestros pacientes se encontraba con hipoalbuminemia, esto pudo haber influido en el resultado final ya que los niveles de albúmina han sido reportados como protectores en estudios previos como el ya mencionado.

Otro estudio comparable al nuestro es el de Vandijck y cols.¹⁴, quienes en 2010 realizaron un estudio retrospectivo, observacional en una cohorte de 155 pacientes críticos con infección nosocomial del torrente sanguíneo documentada con cultivos

microbiológicos positivos. La principal diferencia entre quienes desarrollaron trombocitopenia y quienes no fue la presencia de lesión renal, 43.3% en trombocitopénicos vs. 15.9% en no trombocitopénicos ($p < 0.001$). La mortalidad fue de 55.8% para los pacientes trombocitopénicos respecto a un 16.5% en los no trombocitopénicos ($p < 0.001$). El rango de supervivencia se relacionó directamente con el nadir plaquetario. En nuestro estudio la frecuencia de lesión renal aguda fue de 76.4% en el grupo de trombocitopenia comparado con 61.5% (RR 1.24, IC 0.91-1.69, $p=0.21$) el 9.6% (7/73) requirió hemodiálisis durante su estancia intrahospitalaria, 3 (8.8%) en el grupo de trombocitopenia y 4 (10.2%) en el de no trombocitopenia, diferencia que no fue estadísticamente significativa.

En nuestro estudio no se encontró asociación estadística entre la presencia de trombocitopenia y el desarrollo de sangrado. Esta información concuerda con una revisión sistemática publicada en 2011 por Hui y cols.¹¹ quienes determinaron la incidencia, prevalencia, factores de riesgo así como consecuencias de la trombocitopenia en pacientes críticos. Este análisis incluyó 24 estudios observacionales (12 prospectivos y 12 cohortes retrospectivas), con un total de 6,894 pacientes, todos ellos ingresados en UCI. De los 24 estudios analizados, 9 reportaron análisis univariados de factores de riesgo para desarrollar trombocitopenia, siendo la disfunción orgánica, severidad de la sepsis y presencia de lesión renal los factores riesgo que se asociaron con significancia estadística. Sólo uno de los estudios evaluó de forma sistemática el riesgo de sangrado sin encontrar asociación.

Dentro de las limitaciones que podemos encontrar en nuestro estudio se encuentra el hecho de que se trata de una cohorte retrospectiva y que su valor se limita al de una serie de casos. Sin embargo, nuestro estudio presenta también varias fortalezas.

Investigamos una cohorte con un tipo muy específico de patología y ambos grupos de estudio presentaron una homogeneidad notoria tomando en cuenta que se trató de una asignación secuencial de casos. A pesar de que no medimos el desempeño y las variaciones en el conteo plaquetario como en el estudio de Acka y cols.¹³, sí realizamos una medición del nadir y el momento en que se presentó lo cual nos da una aproximación a las variaciones del conteo plaquetario en nuestra cohorte, la cual muestra un comportamiento similar al del estudio ya comentado, confirmando que el decremento más importante se observa dentro de los primeros días de la admisión. Este descenso se presentó en promedio de forma más temprana en los pacientes trombocitopénicos que en los no trombocitopénicos (1.6 vs. 2.8, $p= 0.011$). A nuestro saber no existe un estudio publicado que haya medido la diferencia entre el conteo plaquetario a la admisión y el nadir presentado. Nosotros expresamos esta diferencia llamándola “Delta plaquetario” y teorizamos que esta diferencia sería más importante en el grupo de pacientes trombocitopénicos. Sin embargo el valor total de esta diferencia fue más alto en el grupo de pacientes no trombocitopénicos (12.5 vs. 78.0, $p=0.0008$). Este fenómeno puede tener varias explicaciones. Primero, que se trate de un valor espurio por simple asociación matemática, en el grupo de pacientes trombocitopénicos, por definición las plaquetas no pueden descender más de $150 \times 10^3/\mu\text{L}$ durante su evolución, mientras que en el grupo de no trombocitopenia esto sí es factible. Otra explicación, es que debido al origen multifactorial de la trombocitopenia y todas las funciones en las que participan las plaquetas (inmunológicas, de coagulación, etc...), este valor no sea fisiológicamente relevante, lo cual debería corroborarse incluyendo su medición en subsecuentes investigaciones o subanálisis.

Conclusiones

La mortalidad asociada a trombocitopenia al momento de la admisión en pacientes con sepsis abdominal en nuestra UCI es del 61.7% y no tiene significancia estadística al compararla con el grupo de pacientes que ingresan con conteos plaquetarios normales. En nuestra cohorte la trombocitopenia se encontró en el momento de la admisión en el 46.6% de todos los pacientes admitidos con diagnóstico de sepsis abdominal. Otros desenlaces como LRA, días de estancia, AMV y HD no se asociaron con la presencia de trombocitopenia al momento de la admisión. Al buscar la asociación con otros datos bioquímicos los más relacionados fueron nivel de bilirrubinas y lactato. Los niveles de albúmina sérica se encontraban en rangos bajos a muy bajos en el 100% de la cohorte lo cual pudo haber influido en el resultado final. La función plaquetaria, el comportamiento de su conteo total, su asociación con distintas entidades clínicas y la relevancia de los mismos continuará siendo un tema de debate y un fascinante objeto de estudio en investigaciones y publicaciones futuras.

Bibliografía

- 1.- Angus DC, Van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med* 2013; 369:840-51.
- 2.- Mohammed I, Nonas SA. Mechanisms, Detection, and Potential Management of Microcirculatory Disturbances in Sepsis. *Crit Care Clin* 2010; 26: 393–408.
- 3.- Dellinger PR, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41(2): 580-637.
- 4.- Loganathan A, Gunn J. The surgical treatment of intra-abdominal sepsis. *Surgery* 2012; 30: 662-666.
- 5.- Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and septic shock: a history. *Crit Care Clin* 2009;25:83-101.
- 6.- Vincent JL, Yagushi A, Pradier O. Platelet function in sepsis. *Crit Care Med* 2002; 30(5).
- 7.- Levi M. Platelets in sepsis. *Hematology*, 2005; 10 (Supp 1): 129-131.
- 8.- Seegmiller A, Sarode R. Laboratory Evaluation of Platelet Function. *Hematol Oncol Clin N Am* 2007; 21: 731–742.
- 9.- Wong EY, Rose MG. Why Does My Patient Have Thrombocytopenia? *Hematol Oncol Clin N Am* 2012; 26: 231–252.
- 10.- Duerschmied D, Bode C, Ahrens I. Immune functions of platelets. *Thrombosis and Haemostasis* 2014; ahead of print.
- 11.- Hui P, Cook DJ, Lim W, Fraser GA, Arnold DM. The Frequency and Clinical Significance of Thrombocytopenia Complicating Critical Illness. A Systematic Review. *CHEST* 2011; 139(2):271–278.

- 12.- Parker RI. Etiology and Significance of Thrombocytopenia in Critically Ill Patients. *Crit Care Clin* 2012; 28: 399–411.
- 13.- Akca S, Haji-Michael P, de Mendonça A, Suter P, Levi M, Vincent JL. Time course of platelet counts in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002; 30(4): 753-756.
- 14.- Vandijck DM, Blot SI, De Waele JJ, Hoste EA, Vandewoude KH, Decruyenaere JM. Thrombocytopenia and outcome in critically ill patients with bloodstream infection. *Heart Lung*. 2010;39(1):21-26.
- 15.- Marco-Schulke CM, Sánchez-Casado M, Hortigüela-Martína VA, Quintana-Díaz M, Rodríguez-Villara S, Pérez-Pedrero MJ, Velasco-Ramosa A, Canabal-Berlanga A, Arrese-Coscolluela MA. Severe thrombocytopenia on admission to the intensive care unit in patients with multiple organ failure. *Med Intensiva*. 2012;36(3):185-192.
- 16.- Hernández-Cruz B1, Tapia N, Villa-Romero AR, Reyes E, Cardiel MH. Risk factors associated with mortality in systemic lupus erythematosus. A case-control study in a tertiary care center in Mexico City. *Clin Exp Rheumatol*. 2001 Jul-Aug;19(4):395-401.
- 17.- Martínez-Martínez MU, Sturbaum AK, Alcocer-Varela J, Merayo-Chalico J, Gómez-Martin D, Gómez-Bañuelos J, Saavedra MÁ, Enciso-Peláez S, Faugier-Fuentes E, Maldonado-Velázquez R, Suárez-Larios LM, Vega-Morales D, Casasola-Vargas JC, Carrillo Pérez DL, Abril A, Butendieck R, Irazoque-Palazuelos F, Abud-Mendoza C. Factors associated with mortality and infections in patients with systemic lupus erythematosus with diffuse alveolar hemorrhage. *J Rheumatol*. 2014; 41(8):1656-61.

Participación de los autores:

Zapata-Bonilla SA fue responsable de la idea, la elaboración del protocolo, la recolección y análisis de los datos y la elaboración del texto final.

Torres Viloría A participó activamente con asesoría en la elaboración del protocolo y la revisión del texto final.

ANEXOS

Tabla 1. Características demográficas			
Variable	Trombocitopenia (n= 34)	No Trombocitopenia (n=39)	p
Edad (años)	58.6	57.6	0.91
Género F (%)	20 (58.8)	25 (64.1)	0.80
Médico (%)	4 (11.8)	4 (10.3)	----
Quirúrgico (%)	30 (88.2)	35 (89.7)	----
No. comorbilidades	1.5	1.7	0.89

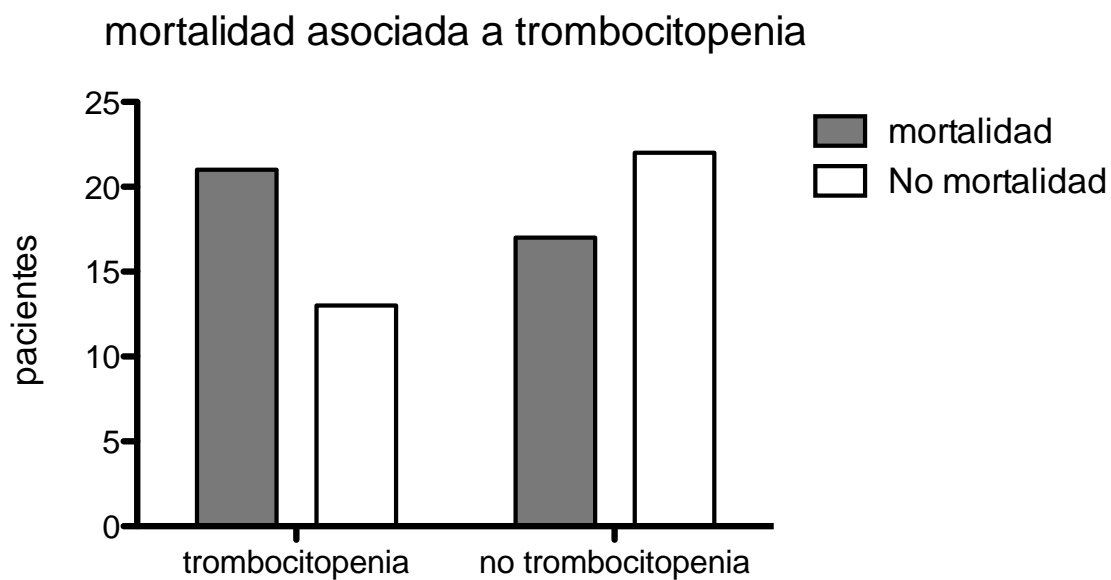


Imagen 1. Distribución de trombocitopenia y mortalidad en el total de los pacientes.

□

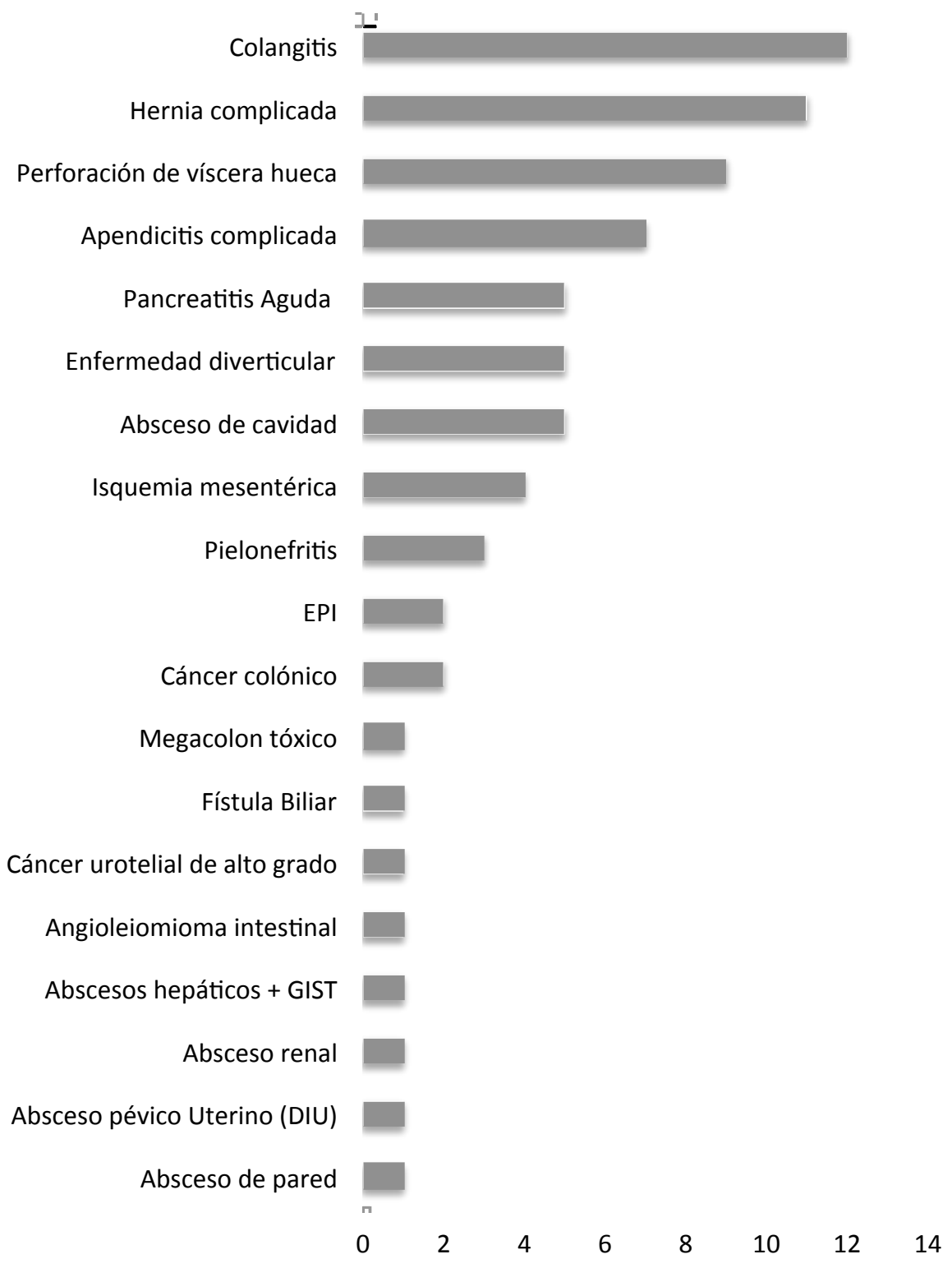


Imagen 2. Diagnósticos al ingreso

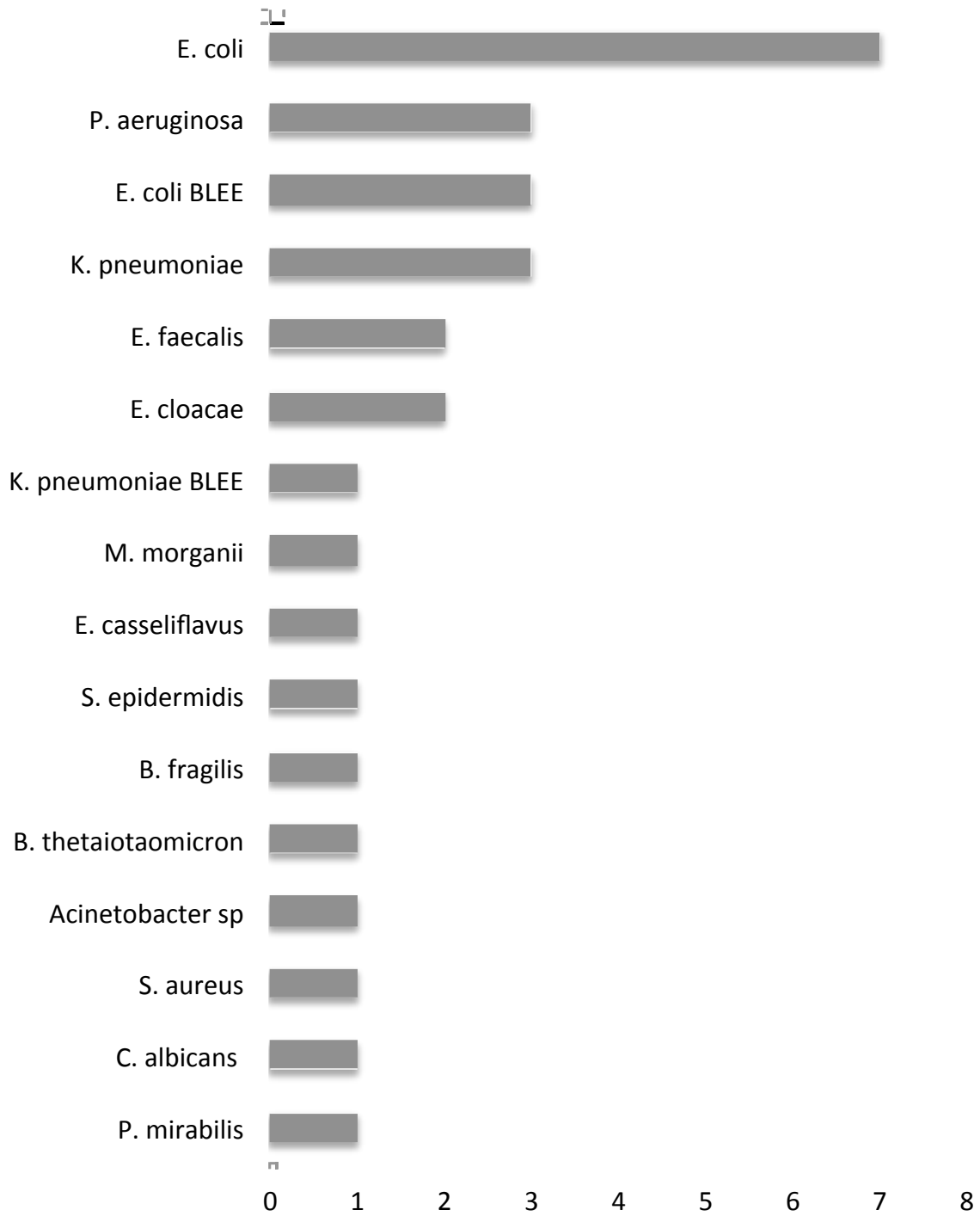


Imagen 3. Aislamientos microbianos

Tabla 2. Causas de Mortalidad	
Choque séptico	30
Choque hipovolémico	2
Choque cardiogénico	1
Fibrilación ventricular	1
IAM	1
Neumonía intrahospitalaria	1
Isquemia mesentérica	1
SIRA	1

Tabla 3. Desenlace primario (mortalidad) y otros desenlaces entre trombocitopénicos y no trombocitopénicos

Variable	Trombocitopenia (n= 34)	No Trombocitopenia (n=39)	RR	IC	p
Mortalidad (%)	21 (61.7)	17 (43.6)	1.37	0.87-2.15	0.17
Días de Estancia	8.8	8.5	---	---	0.40
SOFA (promedio)	11.9*	10.2	---	---	0.036 ⁺
APACHE (promedio)	24.8	20.2	--	--	0.02 ⁺
Sangrado (%)	7 (20.6)	5 (12.8)	1.60	0.56-4.59	0.52
AMV (%)	30 (88.2%)	36 (92.3%)	0.95	0.82-1.11	0.69
HD (%)	3 (8.8%)	4 (10.2)	0.86	0.20-3.57	1.0
Aminas (%)	32 (94.1%)	33 (84.6%)	1.11	0.94-1.30	0.27
LRA (%)	26 (76.4)	24(61.5)	1.24	0.91-1.69	0.21

AMV: Apoyo mecánico ventilatorio. **HD:** Hemodiálisis. **LRA:** Lesión Renal Aguda. **RR:** Riesgo relativo.

IC: Intervalo de confianza.

*En 72 pacientes, 1 paciente no lo tenía reportado y no fue posible calcularlo con los datos recopilados.

⁺Significancia estadística

Tabla 4. Parámetros bioquímicos en ambos grupos (trombocitopénicos y no trombocitopénicos)			
Variable	Trombocitopenia (n= 34)	No Trombocitopenia (n=39)	p
Plaquetas y función plaquetaria			
Plaquetas	86.1	290.2	<0.0001
VPM	12.16	8.72	0.0003
Nadir	67.6	220.4	<0.0001
Día	1.6	2.8	0.011
Delta	18.5	72.0	0.0008
Tiempos de Coagulación			
TP	23.66	22.47	0.65
INR	5.40	1.56	0.28
TTP	43.31	38.84	0.26
Pruebas de Funcionamiento hepático			
BT	4.05	1.69	0.02
BD	2.45	0.93	0.03
BI	3.35	0.77	0.02
Albúmina	1.51	1.70	0.13
AST	120.2	198.9	0.11
ALT	67.2	124.9	0.11
FA	133.8	135.3	0.30
GGT	120.6	98.6	0.70
DHL	413.3	399.9	0.36
Gases Arteriales			
pH	7.24	7.29	0.16
HCO ₃	13.8	16.2	0.04
Lactato	4.5	3.4	0.04

Tabla 5. Subanálisis PCR				
	Total (n =29)	Trombocitopenia (n= 16)	No Trombocitopenia (n=13)	p
PCR	21.46	19.75	23.56	0.3458

PCR: Proteína C reactiva