



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL ANGELES LOMAS  
ESPECIALIDAD EN MEDICINA CRITICA

TITULO:

**TROMBOELASTOGRAFÍA (TEG ®) Y RECuento PLAQUETARIO COMO  
HERRAMIENTA PARA IDENTIFICAR ALTERACIONES EN LA  
COAGULACIÓN EN PACIENTES CON SEPSIS**

TESIS

DR. RAFAEL ALEJANDRO DE LA PAZ HUERTA  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA CRITICA

ASESORES

DR ERICK ROLANDO VIDAL ANDRADE  
DRA XOCHITL COTA  
DR JEAN PAUL VAZQUEZ MATHIEU  
DR ALFREDO SIERRA UNZUETA

Estado de México a Febrero del 2018



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.

## HOJA DE FIRMAS Y ACEPTACION DE TESIS

## DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS:

A la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Ángeles Lomas y a todos mis asesores por su apoyo, guía e interés en la realización de este trabajo, a Yami por su apoyo desinteresado...

A mi familia porque aunque lejos, siempre estuvo presente...

## HOJA DE DATOS

### DATOS DEL ALUMNO:

Nombre: De la paz Huerta Rafael Alejandro

Teléfono: 3318458533

Universidad: Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad o Escuela: Facultad de Medicina

Carrera: Medicina Crítica

Número de cuenta: 516228910

Correo electrónico: [madeinmute@hotmail.com](mailto:madeinmute@hotmail.com)

### DATOS DEL ASESOR:

Nombre: Erick Rolando Vidal Andrade

Adscripción: Médico Adscrito de la unidad de Terapia Intensiva Hospital Ángeles Lomas

Teléfono: 5510695047

Correo electrónico: [erickvidalandrade@gmail.com](mailto:erickvidalandrade@gmail.com)

### DATOS DEL ASESOR:

Nombre: Xochitl Cota Rangel

Adscripción: Médico Adscrito al servicio de Hematología Hospital Ángeles Lomas

Teléfono: 5554567883

Correo electrónico: [hematología.cota@gmail.com](mailto:hematología.cota@gmail.com)

### DATOS DEL ASESOR:

Nombre: Jean Paul Vázquez Mathieu

Adscripción: Médico Adscrito de la unidad de Terapia Intensiva Hospital Ángeles Lomas

Teléfono: 5554135887

Correo electrónico: [vazquezmathieu@hotmail.com](mailto:vazquezmathieu@hotmail.com)

### DATOS DEL ASESOR:

Nombre: Alfredo Sierra Unzueta

Adscripción: Jefe del servicio de Terapia Intensiva del Hospital Ángeles Lomas.  
Coordinador de la especialidad de Medicina Crítica del Hospital Ángeles Lomas.  
Coordinador del subcomité académico de la especialidad en Medicina Crítica de la UNAM.

Teléfono: 5517934253

Correo electrónico: asierrav@prodigy.net.mx

## ÍNDICE

	Página
Título	1
Hoja de firmas y aceptación de tesis	2
Dedicatoria y agradecimientos	3
Hoja de datos	4
Índice	6
Resumen	8
Abstract	11
Marco Teórico	12
Coagulopatía en sepsis	18
Activación de la coagulación inducida por inflamación	18
Daño endotelial	19
Micropartículas	20
Plaquetas	20
Redes de atrapamiento microbiano	20
Disfunción de los mecanismos anticoagulantes	21
Disfunción de los mecanismos fibrinolíticos	21
Incidencia de las anormalidades de la coagulación en sepsis	22
Tromboelastograma	22
Patrones tromboelastográficos	28
Hipo/hiper coagulabilidad en TEG	29
Estado procoagulable	30
Estado hipocoagulable	31
TEG y coagulación intravascular diseminada	34
Situaciones / patologías donde es aplicable el TEG	35
TEG y heparinas de bajo peso molecular	37
Limitaciones del TEG	41
Monitoreo de la coagulación en sepsis	42
Justificación	44
Planteamiento del problema	46

Pregunta de investigación	46
Material y métodos	47
Diseño del estudio	47
Universo de estudio	47
Población	47
Muestra	47
Toma de muestra	47
Criterios de inclusión	48
Criterios de exclusión	48
Objetivos	49
Consideraciones éticas	50
Recursos, financiamiento y facilidad	50
Resultados	52
Características clínicas de la población estudiada	52
Discusión	58
Conclusiones	60
Hoja de cronograma de actividades	62
Bibliografía	63
Anexos	66



## RESUMEN

**Título:** Tromboelastografía (TEG ®) y recuento plaquetario como herramienta para encontrar alteraciones en la coagulación de pacientes con sepsis

**Antecedentes:** La sepsis continua siendo uno de los principales diagnósticos de ingreso a las terapias intensivas a nivel mundial y es causa de una alta morbimortalidad a pesar de los avances en su abordaje y manejo ya que por su fisiopatología puede afectar a todos los órganos y sistemas del cuerpo, sin estar exento el sistema hematológico en el cual pueden presentarse diversas complicaciones algunas potencialmente mortales, de las cuáles la más representativa es la CID, por lo cual se hace muy importante diagnosticar y evidenciar las alteraciones de la coagulación desde etapas tempranas y así evitar su progresión, los sistemas de predicción de mortalidad más utilizados en la terapia intensiva a nivel mundial y las pruebas convencionales de coagulación sub-diagnostican alteraciones en la coagulación por basarse en parámetros que representan solo una pequeña parte del fenómeno de coagulación. Actualmente el uso de la tromboelastografía ha ido en aumento y superando las pruebas convencionales de valoración del sistema de coagulación, debido a que valora este sistema en su totalidad (desde su activación hasta la fibrinólisis) de manera rápida tanto en los pacientes críticos como a los de cualquier área hospitalaria, demostrando la presencia de coagulopatía y dando lugar a la realización de un manejo temprano y dirigido, evitando complicaciones y guiando la terapia con hemoderivados.

**Objetivo:** Analizar al tromboelastograma y el recuento plaquetario como herramienta para encontrar alteraciones en la coagulación de pacientes con sepsis

**Material y métodos:** Se realizará un estudio prospectivo, analítico, de cohorte, comparativo, incluyendo a los pacientes que hayan estado hospitalizados en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Angeles Lomas con el diagnóstico de sepsis en los cuáles se valorara el estado de coagulación mediante tromboelastografía y recuento plaquetario (comparando la efectividad de cada una de las pruebas para el diagnóstico de coagulopatía) durante el periodo comprendido entre enero y diciembre del 2017

**Análisis Estadístico:** Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS Statistics versión para Windows. Se empleó estadística descriptiva como promedio, desviación standard, valores mínimos y máximos para variables continuas y porcentajes para variables categóricas.

Se realizaron las pruebas de 2x2 para la comparación de las variables categóricas. Se determinó como nivel de significancia estadística una  $p < 0.05$

**Resultados:** De los 49 pacientes que se incluyeron en el estudio, el 59.2% fueron mujeres (n=29). La edad promedio fue de  $65.5 \pm 16.5$  años, (rango de 33 a 93 años), la mortalidad fue del 22.4% (n=11) de los pacientes.

Se calcularon scores de severidad y mortalidad encontrándose un puntaje promedio de SOFA de  $9.3 \pm 4.3$ , APACHE  $21.5 \pm 8.6$ , SAPS III de  $53.3 \pm 7.3$ , los días de VMI fue en promedio de  $3.4 \text{ días} \pm 5.7 \text{ días}$  y los días de estancia en la UTI en promedio de  $8.8 \pm 9.9$ .

Dentro del patrón global, el 67.3% (n=33) de los pacientes fue normal, el 28.6% (n=14) fueron hipocoagulables y el 4.1% (n=2) fue hipercoagulable. El 51% de los pacientes (n=25) presentaron trombocitopenia. Según nuestros resultados la variable MA fue la que más se alteró en los pacientes con sepsis, alterándose en 23 (46%) de los pacientes, siguiendo en orden decreciente por el IC en 20 (40%) de los pacientes, tiempo de K en 16 (32%) pacientes, Ángulo alfa en 14 (28%) pacientes, tiempo de R en 10 (20%) pacientes sin documentarse alteración en el LY30. Al evaluar las características operativas del tromboelastograma con cada uno de sus componentes en una cohorte de pacientes con sepsis con y sin trombocitopenia se encontró que la sensibilidad de K fue del 48% con especificidad del 91% con un VPP del 85 %y VPN 62%. El Ángulo alfa obtuvo una sensibilidad del 40% con una especificidad del 87% con un VPP del 76 %y VPN 58%. La MA tuvo una sensibilidad de 36% con una especificidad del 91% con un VPP del 81% y VPN 57%. El IC tuvo una sensibilidad de 25%, especificidad 92% con VPP 75% y VPN 56% presentando una p no significativa estadísticamente.

Se encontró que los pacientes con un patrón hipocoagulable presentarían un SOFA > 10 con una sensibilidad del 85%, con especificidad del 75%, con un VPP del 70% y VPN de 88% con una p de 0.000029 de correlación.

Se encontró también que los pacientes con trombocitopenia presentarían un patrón hipocoagulable con una sensibilidad de 48%, especificidad del 91%, con un VPP de 85%, VPN del 62%, con una p significativa de 0.004

Se analizó también a los pacientes con trombocitopenia presentarían un SOFA > 10 con una sensibilidad del 56%, especificidad del 58%, VPP 58%, VPN 56%, con una p significativa de 0.000029

**Conclusiones:** Se encontró en este estudio que la tromboelastografía no puede sustituir al recuento plaquetario como prueba para la identificación de coagulopatía de los pacientes con sepsis, sin embargo, podría ser un buen complemento para la valoración de la coagulación en pacientes con sepsis. Se corroboró que un patrón hipocoagulable se correlaciona con gravedad en estos pacientes. El parámetro MA es el más afectado en sepsis al ingreso de los pacientes a la UTI.

## ABSTRACT

**Title:** Thromboelastography (TEG ®) and platelet count as a tool to find alterations in coagulation of patients with sepsis

**Background:** Sepsis continues to be one of the main diagnosis of admission to intensive therapies worldwide and is a cause of high morbidity and mortality despite advances in its approach and management since its physiopathology can affect all organs and systems of the body, without being exempt from the hematological system in which several potentially fatal complications may occur, of which the most representative is the DIC, which makes it very important to diagnose and demonstrate coagulation disorders from early stages and thus avoid their progression, the most commonly used mortality predictions systems in intensive care worldwide, and conventional coagulation tests sub-diagnose coagulation disorders because they are based on parameters that represents only a small part of the coagulation phenomenon. Currently the use of thromboelastography has been increasing and exceedind the conventional test of valuation of the coagulation system, because it assesses this system in its entirety (from its activation to fibrinolysis) quickly in both critical patients and patients of any hospital area, demonstrating the presence of coagulopathy and leading to the performance of an early and directed management, avoiding complications and guiding the therapy with blood products.

**Objective:** To analyze the thromboelastography and the platelet count as a tool to find alterations in the coagulation of patients with sepsis.

**Material and methods:** A prospective, analytical, cohort, comparative study will be carried out, including patients who have been hospitalized in the Intensive Therapy Unit of Angeles Lomas Hospital with the diagnosis of sepsis in which the coagulation status will be evaluated by thromboelastography and platelet count (comparing the effectiveness of each of the test for the diagnosis of coagulopathy) during the period between January and December 2017.

**Statistic analysis:** The statistical package IBM SPSS Statistics version for Windows was used to analyze the data. Descriptive statistics were used as average, standard deviation,

minimum and maximum values for continuous variables and percentages for categorical variables.

The 2x2 test were performed for the comparison of the categorical variables. A  $p < 0.05$  was determined as a level of statistical significance

**Results:** Of the 49 patients who were included in the study, 59.2% were women (n=29). The average age was  $65.5 \pm 16.5$  years (range of 33 to 93 years), the mortality was 22.4% (n=11) of the patients.

The severity and mortality scores were calculated, finding an average SOFA score of  $9.3 \pm 4.3$ , APACHE  $21.5 \pm 8.6$ , SAPS III of  $53.3 \pm 7.3$ , the days of VMI was an average of 3.4 days  $\pm 5.7$  days and the days of stay in the UTI on average of  $8.8 \pm 9.9$ .

Within the overall pattern, 67.3% (n=33) of the patients were normal, 28.6% (n=14) were hypocoagulable and 4.1% (n=2) was hypercoagulable. 51% of patients (n=25) had thrombocytopenia. According to our results, the MA variable was the most altered in patients with sepsis, altering in 23 (46%) of the patients, following in decreasing order by the IC in 20 (40%) of the patients, K time in 16 (32%) patients, Alpha angle in 14 (28%) patients, time of R in 10 (20%) patients without documented alterations in LY30. When evaluating the operative characteristics of the thromboelastography with each of its components in a cohort of patients with sepsis with and without thrombocytopenia, it was found that the sensitivity of K was 48% with specificity of 91% with a PPV of 85% and VPN 62%. The Alpha angle obtained a sensitivity of 40% with a specificity of 87% with a PPV of 76% and NPV 58%. The MA had a sensitivity of 36% with a specificity of 91% with a PPV of 81% and NPV 57%. The IC had a sensitivity of 25%, specificity 92% with PPV 75% and NPV 56% presenting a p statistically not significant.

It was found that patients with a hypocoagulable pattern would present a SOFA  $> 10$  with a sensitivity of 85%, with a specificity of 75%, with a PPV of 70% and NPV of 88% with a p of 0.000029 correlation.

It was also found that patients with thrombocytopenia would present a hypocoagulable pattern with a sensitivity of 48%, specificity of 91%, with a PPV of 85%, NPV of 62%, with a significant p of 0.004.

We also analyzed patients with thrombocytopenia who presented a SOFA > 10 with a sensitivity of 56%, specificity of 58%, PPV 58%, NPV 56%, with a significant p of 0.000029

**Conclusions:** This study found that thromboelastography can not replace the platelet count as a test for the identification of coagulopathy in patients with sepsis, however, it could be good complement for the assessment of coagulation in patients with sepsis. It was corroborated that a hypocoagulable pattern correlates with severity in these patients. The MA parameter is the most affected in sepsis upon admission of patients to the ICU

## MARCO TEÓRICO

Sepsis es el síndrome resultante como consecuencia sistémica a la infección. Interfiere con la hemostasia desde temprano en su curso. <sup>11</sup>

La sepsis afecta muchos sistemas y causa cambios hemodinámicos, los cuales pueden progresar al choque, disfunción orgánica y falla orgánica. A pesar de los avances en el tratamiento, la sepsis mantiene su importancia debido a su gran morbilidad y mortalidad. Su incidencia ha aumentado en años recientes debido al mayor uso de medicamentos inmunosupresores, más terapias invasivas, mayor esperanza de vida, lo cual traduce en más población de edad avanzada y enfermedad crónica. <sup>5</sup>

La sepsis tiene una alta tasa de mortalidad y debería ser diagnosticada de manera temprana y tratada a la brevedad. Los desórdenes de la coagulación están entre las causas más importantes de muerte en sepsis. Además, que tiene alta prevalencia en sepsis y es asociada con mortalidad incrementada, por lo tanto, la identificación temprana de un desorden de la coagulación podría ser crítica para incitar al tratante a iniciar tratamiento. Está asociada con una activación concurrente de la coagulación, sistemas anticoagulantes y fibrinólisis, éste último principalmente debido a lesión y disrupción endotelial progresiva. El disturbio entre los componentes del sistema de coagulación lleva a un escenario clínico variable, que puede ir desde una tendencia aumentada al sangrado debida al consumo de factores de coagulación y plaquetas, a hipercoagulabilidad con CID y trombosis microvascular. <sup>4,2,5</sup>

En los pacientes críticos la coagulopatía a menudo es empeorada por la reanimación hídrica, transfusión sanguínea masiva, acidosis metabólica e hipotermia. <sup>13</sup>

En la sepsis, las interacciones entre inflamación, coagulación y fibrinólisis, incluyendo CID, desencadenan disfunción orgánica; estas áreas han sido también el foco de nuevas estrategias de tratamiento en años recientes. El evento inicial en sepsis se piensa ser el daño directo e indirecto al endotelio por micro-organismos o toxinas. Los tejidos sub- endoteliales son entonces afectados y la colagenasa es liberada. <sup>5</sup>

Las anomalías de la coagulación son frecuentes en sepsis y los estudios convencionales de la coagulación tienen múltiples limitaciones. Está bien definido que los pacientes sépticos pueden mostrar hipo o hipercoagulabilidad, así como hiperfibrinólisis.<sup>2,1</sup>

Sin embargo, cabe destacar que la evaluación del status de la coagulación en estos pacientes es compleja. Los test de coagulación convencionales (TCC) son usados clínicamente, sin embargo, su habilidad para reflejar *in vivo* hipocoagulabilidad de forma acertada es cuestionable. También el TPTa y el TP reflejan únicamente partes del sistema de coagulación y no proveen información del balance general entre coagulación y anticoagulación.<sup>2</sup>

Los hallazgos clásicos observados en los TCC (TP, TPT etc) son un tiempo de protrombina (TP) prolongado, así como el tiempo parcial de tromboplastina activado (TPTa), con un recuento plaquetario y fibrinógeno bajos, un nivel de Dímero-D aumentado, niveles de factores de coagulación plasmáticos disminuidos, proteína C baja, así como la antitrombina. Además, que el fibrinógeno plasmático bajo representa un marcador de pobre pronóstico. Eventualmente, como resultado del consumo de los factores de coagulación, la coagulopatía por sepsis ocurrirá. El diagnóstico oportuno es muy importante para que el tratamiento pueda iniciarse pronto.<sup>1,5</sup>

Los TCC no son suficientemente sensibles ni específicos para permitir un diagnóstico definitivo de CID. Esta ocurre en las primeras 24 horas de manejo de la sepsis es asociada con un gran rango de falla orgánica y muerte. En las etapas iniciales, solo la prolongación del TP y TPTa han sido vistas. En la evaluación mundial multicéntrica de la proteína C activada recombinante humana en sepsis severa, el 93% de los pacientes con sepsis tuvieron un tiempo prolongado de TP y 63% de los pacientes con sepsis tuvieron un TPTa prolongado. El grado de anomalía de los test de coagulación se correlacionó con la intensidad de la enfermedad.<sup>1,5</sup>



En otro estudio comentan que la valoración de esta patología mediante el TP, TPT, fibrinógeno y productos de la degradación del mismo hasta un 15% de las pacientes pueden tener valores normales de laboratorio, haciendo referencia a los productos de degradación de la fibrina.<sup>10</sup>

La activación de la coagulación puede ser evaluada por la formación de la trombina, pero este test no está disponible de manera general. Una función dañada del sistema anticoagulante puede ser diagnosticada midiendo los factores anticoagulantes de antitrombina (TA), proteína C, proteína S y el inhibidor de la vía del factor tisular (IVFT). De cualquier manera, generalmente no se encuentran disponibles para el uso clínico. Lo mismo aplica a los marcadores de la actividad del sistema fibrinolítico. Aunque la activación del sistema fibrinolítico puede ser detectada aumentando los niveles de dímero-D y otros productos de la degradación de la fibrina, la especificidad es limitada.<sup>8</sup>

Otro de los factores que puede alterar el valor de los resultados de estas pruebas, obedece a la alteración de la depuración renal, la cual se encuentra frecuentemente comprometida en los pacientes severamente enfermos; por lo tanto, niveles elevados de estos productos no siempre implican una elevación en la producción de los mismos. Así, el TEG puede ser de utilidad en este tipo de patologías.<sup>10</sup>

TEG / ROTEM suma el efecto de todos los componentes sanguíneos y sus interacciones en la formación y disolución del coágulo y puede detectar coagulopatía aun cuando esta no es detectada por los estudios convencionales de coagulación. En un estudio por Collins et al, los pacientes con desordenes hemostáticos fueron evaluados tanto con ROTEM y TCC. Se encontró que estos últimos son inadecuados para prevenir trombosis y falla multiorgánica, pero el ROTEM demostró los desórdenes de la hemostasia más claramente.<sup>3,5</sup>

Los TCC como el TP y TPT son medidos del plasma del paciente, ignorando otros componentes de la coagulación como plaquetas y fibrina. Adicionalmente, los recuentos plaquetarios y las concentraciones de fibrinógeno solo dan números estáticos sin información acerca de la funcionalidad. Comparado con los TCC, el TEG/ROTEM puede

detectar una fibrinólisis dañada, lo cual puede ayudar a discriminar entre sepsis y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS).<sup>12,8</sup>

A la admisión a la UCI solo el recuento plaquetario, de los análisis convencionales hemostáticos, difirieron significativamente entre sobrevivientes y no sobrevivientes siendo menor en los no sobrevivientes. La trombocitopenia a la admisión a la UCI ha sido asociada con una estancia mayor, mayor incidencia de sangrado, mayores requerimientos de transfusión y se ha sugerido ser un factor de riesgo para mortalidad.<sup>13</sup>

Otras múltiples utilidades de la tromboelastografía, podemos mencionar las alteraciones secundarias a la administración de productos sanguíneos, después de las pérdidas importantes por trauma o cirugía mayor, valoración de la severidad de patologías del sistema de coagulación secundaria a mordedura de serpientes y la adecuada instauración de terapias para entidades como hemofilia y la administración de factores VII, VII recombinante, en pacientes con inhibidores, y deficiencia de otros factores como el VIII o IX.<sup>10</sup>

Aunque el TEG ha sido estudiado y usado para guiar la transfusión de productos sanguíneos en trauma mayor y escenarios de cirugía cardíaca, ha sido poco estudiado en la coagulopatía inducida por sepsis.<sup>11</sup>

La tromboelastografía no pretende reemplazar los datos obtenidos mediante las pruebas estándar de laboratorio, al contrario, debe ser complementario. El sistema de tromboelastografía no ha sido diseñado para identificar la deficiencia de un factor específico responsable de la patología.<sup>10</sup>

## COAGULOPATÍA EN SEPSIS

La coagulación de la sepsis aguda es un proceso dinámico que es proporcional al tiempo y severidad de la enfermedad, siendo las anormalidades de la coagulación prácticamente universales en pacientes sépticos.<sup>24</sup>

En enfermedad severa, el sistema de coagulación se activa de manera difusa, con consumo de múltiples factores de coagulación, resultando en coagulación intravascular diseminada (CID). La patogénesis de la coagulopatía en sepsis es ocasionada por una regulación al alza de mecanismos procoagulantes y una regulación a la baja simultánea de anticoagulantes naturales por lo cual la inflamación y alteraciones en la coagulación están unidos de manera inseparable.<sup>24</sup>

La generación de un estado procoagulante en sepsis es debido a una expresión aberrante del FT y un marcado descenso del inhibidor del factor tisular, el cual es su mayor inhibidor, pudiendo llevar a una falla orgánica microtrombótica.<sup>26</sup>

Cuando los mecanismos de control se ven sobrepasados, la expresión de la inflamación y coagulación se vuelve sistémica, llevando a disfunción endotelial, trombosis microvascular, isquemia, disfunción orgánica y muerte.<sup>25</sup>

## ACTIVACION DE LA COAGULACIÓN INDUCIDA POR INFLAMACIÓN

El evento clave en la fisiopatología de la coagulopatía por sepsis es la inflamación sistémica activada por infección.<sup>25</sup>

Los mecanismos principales de las alteraciones de la coagulación durante la sepsis son la generación de factor tisular mediado por trombina y la disfunción de los anticoagulantes fisiológicos normales de los mecanismos fibrinolíticos. Durante la endotoxemia y sepsis, la expresión del factor tisular (FT) es el responsable de la activación de la coagulación.<sup>25</sup>

Los monocitos son las células principales que expresan al FT bajo el efecto de citocinas proinflamatorias, principalmente bajo el efecto de IL-6, la cual se ha demostrado que al inhibirla se termina la producción del FT dependiente de trombina, lo cual remarca su rol importante en la coagulopatía por sepsis. <sup>25</sup>

El factor de necrosis tumoral se vuelve al principio indetectable, seguido por un aumento en los niveles circulantes de IL-6 e IL-1. La IL-6 más que el TNF es relevante como mediador para la inducción de la respuesta procoagulante en CID. <sup>27</sup>

El FT también contribuye la activación de la coagulación, mientras que la permeabilidad de la vasculatura aumentada lleva a mayor exposición de FT en zonas extravasculares. <sup>25</sup>

## DAÑO ENDOTELIAL

Las células endoteliales median mecanismos pro y anti-inflamatorios, regulan la fibrinólisis, regulan el tono vasomotor y tienen capacidades de señalización de células inmunes. <sup>24</sup>

La superficie de las células endoteliales tiene una capa micro delgada con carga negativa de glucosaminoglicanos y glicoproteínas llamada glucocálix. El glucocálix intacto repele a las plaquetas circulantes y actúa como una capa anticoagulante debido a su importante cantidad de sulfatos de heparina. Idealmente, el endotelio puede balancear los mecanismos pro y anticoagulantes después de una lesión, por lo tanto, oponiéndose a la generación de trombina una vez que el daño vascular está reparado. Cuando las lesiones locales se vuelven sistémicas, como en la sepsis, el balance se carga hacia el estado procoagulante. <sup>24</sup>

La permeabilidad vascular incrementada secundaria a la inflamación es un punto de referencia de la sepsis y contribuye a la disfunción orgánica y posiblemente a las alteraciones de la coagulación. <sup>24</sup>

La apoptosis celular endotelial que resulta de los lipopolisacáridos o endotoxinas causan una liberación intracelular de histonas que exagera la inflamación e induce trombosis. La disrupción endotelial en síndromes inflamatorios como la sepsis resultan en una adhesión plaquetaria rápida que puede llevar a trombosis microvascular.<sup>24</sup>

## MICROPARTICULAS

Partículas celulares derivadas de membrana. Juegan un papel importante en la activación de la coagulación y comunicación intercelular, la mayoría de las micropartículas circulantes en sepsis se derivan de las plaquetas (85%). La membrana de las micropartículas contiene dos procoagulantes: FT y fosfatidilserino, en sepsis, estas partículas ejercen funciones pro-trombóticas y proinflamatorias contribuyendo al estado pro-trombótico y a la lesión generalizada microvascular.<sup>25</sup>

## PLAQUETAS

Las plaquetas activadas expresan P-selectina, la cual, medía la adherencia de las plaquetas a los leucocitos y células endoteliales y acentúa la expresión del FT. También, explotan la producción de trombina lo que favorece al estado pro-trombótico.<sup>25</sup>

La sepsis induce alteraciones complejas en la función plaquetaria. Entre ellas hay una disminución de la agregación inclusive con un recuento plaquetario normal e independiente de la cantidad de trombina generada, lo que se relaciona con la severidad de la sepsis. El papel principal en la activación endotelial y de la coagulación es jugado por la respuesta inflamatoria, no por las plaquetas, pero las plaquetas son importantes en modular esta respuesta.<sup>25</sup>

## REDES DE ATRAPAMIENTO MICROBIANO

Los neutrófilos activados liberan NET's (neutrophil extracellular traps), importantes como una respuesta innata de defensa ya que pueden atrapar y prevenir la dispersión de micro-

organismos. Por otra parte, la expresión excesiva de estas redes parece tener una contribución importante a la disfunción endotelial y lesión orgánica en sepsis.<sup>25</sup>

Durante la infección, las plaquetas estimulan a los neutrófilos para liberarlas, pero durante la sepsis, las plaquetas activan a los neutrófilos secuestrados en la microvasculatura, lo cual libera redes que atrapan bacterias, pero lleva al daño tisular y endotelial.<sup>25</sup>

#### DISFUNCION DE LOS MECANISMOS ANTICOAGULANTES

Durante la sepsis, los principales mecanismos anticoagulantes se ven afectados los cuales son la Antitrombina, Sistema de la proteína C y el inhibidor de FT, los mecanismos principales de su disfunción son disminución de la síntesis, aumento de la degradación y mayor consumo<sup>25</sup>

#### DISFUNCIÓN DE LOS MECANISMOS FIBRINOLÍTICOS

La enzima clave para la degradación del coágulo es la plasmina generada del plasminógeno principalmente por el activador de plasminógeno “tissue-type” y “urokinase-type”. Su formación esta aumentada en presencia de fibrina.<sup>25</sup>

Los principales inhibidores de los procesos trombolíticos son antiplasmina-a2, inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina entre otros los cuales se encuentran aumentados en sepsis.<sup>25</sup>

En humanos sanos, la infusión de una endotoxina produce un rápido y predecible cambio en el sistema de coagulación. Primero, en 120 minutos marcadores proinflamatorios como FNT e IL-6 aumentan de manera paralela con activadores de plasminógeno, indicando la activación endotelial. En 150 minutos, esto es contrarrestado por un aumento aún mayor de inhibidor del activador de plasminógeno (IAP), lo que apoya la longevidad del coágulo. Finalmente, la reducción en los niveles de proteína C activada (PCA) debido a la disponibilidad reducida de la trombomodulina también es importante en el rol de la

fibrinólisis disminuida, aumentando la estabilidad del coágulo. La trombina induce la formación del inhibidor de fibrinólisis trombina-activable, que reduce la permeabilidad del coágulo y aumenta la firmeza haciéndose resistentes a la fibrinólisis.<sup>24</sup>

## INCIDENCIA DE LAS ANORMALIDADES DE LA COAGULACION EN SEPSIS

Las anomalías de la coagulación ocurren en 50-70% de los pacientes con sepsis<sup>27</sup>

Típicamente, el recuento plaquetario disminuye durante los primeros 4 días en la UTI. Sepsis es un claro factor de riesgo para trombocitopenia in pacientes críticos y la severidad de la sepsis correlaciona con el descenso en el recuento plaquetario. Las principales razones son una disminución en la producción plaquetaria, aumento en el consumo y producción o secuestro en el bazo o a nivel endotelial.<sup>27</sup>

Un tiempo de coagulación prolongado global (como TP o TPT) ocurre en 14 a 28% de pacientes, los productos de degradación de la fibrina aumentan (99% de los pacientes con sepsis), y niveles bajos de inhibidores de la coagulación como la antitrombina o la proteína C (90% de los pacientes sépticos).<sup>27</sup>

Las plaquetas pueden ser activadas directamente, por ejemplo, por mediadores proinflamatorios, como el factor activador de plaquetas. Una vez que la trombina se ha formado, esto activará plaquetas adicionales. La activación de las plaquetas puede también acelerar la formación de fibrina por otro mecanismo. La expresión de P-selectina sobre la membrana plaquetaria no solo media la adherencia de plaquetas a leucocitos y células endoteliales, sino que también mejora la expresión del FT en los monocitos.<sup>27</sup>

## TROMBOELASTOGRAMA

Existen cambios rápidos y complejos en el sistema hemostático, por lo que se hace indispensable información oportuna, en tiempo real y altamente confiable.<sup>10</sup>

El TEG es un método único que evalúa tanto la formación del coágulo como su lisis. Mide las propiedades viscoelásticas de la sangre de una forma dinámica y global, ya que documenta la integración de las plaquetas con la cascada de la coagulación.<sup>10</sup>

El TEG utiliza sangre total mientras examina al material y evalúa todo el sistema de coagulación con múltiples parámetros. El TEG puede determinar la estabilidad, resistencia, y cinética del sistema de coagulación. La estabilidad y resistencia refleja hemostasia y formación del coágulo; su parámetro cinético revela si los factores de coagulación son suficientes en términos cuantitativos para que la formación del coágulo aparezca.<sup>5</sup>

El TEG y ROTEM son pruebas las cuáles evalúan toda la formación y disolución del coágulo. Documenta las distintas etapas de la coagulación, es decir, la formación de la fibrina, la retracción del coágulo, la agregación plaquetaria y la lisis del coágulo.<sup>8,10</sup>

El tromboelastograma surge a través del movimiento de una copa (TEG) o un pin (ROTEM). Mientras la fibrina se forma entre la copa y el pin, el movimiento es influenciado y convertido a un trazo reflejando diferentes formas del proceso de coagulación. Para describir estos cambios viscoelásticos, ambos sistemas tienen su propia terminología. Se realiza colocando 0.36 ml de sangre total, previamente mezclada con caolín, en una cubeta, en la cual entra un pin conectado a una guía de torsión. La cubeta oscila 4° cada 10 segundos; con la formación del coágulo se produce una adhesión progresiva de la cubeta con el pin, lo cual genera el movimiento de éste; dicho movimiento es graficado en un computador. Las diferentes etapas de la coagulación son verificadas en sus respectivos momentos, mediante el uso de siete variables (*Figura 1*),<sup>2,14</sup> así:

R: Tiempo de reacción: Se encarga de evaluar el tiempo transcurrido desde que se coloca la muestra, hasta cuando empieza la formación de las primeras bandas de fibrina. Puede prolongarse cuando existen deficiencias de los factores de la coagulación, acción de la heparina, warfarina, e incluso las heparinas de bajo peso molecular. Su acortamiento implica hipercoagulabilidad de cualquier etiología. Su valor normal va de 4-8 minutos. Biológicamente, la fase temprana de la cascada de coagulación consiste en los factores de



coagulación que convergen para formar trombina de la protrombina. Una vez que los niveles de trombina están suficientemente altos la formación del coágulo comienza, y esto será identificado en el TEG y ROTEM como un aumento en amplitud. Entonces, una prolongación de la R es representativa de una disminución en la inhibición de los factores de la coagulación presentes en la muestra. El método por el cual los factores de coagulación son reabastecidos es con una transfusión de plasma.<sup>10,12</sup>

**K:** Tiempo de coagulación: Lapso que transcurre desde el comienzo de la formación de fibrina, hasta que el coágulo llega a su máxima fuerza o la amplitud del tromboelastograma alcanza 20 mm, es decir, la formación de la fibrina, la retracción del coágulo, la agregación plaquetaria y la lisis del coágulo. Este tiempo se puede acortar cuando hay aumento en la función plaquetaria, cuando el fibrinógeno se aumenta y se puede prolongar igualmente con deficiencia de factores de la coagulación o en presencia de agentes anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios. Su valor normal va de 1 – 4 minutos.<sup>10</sup>

Una vez que el trombo se ha empezado a formar, hay una acción cinética en la interacción de las plaquetas y la fibrina mientras el coágulo se fortalece. El tiempo K y el ángulo alfa son representaciones de esta fase de la coagulación. En un análisis por TEG, este parámetro representa la cantidad de fibrinógeno y si es anormalmente bajo podría mejorarse por una transfusión o crioprecipitados.<sup>12</sup>

**MA:** Amplitud máxima: Se mide en mm y evalúa el momento en que el coágulo alcanza su máxima fortaleza, dependiendo de la interacción entre la fibrina con el número y función de las plaquetas. Su valor normal va desde 55 – 73 mm.<sup>10</sup>

Mientras el coágulo se endurece, la atención se enfoca a la amplitud del trazo. La amplitud (A) puede ser medida en varios momentos (por ej. A5: amplitud a los 5 minutos, etc.) y su máxima firmeza (El MA en el TEG). Esta firmeza del coágulo es representativa de una completa interacción de las plaquetas y fibrina y en el análisis del TEG y un bajo MA puede ser mejorado por una transfusión de plaquetas. La determinación de la contribución

de las plaquetas vs el fibrinógeno en la firmeza del coágulo puede ser demostrada posteriormente en el análisis del ROTEM.<sup>12</sup>

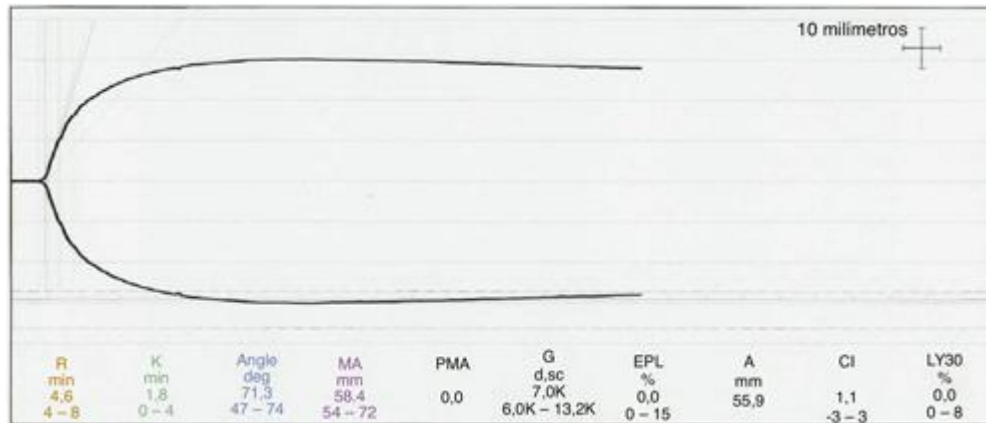
En el análisis del ROTEM, si la amplitud es baja en el EXTEM/INTEM, entonces la atención se dirige al análisis del FIBTEM. Si el FIBTEM es bajo, entonces la disminución en amplitud en el EXTEM/INTEM es atribuida a un fibrinógeno bajo. Si el FIBTEM es normal o alto, la amplitud baja del EXTEM/INTEM es atribuida a las plaquetas.<sup>12</sup>

LY30: Es la medida en porcentaje de la lisis del coágulo después de que ha alcanzado la máxima amplitud, reflejando la estabilidad del coágulo. Por lo tanto, se aumenta en procesos en los cuales haya algún grado leve o severo de fibrinólisis secundaria. Su valor normal va del 0 al 8%.<sup>10</sup>

Todos los coágulos deben de disolverse y es parte de la fisiología normal. El análisis del TEG y ROTEM se realiza por 60 minutos, durante los cuáles no debe haber destrucción activa del coágulo. De cualquier manera, en ciertos estadios de la enfermedad hay un aumento en la lisis del coágulo, llamado hiperfibrinólisis, la cual es gráficamente representada por una disminución gradual en la firmeza del coágulo. Esta lisis es identificada como LY seguida del tiempo que se es medida (P ej. LY30 : lisis del coágulo a los 30 minutos). Una fibrinólisis pronunciada puede ser una indicación para un fármaco antifibrinolítico como el ácido tranexámico o aminocaproico.<sup>12</sup>

G: Mide la firmeza del coágulo de forma global, su valor se da en dinas por cm<sup>2</sup>. Refleja alteraciones en la firmeza del coágulo.<sup>10</sup>

IC: Índice de coagulación: Mide en forma global el estado de coagulación de un paciente y sus valores normales están entre 3 y -3. Valores inferiores a -3 indican hipocoagulabilidad de cualquier etiología y valores por encima de 3 significan hipercoagulabilidad.<sup>10</sup>



*Fig 1. Ejemplo de TEG normal*

Se puede observar la relación existente entre las plaquetas, fibrinógeno y proteínas de la coagulación de forma integral.<sup>10</sup>

Las mediciones del tiempo de protrombina (TP) y el tiempo parcial de tromboplastina (TPT) están representadas solo en la medición del R y de la K en el tromboelastograma.<sup>10</sup>

Los cuatro ensayos diferentes pueden llevarse a cabo en el TEG son la prueba estándar, una versión rápida de la prueba estándar usando factor tisular para disminuir el tiempo de iniciación (TEGr), una versión con heparinasa y una prueba de mapeo de plaquetas. Las diferencias entre el TEG estándar y el rápido son mínimas con la excepción del tiempo que le toma a la reacción completarse. El TEG con heparinasa es útil en determinar los efectos de la heparina en la coagulación al comparar una muestra sanguínea con heparinasa a una muestra sin heparinasa. Si los gráficos son similares, entonces es poco probable que la heparina sea la causa del sangrado, mientras que una gráfica normal sin heparinasa y una gráfica prolongada sin heparinasa indica que la heparina es la causa de la coagulopatía. De manera similar, el mapeo de plaquetas puede ser realizado usando TEG mediante la comparación de una muestra de sangre normal con la gráfica de una muestra de sangre usando ya se ácido araquidónico (aspirina) o difosfato de adenosina (clopidogrel) para determinar la cantidad de inhibición plaquetaria farmacológica.<sup>12</sup>

Resumiendo, las principales ventajas de la utilización del TEG:

- Rapidez de los resultados
- Facilidad para realizarla y para interpretarla
- Requiere solamente 1 ml de sangre para su realización
- Evalúa en forma global la coagulación desde la formación del coágulo hasta su destrucción (fibrinólisis)
- Ayuda en la diferenciación entre sangrado debido a alteración de la coagulación y hemostasia quirúrgica inadecuada
- Detecta la hipercoagulabilidad, especialmente en trauma y en cirugía y sirve como predictor de eventos trombóticos postoperatorios
- Tiene en cuenta la temperatura real del paciente
- Racionaliza la utilización de productos sanguíneos y agentes hemostáticos
- Se pueden efectuar ensayos terapéuticos in vitro en el tromboelastógrafo antes de aplicarlos al paciente.

Las recientes modificaciones al TEG permiten una identificación más precisa de anomalías y han mejorado su forma de uso y reproductibilidad.<sup>22</sup>

Las modificaciones incluyen usar activadores de la muestra para acelerar la adquisición de resultados y muestras citradas para permitir un mayor tiempo de retraso antes de la realización de la prueba. Alternativamente la sangre puede ser tomada en tubos heparinizados, de nuevo permitiendo un mayor tiempo de retraso antes de la realización de la prueba y también eliminar el efecto de la trombina, permitiendo la evaluación de la contribución de las plaquetas y la fibrina al coágulo. La adición del inhibidor de la glicoproteína plaquetaria IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) in vitro inhibe la agregación plaquetaria y permite la contribución relativa del fibrinógeno a la hemostasia para ser valorado. El trazo del TEG producido en este contexto correlaciona con la concentración plasmática de fibrinógeno.<sup>22</sup>

## PATRONES TROMBOELASTOGRÁFICOS

De manera general, la proporción de pacientes sépticos con coagulopatía inducida por sepsis que fue detectada por TEG/ROTEM estuvo en un rango de 43 a 100%.<sup>8</sup>

Una relación fuerte entre las variables viscoelásticas y los resultados como sangrado y mortalidad no han sido establecidos en los pacientes con sepsis.<sup>3</sup>

Dado que la coagulopatía es un proceso dinámico, las mediciones secuenciales son necesarias para entender los patrones de coagulación en sepsis, como pueden detectarse por TEG/ROTEM. En la mayoría de los estudios el TEG/ROTEM fue capaz de detectar coagulopatía inducida por sepsis.<sup>2</sup>

Los estudios incluidos colectivamente reportaron como hipocoagulabilidad, hipercoagulabilidad, disfunción plaquetaria e hiperfibrinólisis (*Figura 2*).<sup>15</sup>

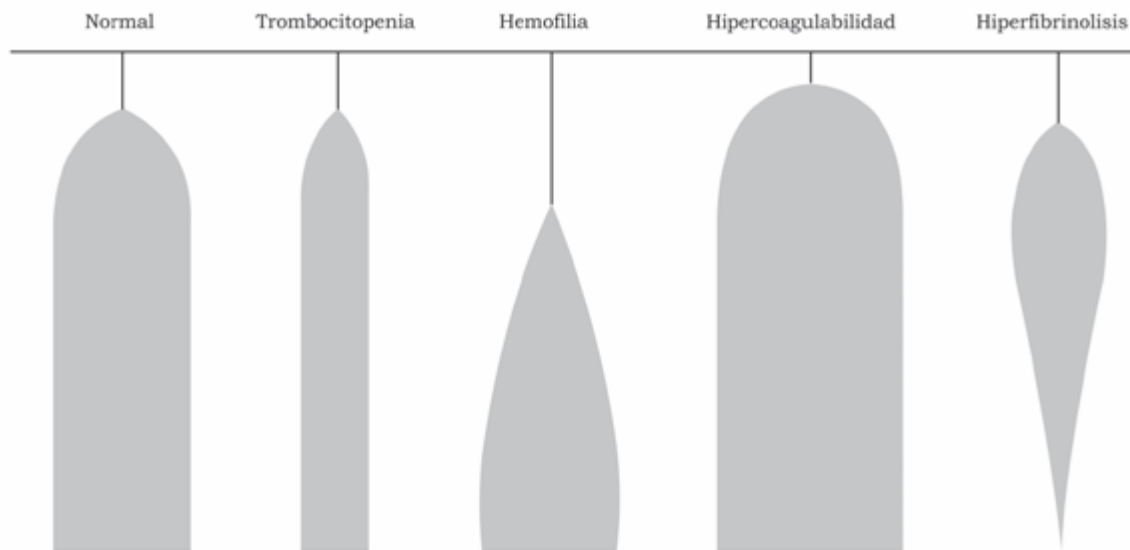
Hipocoagulabilidad fue definida como una rapidez en la formación del coágulo por encima del límite superior del intervalo de referencia ( $K > 3$  min) y un valor por debajo de los límites bajos del intervalo de referencia para todas las otras variables (ángulo  $< 55^\circ$ , MA  $< 51$  mm). Hipercoagulabilidad fue definida como una velocidad de formación del coágulo menor al límite bajo del intervalo de referencia ( $K < 1$  min) y un valor por encima del valor superior del intervalo de referencia para todas las otras variables (ángulo  $> 78^\circ$ , MA  $> 69$  mm). Sin embargo no hay definiciones uniformes existentes de hipo e hipercoagulabilidad. Los valores de referencia para pacientes con sepsis no han sido juzgados de manera general.<sup>3,2</sup>

En adición a la hipo e hipercoagulabilidad, el TEG/ROTEM puede detectar un desequilibrio en la fibrinólisis, expresada como un índice de lisis aumentado. La hipofibrinólisis ha sido demostrada en múltiples estudios en pacientes sépticos.<sup>8</sup>

La detección de un estado hiperfibrinolítico es uno de los hallazgos más importantes ya sea en TEG o en ROTEM y está asociado con una alta mortalidad. Aunque es posible usar TCC para identificar pacientes en riesgo de hiperfibrinólisis, el TEG y ROTEM identifican de manera más precisa esta coagulopatía para guiar la terapia antifibrinolítica.<sup>12</sup>

La hiperfibrinólisis resulta en una curva característica, en la cual la lisis máxima es excesiva (>15%), demostrado tanto en TEG como en ROTEM.<sup>12</sup>

A la admisión a la UCI solo el recuento plaquetario, de los análisis convencionales hemostáticos, difirieron significativamente entre sobrevivientes y no sobrevivientes siendo menor en los no sobrevivientes. La trombocitopenia a la admisión a la UCI ha sido asociada con una estancia mayor, mayor incidencia de sangrado, mayores requerimientos de transfusión y se ha sugerido ser un factor de riesgo para mortalidad.<sup>13</sup>



*Fig. 2 Patrones tromboelastográficos*

#### HIPO/HIPER COAGULABILIDAD EN TEG

Una proporción considerable de los pacientes sépticos tienen un estado de coagulación alterado.<sup>2</sup>

La hiper e hipocoagulabilidad demostrada por TEG fue encontrada que correlaciona con la morbilidad y mortalidad relevante clínica en múltiples estudios, sin embargo, su superioridad sobre estudios convencionales no se ha establecido de manera general, así como no hay estudios sistemáticos en la precisión diagnóstica del TEG para el diagnóstico de CID, de cualquier forma, el TEG puede ser de ayuda para la evaluación global del estado del sistema de coagulación en pacientes críticamente enfermos. <sup>27</sup>

## ESTADO PROCOAGULABLE

La respuesta inflamatoria del paciente hacia un organismo invasor inicia rápidamente un estado procoagulante en el paciente séptico. La generación de trombina es detectable en pocas horas en modelos donde el factor de necrosis tumoral (FNT) y endotoxinas fueron administradas en sujetos humanos. La lesión endotelial que desregula los mecanismos anticoagulantes claves son observados después de 15 minutos de infusión de lipopolisacáridos en conejos. Clave en el desarrollo de este estado procoagulante es la interacción entre el factor tisular y la liberación de citocinas proinflamatorias. El factor tisular es responsable por la unión y activación del Factor VII en las superficies celulares, por lo tanto, la formación del complejo enzima-cofactor resulta en una producción aumentada del factor Xa. <sup>24</sup>

Muchos tipos celulares son capaces de expresar al factor tisular (FT). Las citocinas proinflamatorias como en FNT, IL-1, IL-6 aumentan posterior a la expresión de FT y juegan un rol mayor en la supresión de anticoagulantes naturales y daño endotelial. Posteriormente, el factor de activación plaquetaria (FAP) es liberado directamente secundario a la inflamación. La activación plaquetaria resulta en múltiples aceleradores de trombosis sirviendo como una superficie para generación de trombina y señalización celular para otros factores de coagulación. <sup>24</sup>

## ESTADO HIPOCOAGULABLE

La hipocoagulabilidad evaluada por TEG es frecuente en los pacientes generales admitidos en la UCI y es asociado con una mayor tasa de requerimiento de ventilación mecánica, mayor tasa de tratamiento sustitutivo renal y un mayor uso de productos sanguíneos. La hipocoagulabilidad resulto ser un factor independiente de riesgo para la mortalidad a 30 días.<sup>13</sup>

La hipocoagulabilidad por TEG fue significativamente asociada con un riesgo aumentado de muerte. También ser un factor de riesgo independiente asociado con más de 3 veces de aumento de riesgo de muerte a los 30 días en pacientes generales de la UCI. Además, también tienen un score APACHE II mayor y un SOFA score mayor al primer y tercer día que aquellos con un TEG normal a la admisión, indicando una relevancia clínica en el análisis del TEG en la población general de pacientes en la UCI. La hipocoagulación medida por TEG fue más aparente en pacientes con sepsis y fue asociada con una respuesta proinflamatoria y falla orgánica. El tiempo de medición puede ser relevante a estas observaciones, mientras que la hipocoagulación resulto ser más obvia en la fase aguda de la sepsis y regresó a valores normales hacia el alta de la UTI.<sup>3,8,11,2</sup>

La hipocoagulabilidad progresiva fue asociada con riesgo aumentado de muerte y de sangrado. Los pacientes que progresan a un MA hipocoagulable tuvieron una mortalidad temprana alta (80%) y un MA hipocoagulable predijo independientemente mortalidad a 28 días. Los pacientes hipocoagulables tuvieron un SOFA mayor, INR, el score de CID y un conteo plaquetario menor, así como fibrinógeno plasmático a la admisión comparado con pacientes hipercoagulables y tuvieron una mayor mortalidad a 28-días comparado con pacientes normocoagulables.<sup>3,4</sup>

Se ha encontrado que pacientes con un SOFA mayor de 10 tienen coagulación incrementada. Así como que la mortalidad para pacientes con signos de hipocoagulación fue de 58.3% y de 9.1% en los pacientes con signos de hipercoagulabilidad.<sup>8</sup>



La velocidad de la formación del coágulo, el ángulo y el MA aumentó el grado de hipocoagulabilidad y fue moderadamente correlacionado con un mayor SOFA score. Se ha encontrado que las variables del TEG solamente correlacionan moderadamente con la severidad de la enfermedad medida por SOFA score. Pudiera ser que el TEG está más relacionado a las alteraciones de la coagulación, mientras que el SOFA score está influenciado por otras fallas orgánicas, las cuales no son detectadas por el TEG. <sup>3</sup>

De forma interesante, se encontró que el grado de hipocoagulación se asocia con la severidad de la falla orgánica. La hipocoagulación puede facilitar una dispersión de la infección facilitada y por lo tanto mayor mortalidad. <sup>8</sup>

Una tasa aumentada en la formación de coágulos/firmeza (hipercoagulabilidad) comparada con los rangos de referencia normal validados para los ensayos hemostáticos han sido reportados en pacientes con sepsis, trauma y síndrome coronario agudo y se ha reportado que ha sido asociado también con una incidencia aumentada de eventos tromboembólicos e isquémicos. <sup>13</sup>

En un estudio de 247 pacientes críticos se encontró que más de la mitad se presentaron con un resultado de TEG fuera de los rangos de referencia al ingreso a la UCI y esto está asociado con una mortalidad incrementada. Los pacientes que se presentaron con un TEG con patrón hipercoagulable demostraron un doble riesgo de mortalidad a los 30 días comparado con los pacientes que se presentaron con un TEG normal y esto se encontró con una mayor incidencia de desarrollo de eventos tromboembólicos. <sup>13</sup>

En pacientes con sepsis severa, un MA disminuido en el TEG fue un factor independiente para mortalidad a los 28 días en un modelo multivariable que incluye el score de SOFA. Un MA menor de 50 mm, fue un factor de riesgo independiente para mortalidad. Sharma y cols. Demostraron que la amplitud máxima no disminuía hasta que se alcanzaban conteos plaquetarios menores de 70,000/mm<sup>3</sup>. La presencia de hipercoagulabilidad no predijo desenlaces. La calidad de la evidencia de los estudios que citan el valor de TEG/ROTEM para predecir la mortalidad es considerada de calidad moderada. <sup>2,13,10</sup>

En un estudio de Adamzik, un TEG/ROTEM hipocoagulable continuó como un predictor independiente de mortalidad posterior a la corrección de la severidad de la enfermedad. Estos hallazgos son consistentes con los resultados de los largos estudios de cohorte de los pacientes de terapia intensiva general, en los cuáles un estado hipocoagulable a la admisión fue asociado con una mortalidad incrementada.<sup>2</sup>

Se encontró en un estudio de cohorte que la hipercoagulabilidad parecía ser protectora contra la muerte.<sup>3</sup>

Hay evidencia emergente de que la función de las plaquetas va mucho más lejos que la hemostasia y que están involucradas críticamente como moduladoras de la defensa del hospedero y la función inmune. Yaguchi et al, sugirieron que la sepsis induce una redistribución de la función plaquetaria desde la hemostasia hasta otras funciones como la reparación vascular. La falta de estadística sobre la contribución plaquetaria a la firmeza del coágulo en pacientes sépticos hipercoagulables a pesar de un conteo elevado de plaquetas circulantes, lo que puede reflejar la disfunción hemostática profunda plaquetaria (agregación) observada en los pacientes sépticos. Se reportó que la activación excesiva simpático-adrenérgica induce un daño endotelial progresivo y coagulopatía incluyendo el agotamiento plaquetario en pacientes con trauma, por lo cual se ha inferido que las catecolaminas pueden promover un cambio en la función plaquetaria de hemostasia a inmuno-modulación.<sup>4</sup>

El tiempo puede influenciar importantemente los resultados del TEG/ROTEM. Al realizar medidas secuenciales probablemente se proveerá de mayor vigilancia sobre el desarrollo de trastornos de la coagulación.<sup>2</sup>

Aunque se ha encontrado asociación entre el TEG y los resultados clínicos, el valor predictivo del TEG requiere de mayores evaluaciones en estudios más grandes antes de que sea implementado en la práctica clínica como un marcador pronóstico en sepsis.<sup>3</sup>

## TEG Y COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA

Aproximadamente 25-50% de los pacientes sépticos desarrollan coagulación intravascular diseminada (CID).<sup>1</sup>

CID es definida como una trombosis y sangrado simultáneo. El consumo de los factores de coagulación debido a una trombosis continua eventualmente lleva a un estado hipocoagulable. Anormalidades relevantes de la coagulación están presentes en 50-70% de los pacientes con una infección severa, mientras que aprox. 35% cumplirán los criterios para CID.<sup>24</sup>

Hace referencia a la activación sistémica de la coagulación sanguínea, la cual genera trombina intravascular y fibrina, resultando en la trombosis de pequeños a medianos vasos y finalmente disfunción orgánica y sangrado severo. Junto con los daños en la hemodinámica sistémica y local, la CID ha sido implicada en la generación de disfunción orgánica, falla y muerte en pacientes sépticos.<sup>9,1</sup>

La fisiopatología de la CID relacionada a la sepsis es compleja y multifactorial, incluye aumento de la generación de trombina mediada por el factor tisular y factor VII activado, un sistema anticoagulante dañado (antitrombina III disminuida, proteína C, y factor tisular inhibidor), fibrinólisis afectada e inflamación sistémica. Esta activación continua del sistema de coagulación lleva a la depleción de plaquetas y factores de la coagulación, derivando en un sangrado severo y potencialmente mortal.<sup>1</sup>

CID en su forma más severa puede presentarse como el síndrome Waterhouse-Friderichsen, comúnmente visto durante la septicemia meningocócica fulminante.<sup>27</sup>

Las mediciones de fibrinógeno han sido ampliamente comentadas como una herramienta importante para el diagnóstico de CID pero de hecho no lo es en la mayoría de los casos de CID. La sensibilidad de un fibrinógeno bajo para el diagnóstico de CID fue solo de 28% y la hipofibrinogenemia fue detectada solo en casos muy severos de CID.<sup>26</sup>

En la CID aguda, la prolongación en el TP y TPTa, disminuyen los niveles de plaquetas y fibrinógeno y se observan niveles de dímero-D y otros productos de la degradación de la fibrina aumentados. La presentación clínica de la CID no es específica y puede manifestarse a través de sangrado o trombosis.<sup>5,1</sup>

El tromboelastograma (TEG) permite realizar un diagnóstico temprano y aplicar una terapia de transfusión individualizada en un paciente que se presenta con CID. La necesidad de componentes sanguíneos es minimizada, así como los riesgos asociados a las transfusiones sanguíneas.<sup>1</sup>

#### SITUACIONES / PATOLOGIAS DONDE ES APLICABLE EL TEG

El TEG identificó correctamente hipocoagulación en todos los que desarrollaron Coagulación Intravascular Diseminada (CID) e hipercoagulación en todos los pacientes sépticos que no desarrollaron CID.<sup>5</sup>

El embarazo está asociado con un estado de hipercoagulabilidad, dado por un aumento de la agregación plaquetaria, incremento de los factores de la coagulación y disminución de los factores de fibrinólisis, proteína C y S y antitrombina III, para lo cual la valoración con TEG sería muy útil.<sup>10</sup>

El uso de la tromboelastografía aporta un excelente complemento diagnóstico y guía terapéutica en el perioperatorio.<sup>14</sup>

Inicialmente sus utilidades estaban enfocadas únicamente en la evaluación global de la coagulación durante el transoperatorio de trasplante hepático, por ser una de las cirugías de mayor sangrado y cambios abruptos en el proceso de coagulación. La cual está asociada a cambios dramáticos y rápidos en las variables de la coagulación. Durante el periodo post reperusión del trasplante hepático se puede evidenciar el efecto heparínico de esta fase y permite otorgar un tratamiento óptimo, oportuno y adecuado.<sup>14,10</sup>

Recientes avances en la cirugía de trauma han identificado una coagulopatía intrínseca que es resucitación-independiente que resulta de la lesión y hemorragia.<sup>12</sup>

De cualquier manera, los valores estándar de laboratorio se quedan atrás en su habilidad para identificar correctamente que aspecto específico de la coagulación es necesario en un paciente sangrante.<sup>12</sup>

Limitadas evidencias de datos observacionales sugieren que las pruebas con TEG/TOTEM diagnostican una coagulopatía por trauma temprana y puede predecir transfusión de productos sanguíneos y mortalidad en trauma.<sup>15</sup>

En cirugía cardiovascular mayor, el empleo de la circulación extracorpórea, la heparinización del paciente, la hipotermia inducida y las pérdidas sanguíneas pueden llegar a generar cambios importantes en el sistema de coagulación y de la fibrinólisis, dados principalmente por disfunción plaquetaria y dilución de los factores de coagulación. El TEG es un buen indicador de la necesidad de revertir el efecto de la heparina con protamina.<sup>10</sup>

Ha sido manejado también como factor predictor de infarto agudo al miocardio, siendo más probables si se tiene un MA amplio que un MA angosto.<sup>10</sup>

La TEG es la única herramienta disponible para detectar la hipercoagulabilidad.<sup>14</sup>

La aplicación de la estrategia de transfusión guiada por TEG/ROTEM parece reducir la cantidad de sangrado, pero si esto tiene implicaciones para la condición clínica del paciente continúa siendo incierto.<sup>19</sup>

Hay evidencia creciente que la aplicación de la estrategia de transfusión guiada por TEG o ROTEM puede reducir la necesidad de productos sanguíneos y mejorar la morbilidad en pacientes con sangrado.<sup>20</sup>

A pesar de que dosis bajas de anticonceptivos orales (ACO) han sido asociados a TVP a través de estudios epidemiológicos y cambios en varios factores de la coagulación, bajas dosis de ACO no se han asociado a cambios significativos en los parámetros de la TEG hacia la hipercoagulabilidad en mujeres sin otros factores de riesgo. Cabe resaltar que estos hallazgos no fundamentan el uso rutinario de la TEG en este tipo de pacientes.<sup>21</sup>

## TEG Y HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR

La enoxaparina es una heparina de bajo peso molecular (HBPM) usada para la profilaxis en contra de la Trombosis venosa profunda (TVP). Comparada con las heparinas no fraccionadas, las HBPM ofrecen una biodisponibilidad mayor y más predecible después de una inyección subcutánea, una vida-media biológica mayor, y una menor influencia en la función plaquetaria y lipólisis. Como resultado, el uso de HBPM se ha vuelto común y es frecuentemente el agente de elección para profilaxis contra TVP.<sup>18</sup>

Casi todos los pacientes hospitalizados tienen al menos un factor de riesgo para desarrollar trombosis venosa profunda (TVP) y la incidencia intra-hospitalaria de TVP se ha demostrado ser del 10-40% en pacientes médicos, y es tan alta como del 40-60% posterior a operaciones mayores.<sup>17</sup>

La prevención del tromboembolismo venoso en pacientes críticos o lesionados es una preocupación mayor. Disminución de los niveles de anticoagulantes naturales, estasis, lesión endotelial y fibrinólisis dañada contribuye a un riesgo extendido en esta población de pacientes.<sup>23</sup>

El uso rutinario de tromboprolifaxis ha resultado en una reducción importante en TVP, y las HBPM se consideran el régimen profiláctico estandarizado por un largo tiempo. Las HBPM tienen muchos efectos en la cascada de la coagulación, pero su efecto principal es la inhibición del factor Xa, y, en menor grado, el factor IIa (trombina). También puede afectar la función plaquetaria, la interacción del factor tisular/células endoteliales y la anti-

trombina. Entonces, medir cada variable de la cascada de la coagulación de manera individual es impráctico. La actividad máxima del anti-Xa ocurre 4 horas posterior a la inyección subcutánea; de cualquier manera, a la hora 12, la actividad sigue por encima del 50% del máximo.<sup>17</sup>

Los pacientes que fueron tratados con una dosis profiláctica de enoxaparina que desarrollaron TVP tenían un tiempo de R de 1.5 minutos más corto comparado con el tiempo de R de los pacientes tratados de la misma manera que no desarrollaron TVP.<sup>23</sup>

Los pacientes que son obesos, ancianos o en falla renal se han encontrado tener niveles de factor anti-Xa significativamente disminuidos con una dosis estándar profiláctica. Los pacientes críticamente enfermos se han encontrado también una actividad disminuida de factor anti-Xa.<sup>23</sup>

El TEG puede ser usado para analizar si los pacientes críticos están recibiendo una tromboprofilaxis adecuada.<sup>23</sup>

Los niveles de factor anti-Xa entre pacientes con TVP y no TVP no fueron significativamente diferentes. Este resultado sugiere que los niveles de factor anti-Xa no son útiles clínicamente en determinar la adecuación de la tromboprofilaxis en pacientes que reciben enoxaparina. El uso de los parámetros del TEG pueden ser más útiles que los niveles del factor anti-Xa en evaluar la adecuación de la tromboprofilaxis.<sup>23</sup>

Mientras las HBPM tienen múltiples efectos en la cascada de la coagulación, monitorizar la dosis de la HBPM administrada necesita ser llevado a cabo con una prueba que juzgue la función hemostática global.<sup>17</sup>

El TEG tiene una característica única en detectar estados hipercoagulables en pacientes y se ha reportado ser más sensible que el tiempo de protrombina y el tiempo de tromboplastina parcial activada en detectar hipercoagulopatía.<sup>17</sup>

Tanto la heparina, enoxaparina y el danaparoido causan una inhibición dosis-dependiente de sangre normal en la formación del coágulo en el TEG. Por lo tanto, la tromboelastografía tiene el potencial de ser una prueba clínica para predecir la anticoagulación con HBPM.  
6,17,18

Un TEG anormal fue observado en pacientes que reciben enoxaparina en los cuáles su nivel plasmático de la droga fue más de 0.1 del factor antiXa U/ml en los cuáles un patrón tromboelastográfico hipocoagulable fue observado. De cualquier manera, el grado de anormalidad en el TEG no siempre coincidió con los niveles plasmáticos del fármaco.<sup>6</sup>

Mientras las HBPM parecen alterar todos los parámetros del TEG, el tiempo de R ha sido el parámetro más investigado. El hecho de que el tiempo de R es asociado estrechamente con el nivel de actividad del anti-Xa no es sorpresivo. En este estudio, el tiempo de R correlacionó con el pico esperado de concentración de anti-Xa pero tendió a normalizarse posterior a la hora 12.<sup>16</sup>

Ya que el test de la actividad del factor anti-X activado (anti-Xa) no siempre está disponible, se investigó la utilidad en el uso del TEG para la evaluación de la coagulación en pacientes bajo terapéutica con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en donde se encontró que el TEG no es útil para predecir la actividad del anti-Xa. Sin embargo, la R del TEG estuvo prolongada en más del 90% de los pacientes, lo cual correlaciono con la dosis de enoxaparina.<sup>7</sup>

Notaron que el valor de R se correlaciono significativamente con el nivel pico y a través de los niveles de la actividad anti-Xa y se concluyó que puede ser un test válido para medir la actividad de las HBPM.<sup>7</sup>

Se ha demostrado una correlación entre la actividad anti-Xa plasmática y un parámetro compuesto, IC, determinándose por tromboelastografía, en pacientes quirúrgicos tratados con enoxaparina. El IC aumento inmediatamente después de T0, siendo su pico a la hora 4

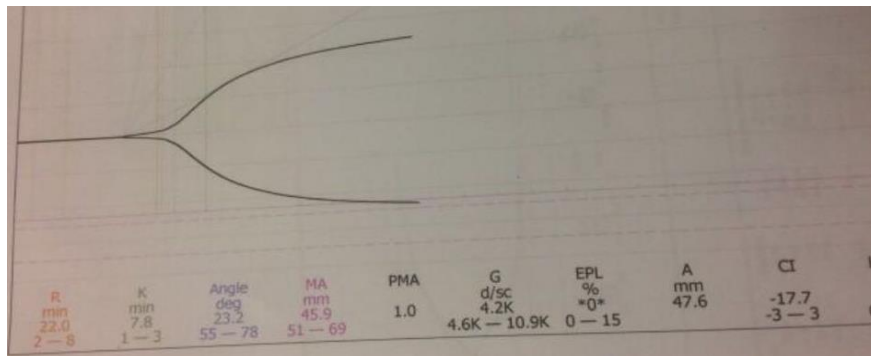


y continuó elevado (relativo a la línea de base) a la hora 24 pero aun así no regreso a los niveles de admisión. <sup>16</sup>

Dosis bajas de enoxaparina prolongan el tiempo de R, mientras dosis terapéuticas prolongan tanto el tiempo de R como de K y también causa una reducción en el ángulo alfa (*figura 3*). Una dosis estándar de enoxaparina es frecuentemente usada para la profilaxis para TVP. La evidencia sugiere una biodisponibilidad inconsistente en los pacientes de UTI. <sup>16,23</sup>

Creemos que es incorrecto asumir que una sola dosis o inclusive dos dosis al día de HBPM podría proveer una tromboprofilaxis adecuada en todos los pacientes, especialmente en pacientes de alto riesgo. Se ha encontrado que el tiempo de R esta prolongado en algunos pacientes que reciben HBPM dos veces al día, sugiriendo una posible tromboprofilaxis adecuada en estos pacientes únicamente. Así como puede haber evidencia que la administración recibida dos veces al día (enoxaparina) produce un efecto anticoagulante exagerado en un subgrupo de pacientes. <sup>17,18</sup>

Actualmente, no hay recomendaciones con respecto al tiempo de R ideal, u algún otro parámetro, para pacientes bajo manejo con HBPM. <sup>17</sup>



*Fig 3. Ejemplo de TEG alterado por dosis elevadas de HBPM*

## LIMITACIONES DEL TEG

La hemostasia está asociada con un amplio rango de valores normales debido a la extensa variabilidad en componentes del sistema hemostático incluyendo el recuento plaquetario y su función, el número de receptores GPIIb/IIIa y la concentración de fibrinógeno. Idealmente entonces, cada paciente debería tener un TEG de base antes de iniciar un tratamiento o procedimiento para que exista una referencia interna e individualizada ante cualquier cambio. Las dificultades para la validación y estandarización probablemente sean por lo cual el TEG no ha sido universalmente aceptado por hematólogos.<sup>22</sup>

El tratamiento convencional con aspirina y clopidogrel incluye la administración de dosis estándar para todos los pacientes, a pesar de la evidencia bien establecida que la respuesta, en términos de función plaquetaria es heterogénea. La identificación de pacientes resistentes a la terapia con agentes antiplaquetarios puede permitir administrar una terapia adicional antiplaquetaria con el afán de reducir eventos en estos pacientes.<sup>22</sup>

En el TEG estándar la amplitud máxima (MA) es altamente dependiente de la trombina. La trombina es un potente activador plaquetario y supera el efecto de otros activadores menos potentes como el ácido araquidónico (AA) y el difosfato de adenosina (ADP). En la presencia de trombina es posible detectar algunos efectos de algunos potentes agentes antiplaquetarios como los inhibidores de la Glicoproteína IIB/IIIa, pero el efecto de otros agentes antiplaquetarios continúa siendo incierto. De cualquier manera, al tomar sangre dentro de un tubo que contiene heparina, la trombina es inhibida. La subsecuente adición del Activador F, genera una red de fibrina en la cual las plaquetas pueden interactuar independientemente de la trombina, Sin fuentes alternativas de activación plaquetaria hay una mínima activación plaquetaria y por lo tanto mínima respuesta en el trazo del TEG (MA disminuido). De cualquier manera, otros activadores plaquetarios (AA o ADP) pueden ser agregados (en ausencia de la inhibición de sus vías específicas de acción), esto incrementa el MA. La activación máxima plaquetaria genera una curva similar a un TEG no modificado en la presencia de trombina. El efecto de la medicación antiplaquetaria puede entonces ser establecida comparando el TEG no modificado (representando la

activación plaquetaria máxima) con el TEG modificado ya sea con estimulación con AA o ADP.<sup>22</sup>

## MONITOREO DE LA COAGULACION EN SEPSIS

Las mediciones de las alteraciones de la coagulación en la sepsis aguda es un esfuerzo complejo y dependiente del tiempo que es mejor interpretado a través de mediciones seriadas. Los test de coagulación clásicos (TCC) como el TP, TPT y fibrinógeno tienen muchas limitaciones. Primero, los test de coagulación que están basados en el plasma eliminan la contribución de las plaquetas a la trombosis. Las plaquetas contribuyen de manera activa a la trombosis proveyendo una superficie para la generación de trombina y reclutamiento de factores de la coagulación. Alternativas a los TCC como la medición de anticoagulantes naturales, marcadores de actividad fibrinolítica y marcadores moleculares de CID no están disponibles de manera rutinaria, no están validados para patrones específicos de enfermedad y pueden no ser prácticos en el ambiente clínico. Teóricamente, las mediciones viscoelásticas de la sangre entera deberían proveer al médico una vista en vivo de la coagulación.<sup>24</sup>

Los TCC generalmente sufren de la mismo: Alta sensibilidad con poca especificidad.<sup>24</sup>

Los pacientes que fueron clasificados como hipocoagulables (tiempo de reacción alargado, ángulo alfa disminuido, disminución de la máxima amplitud) tienen una mortalidad aumentada y fueron asociados con CID más seguido, por lo tanto, se ha encontrado que la hipocoagulabilidad temprana fue un factor independiente de mortalidad a los 28 días.<sup>24</sup>

Adamzik comparó el score SAPS II y SOFA a los valores del ROTEM, correlacionando con un 58.7% para supervivencia a 30 días vs 85.7% cuando todos los valores fueron normales. En este estudio el ROTEM predijo supervivencia mejor que el SAPS II y SOFA.

24

Ostrowski usó el TEG para monitorizar pacientes críticamente enfermos al ingreso a la UTI. Los pacientes se encontraron hipocoagulables en un 22%, normales en 48% e hipercoagulables en 30%. Los pacientes que fueron hipocoagulables progresaron con mayor frecuencia a FOM y muerte, Los pacientes que fueron normales a su ingreso y desarrollaron hipocoagulación tuvieron una mortalidad de 80%.<sup>24</sup>

Un hallazgo clave en la mayoría de estudios fue que los pacientes que fueron hipercoagulables o normales a la admisión progresaron a FOM y muerte en menor frecuencia. Este hallazgo puede permitir la estratificación de pacientes que están en alto riesgo de progresar a FOM.<sup>24</sup>

Usar puntos de datos combinados para predecir a los pacientes en riesgo para desarrollo de FOM desde la coagulopatía inducida por sepsis es un área de interés en investigación. Algoritmos diagnósticos como el ISTH DIC score, SAPS II, SOFA y APACHE II combinados con medidas viscoelásticas clásicas puede proveer los valores pronósticos más acertados. Un estudio del 2005 que utilizó un score compuesto para coagulopatía reveló una evolución de las alteraciones que ocurren en las primeras 24 horas de la sepsis severa. Una coagulopatía que empeora en el primer día fue asociada con una mayor mortalidad a los 28 días.<sup>24</sup>

## JUSTIFICACION

Las alteraciones en la coagulación están presentes en la mayoría de las enfermedades críticas, sin embargo, pocas veces son diagnosticadas antes de ser evidentes o presentarse como una complicación importante. Ciertas patologías merecerían una especial atención en este rubro, una de ellas es la sepsis la cual puede afectar todas las fases de la coagulación, lo cual es uno de los motivos por los cuáles las coagulopatías frecuentemente no son identificadas, ya que los estudios convencionales de la coagulación representan algunos fenómenos específicos de la coagulación y no muestran una imagen global de esta.

El uso de la tromboelastografía en las unidades de cuidados críticos se ha sustentado en la valoración rápida, dinámica e integral de la coagulación de los pacientes críticos, así como ha demostrado ser una muy buena herramienta para dictar una conducta más apropiada en el uso racional de transfusiones y hemoderivados, lo cual conlleva un impacto económico y en los recursos de salud hospitalarios. Cabe destacar el costo-beneficio comparado con el screening convencional de coagulación (TP, TPT, INR, Plaquetas, Fibrinógeno, tiempo de sangrado etc...) el costo disminuiría significativamente por mostrar en un solo estudio las propiedades viscoelásticas de la sangre y dar un panorama general de las fases de la coagulación, desde su activación hasta la fibrinolisis.

Los scores pronósticos y de mortalidad usados mundialmente en las unidades de terapia intensiva (SOFA, SAPS 3) valoran la coagulación únicamente con el recuento plaquetario e inclusive otros como el score de APACHE ni siquiera toma en cuenta al sistema de coagulación para el cálculo de mortalidad sabiendo el gran impacto que tiene este en el pronóstico y desenlace de los pacientes. Conociéndose que el sistema de coagulación depende de múltiples factores, reacciones, señalizaciones etc. (muchos de los cuales no influyen en el recuento plaquetario) para su buen funcionamiento se decidió abordar el diagnóstico de coagulopatía con un estudio que englobe todas las fases y por lo tanto todas las variables y elementos necesarios para mantener un sistema de coagulación con un funcionamiento óptimo.

Se pretende en este estudio hacer una comparación entre el tromboelastograma y el recuento plaquetario de los pacientes con sepsis y choque séptico admitidos a la UTI del hospital Ángeles Lomas para encontrar cuál de ellos es más efectivo para encontrar una coagulopatía en este tipo de pacientes y encontrar si el uso de la tromboelastografía tendría un impacto en los scores de gravedad y mortalidad, principalmente el SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) y por lo tanto un porcentaje de mortalidad más acertado.

Se espera que este estudio (en caso de encontrarse a la TEG como mejor herramienta para el diagnóstico de coagulopatía) ayude a implementar el uso de la tromboelastografía de manera rutinaria en el screening de los pacientes críticos en los cuales se conoce que los trastornos de la coagulación forman parte de la evolución y son muy comunes y ayude al manejo dinámico y uso racional de recursos, dejando en claro la importancia del tromboelastograma en la valoración diaria de los pacientes.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La sepsis conlleva altas tasas de mortalidad, morbilidad, altos costos etc, por lo que se hace necesaria la vigilancia y monitorización estrecha de los pacientes.

Consideramos que debido al número de pacientes con diagnóstico de sepsis y choque séptico que ingresan a las unidades de terapia intensiva y el impacto que puede llegar a tener la coagulopatía en la mortalidad, el sub-diagnosticar esta patología podría tener un impacto importante en la evolución y pronóstico de los pacientes, por lo cuál una mejor detección de ella es imperativo para mejorar la mortalidad, por lo tanto buscar mejores y mas completas herramientas para su pronto reconocimiento y estadificación se hace fundamental, por lo tanto decidimos comparar al recuento plaquetario (utilizado por los principales scores de gravedad y mortalidad) vs la tromboelastografía para el diagnóstico de coagulopatía y gracias a esto resolver la siguiente **pregunta de investigación:**

**¿Es el tromboelastograma o el recuento plaquetario una mejor herramienta para encontrar alteraciones en la coagulación de pacientes con sepsis?**

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño del estudio:

- Estudio, analítico, prospectivo, de cohorte, transversal, comparativo.

### Universo de estudio:

- Todos los pacientes de terapia intensiva en el periodo comprendido de enero a diciembre del 2017

### Población:

- Pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de sepsis de cualquier origen que hayan ingresado en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Angeles Lomas entre enero a diciembre del 2017 que cumplan con los criterios de inclusión.

### Muestra:

- No aplica el tamaño de la muestra gracias a que se analizarán a todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión en el periodo comprendido entre enero – diciembre del 2017.

### Toma de muestra

- Se identificará a todos los pacientes que ingresen a la Unidad de terapia intensiva con Diagnóstico principal de Sepsis, que cumplan con los criterios de inclusión. Se realizara toma de biometría hemática de manera convencional, para la toma de la tromboelastografía se notificará a banco de sangre y se obtendrá la muestra bajo punción de alguna de extremidades o por catéter venoso central (previo a extraer 5 ml de sangre, la cual se desechará y posteriormente se tomará la muestra), la cuál será de 3 ml (tomada en jeringa) y se transportara en tubo citratado (tubo azul) trasladándolo a la brevedad a banco de sangre, donde se procesará la muestra por el personal de banco de sangre en un tromboelastógrafo de la marca Haemonetics©, modelo TEG 5000, en donde se realiza la prueba colocando 0.36 ml de sangre total, mezclada en una cubeta propia del equipo, ajustándola a la temperatura del paciente,



dejándolo operar por un mínimo de 1 hora o hasta que el equipo finalice de manera automática la prueba (en caso de no encontrar defectos en la fibrinolisis) y posteriormente analizando el resultado impreso entregado por banco de sangre tanto graficado como en números absolutos para su posterior evaluación.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes ingresados a la UTI del Hospital Ángeles Lomas con diagnóstico principal de sepsis de cualquier origen.
- Pacientes adultos (mayores de 18 años)

Criterios de exclusión:

- Pacientes con alguna alteración primaria o patología de la coagulación conocida
- Sangrado o coagulopatía explicable por otra causa que no sea sepsis
- Pacientes a los cuáles se les haya administrado dosis de heparina de bajo peso molecular mayores a 0.5 mg/kg en 24 horas o 0.25 mg/kg para pacientes con IFG menor de 30 ml/min
- Pacientes embarazadas

## OBJETIVOS

### Objetivos Generales:

- Comparar el tromboelastograma con el recuento plaquetario como mejor herramienta para identificar alteraciones en la coagulación en pacientes con sepsis

### Objetivos Específicos:

- Describir cuáles son las principales alteraciones del tromboelastograma en los pacientes con sepsis
- Encontrar una asociación entre los resultados del tromboelastograma y el SOFA

## CONSIDERACIONES ÉTICAS:

Se consideró que los pacientes sometidos a este estudio no tendrían riesgo ya que no se realizarán intervenciones, será un estudio observacional. Los procedimientos propuestos estuvieron de acuerdo con las normas éticas, el reglamento de la Ley General de Salud TITULO QUINTO ART 96 PARRAFO I, II, en Materia de Investigación para la salud y acorde con la declaración de Helsinki y sus enmiendas, así como los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas clínicas en investigación clínica (Código de Nuremberg) y de acuerdo a los lineamientos establecidos por el código de ética del Hospital Ángeles Lomas.

## RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACILIDAD:

### Recursos Humanos:

- Investigador: Médico Residente de segundo año de la especialidad en medicina crítica
- Médicos Residentes de la especialidad en medicina crítica
- Personal de enfermería adscrito a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Ángeles Lomas
- Personal de Banco de sangre perteneciente al Hospital Ángeles Lomas

### Recursos Físicos:

### Materiales:

- Computadora, impresora, cartucho de tinta para impresora, hojas blancas tamaño carta, fotocopias, lápiz, plumas.
- Sistema analizador de hemostasia TEG 5000

Financiamiento:

- Se acuerda con el departamento de investigación así como la dirección médica del Hospital Ángeles Lomas que no se cobrara o realizaran cargos por los tromboelastogramas realizados a los pacientes del estudio.

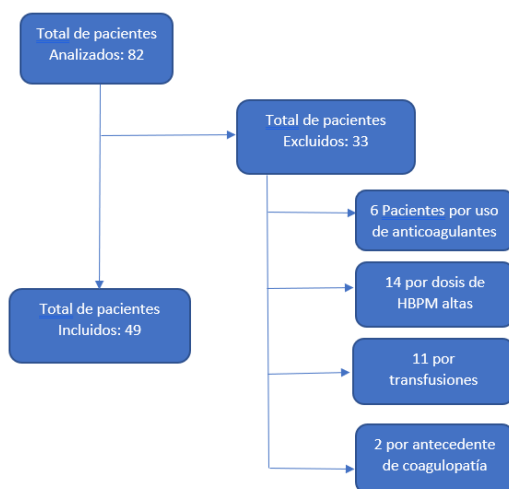
Factibilidad:

- Fue factible la realización de este proyecto debido a que este tipo de estudios se realizan de forma habitual en el abordaje del paciente crítico del Hospital Ángeles Lomas ya que se cuenta con el recurso humano, físico, infraestructura y experiencia.

## RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre enero y diciembre de 2017 ingresaron a la UTI del hospital Ángeles Lomas 82 pacientes con diagnóstico de sepsis, de los cuáles 49 cumplieron con los criterios de inclusión establecidos para participar en el estudio y 33 pacientes fueron excluidos, 6 se excluyeron por antecedente de uso de anticoagulantes, 14 por administración de HBPM a dosis más altas de lo establecido para tromboprofilaxis, 11 por antecedente de transfusión de plasma fresco congelado y 2 por antecedente de coagulopatía.

**Gráfica 1:** Selección de pacientes para la muestra del estudio.



## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

De los 49 pacientes que se incluyeron en el estudio, el 59.2% fueron mujeres (n=29). La edad promedio fue de  $65.5 \pm 16.5$  años, (rango de 33 a 93 años), la mortalidad fue del 22.4% (n=11) de los pacientes.

Se encontró que el 46.9% (n=23) tuvieron sepsis de origen abdominal, seguido por el origen pulmonar en un 24.5% (n=12), tejidos blandos en un 14.3% (n=7), urinario con un 12.2% (n=6) y finalmente neurológico con un 2% (n=1). Se calcularon scores de severidad

y mortalidad encontrándose un puntaje promedio de SOFA de  $9.3 \pm 4.3$ , APACHE  $21.5 \pm 8.6$ , SAPS III de  $53.3 \pm 7.3$ , los días de VMI fue en promedio de  $3.4 \pm 5.7$  días y los días de estancia en la UTI en promedio de  $8.8 \pm 9.9$ .

La tromboprofilaxis fue suministrada en el 22.4% de los pacientes (n=11)

**Tabla 1.** Características generales de los pacientes con sepsis

Variable	n=49 (%)
Edad	$65.5 \pm 16.5$
Género	
Femenino	29 (59.2)
Masculino	20 (40.8)
Origen de la Sepsis	
Abdominal	23 (46.9)
Urinario	6 (12.2)
Pulmonar	12 (24.5)
Tejidos B	7 (14.3)
Neurológico	1 (2)
Tromboprofilaxis	
No	38 (77.6)
Si	11 (22.4)
SOFA	$9.3 \pm 4.3$
APACHE II	$21.5 \pm 8.6$
SAPS III	$53.3 \pm 17.6$
Recuento Plaquetario	172,000 $\pm$ 133,000
Trombocitopenia	25 (51)
Mortalidad	11 (22.4)
Días VMI	$3.4 \pm 5.7$
Días UTI	$8.8 \pm 9.9$

El 79.6% (n=39) de los pacientes tuvieron una R normal y el otro 20.4% (n=10) tuvieron un estado hipocoagulable. El 67.3% (n=33) de los pacientes tuvieron una K normal y un 28.6% (n=14) fueron hipocoagulables, solo dos pacientes correspondientes al 4.1% tuvieron un estado hipercoagulable. El 71.4% (n=35) tuvieron un ángulo alfa normal, 26.5% (n=13) fueron hipocoagulables y solo 1 paciente (2%) fue hipercoagulable. El 53.1% (n=26) de la variable MA fueron normales, 24.5% (n=12) fueron hipercoagulables y 22.4% (n=11) hipocoagulables. El 59.2% (n=29) del valor de IC fueron normales, 24.5% (n=12) fueron hipercoagulables, 16.3% (n=8) fueron hipocoagulables, dentro de la LY30, el 100% de los pacientes tuvieron un resultado normal. Dentro del patrón global, el 67.3% (n=33) de los pacientes fue normal, el 28.6% (n=14) fueron hipocoagulables y el 4.1% (n=2) fue hipercoagulable. El 51% de los pacientes (n=25) presentaron trombocitopenia

**Tabla 2.** Variables tromboelastográficas de los pacientes con sepsis

Variable TEG	n=49 (%)
<b>R</b>	
Normal	39 (79.6)
Hipocoagulable	10 (20.4)
Hipercoagulable	0 (n=0)
<b>Angulo</b>	
Normal	35 (71.4)
Hipocoagulable	13 (26.5)
Hipercoagulable	1 (2.0)
<b>K</b>	
Normal	33 (67.3)
Hipocoagulable	14 (28.6)
Hipercoagulable	2 (4.1)
<b>MA</b>	
Normal	26 (53.1)
Hipocoagulable	11 (22.4)
Hipercoagulable	12 (24.5)
<b>LY30</b>	

Normal	49 (100%)
IC	
Normal	29 (59.2)
Hipocoagulable	8 (16.3)
Hipercoagulable	12 (24.5)
Patrón Global TEG	
Normal	33 (67.3)
Hipocoagulable	14 (28.6)
Hipercoagulable	2 (4.1)

Según nuestros resultados la variable MA fue la que más se alteró en los pacientes con sepsis, alterándose en 23 (46%) de los pacientes, siguiendo en orden decreciente por el IC en 20 (40%) de los pacientes, tiempo de K en 16 (32%) pacientes, Ángulo alfa en 14 (28%) pacientes, tiempo de R en 10 (20%) pacientes sin documentarse alteración en el LY30.

**Tabla 3.** Variables tromboelastográficas más afectadas en los pacientes con sepsis

Variable del TEG afectada	n (%)
MA	23 (46%)
IC	20 (40%)
K	16 (32%)
Ángulo alfa	14 (28%)
R	10 (20%)
LY30	0 (0%)

Al evaluar las características operativas del tromboelastograma con cada uno de sus componentes en una cohorte de pacientes con sepsis con y sin trombocitopenia se encontró que la sensibilidad de K fue del 48% con especificidad del 91% con un VPP del 85 %y VPN 62%. El Ángulo alfa obtuvo una sensibilidad del 40% con una especificidad del 87% con un VPP del 76 %y VPN 58%. La MA tuvo una sensibilidad de 36% con una especificidad del 91% con un VPP del 81% y VPN 57%. El IC tuvo una sensibilidad de



25%, especificidad 92% con VPP 75% y VPN 56% presentando una p no significativa estadísticamente.

**Tabla 4.** Sensibilidad, especificidad y valores predictivos para las variables del tromboelastograma en pacientes con y sin trombocitopenia

Variable	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	p
K	48	91	85	62	0.0023
Ángulo alfa	40	87	76	58	0.030
MA	36	91	81	57	0.022
IC	25	92	75	56	0.110

Cada una de las variables del tromboelastograma se categorizó como normal, hipocoagulable e hipercoagulable definido como un valor mayor o menor a los rangos establecidos para cada una de las variables y su traducción fisiopatológica.

Para fines de este estudio se definió hipocoagulabilidad a la alteración de cualquiera de las variables del tromboelastograma que estuvieran fuera de su rango de normalidad que se desviara hacia la hipocoagulabilidad (Tiempo de R alargado, Tiempo de K alargado, Ángulo alfa disminuido, MA disminuido, LY30 aumentado, IC menor al límite inferior).

En este estudio se definió como patrón hipocoagulable a la existencia de dos variables del TEG que estuvieran fuera del límite normal que apoyaran hipocoagulabilidad, siendo estas un valor de K alargado más otra variable afectada, ya sea un valor de ángulo menor al límite normal o un MA menor al límite normal.

Para dividir a los pacientes con una sepsis más grave se dividió el score de SOFA en el puntaje a partir del cual cualquier aumento en el puntaje del score aumenta la mortalidad de forma importante, al comentar esto nos referimos a un puntaje menor y mayor de 10, habiéndose correlacionado una mortalidad de hasta el 20% para puntajes de 9 o menores y

de más de 40% para puntajes de 10 o mayores y se calculó la sensibilidad, especificidad y valores predictivos con los tromboelastogramas definidos con patrón hipocoagulable.

**Tabla 5.** Sensibilidad, especificidad y valores predictivos del SOFA >10 y patrón hipocoagulable

Variable	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	p
SOFA > 10	85	75	70	88	0.000029

**Tabla 6.** Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de patrón hipocoagulable con trombocitopenia

Variable	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	p
Patrón Hipocoagulable	48	91	85	62	0.004

**Tabla 7.** Sensibilidad, especificidad y valores predictivos del SOFA >10 y Trombocitopenia

Variable	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	p
SOFA > 10	56	58	58	56	0.000029

## DISCUSIÓN

Al evaluar las características operativas del tromboelastograma con cada uno de sus componentes en una cohorte de pacientes con sepsis con y sin trombocitopenia se encontró que tanto K, como Angulo y MA se caracterizaron por tener una p estadísticamente significativa.

Los pacientes con una sepsis grave definida con SOFA mayor de 10 tuvieron una asociación estadísticamente significativa con patrón de hipocoagulabilidad.

Los pacientes con un patrón hipocoagulable tuvieron una asociación estadísticamente significativa con trombocitopenia

Los pacientes con un SOFA > 10 tuvieron una asociación estadísticamente significativa con trombocitopenia

En nuestro estudio se encontró que 34 (69.3%) pacientes presentaron alguna coagulopatía y 30 (61.2%) alguna alteración en el recuento plaquetario, esto puede ser debido a alguna alteración en los demás factores/estadios de la coagulación que no tienen que ver con las plaquetas.

Si se analizan únicamente las variables del TEG que reflejan alguna función plaquetaria se encuentra que 28 (57%) pacientes tuvieron una alteración en estas variables

Se encontró que el recuento plaquetario es más sensible para demostrar alteraciones en la coagulación, si los comparamos contra las variables que representan su función en el TEG (K, Ángulo alfa y MA), sin embargo, el TEG mostró más casos de coagulopatía cuando se incluían las variables que no representan la función plaquetaria.

Se encontró que ninguno de los pacientes en los que se administró dosis tromboprolifática de HBPM mostró una alteración en el parámetro de R.

De llamar la atención que si se toma en cuenta las alteraciones ya sea del recuento plaquetario o de alguna de las variables de TEG en nuestra población estudiada se encuentra que 45 (91%) de los pacientes cuentan con algún trastorno en la coagulación a su ingreso a la UTI.

## CONCLUSIONES

- La coagulación es un fenómeno complejo, dinámico, multifactorial que no puede ser evaluado en su totalidad por un solo parámetro o prueba.
- En este estudio solo se valoró la coagulación al ingreso del paciente a la UTI, lo cual podría afectar los resultados presentados tomando en cuenta lo dinámico del sistema de coagulación, los cambios en la severidad de la sepsis, la implicación que se ha encontrado en cuanto a la asociación del tiempo que se mantenga la hipocoagulabilidad con mayor mortalidad, así como la relación encontrada entre empeoramiento de la coagulopatía en las primeras 24 horas y el aumento en la mortalidad, por lo que se recomienda la toma seriada y evaluación rutinaria de la coagulación en los pacientes con sepsis.
- Se encontró en este estudio que la tromboelastografía no puede sustituir al recuento plaquetario como prueba para la identificación de coagulopatía de los pacientes con sepsis sin embargo, al documentarse que los estudios clásicos de la coagulación (incluidas las plaquetas) son definidos como específicos pero poco sensibles, se concluyó en este estudio que la tromboelastografía podría ser un buen complemento para la valoración de la coagulación en pacientes con sepsis, al catalogarse a la tromboelastografía, según nuestros resultados como una prueba con poca sensibilidad pero buena especificidad para diagnóstico de coagulopatía en pacientes con sepsis.
- Se corroboró que un patrón hipocoagulable se correlaciona con gravedad en estos pacientes.
- Al encontrarse que el parámetro MA es el más afectado en sepsis al ingreso de los pacientes a la UTI se podría concluir que la actividad plaquetaria y la fibrina son los

componentes de la coagulación más afectados en los pacientes con sepsis a su ingreso a la unidad de terapia intensiva.

- Se recomienda valorar más a fondo la utilidad del TEG para la valoración de la fibrinólisis.
- Gracias a los resultados encontrados en este estudio se propondría realizar un estudio conjunto con recuento plaquetario y TEG para el diagnóstico de coagulopatía en sepsis.

HOJA DE CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Ago 2016	Sept	Oct	Nov	Dic	Ene-Dic 2017	Ene 2018
Elección del tema							
Objetivo, diseño, material y métodos							
Justificación, hipótesis, criterios de inclusión, exclusión							
Variables, hoja de recolección de información							
Marco teórico							
Recolección de datos							
Análisis de datos							
Conclusiones y sugerencias							

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tomaz Crochemore, Flavia Nunes Dias Campos, Camila Menezes Souza Pessoa. (2017). Thromboelastometry-guided blood transfusion in septic shock complicated with disseminated intravascular coagulation: a case report. *Clinical Case Reports*, 5(5), 01–706
2. Marcella C Müller, Joost CM Meijers, Margreeth B Vroom. (2014). Utility of thromboelastography and/or thromboelastometry in adults with sepsis: a systematic review. *Critical Care*, 18, R:30
3. Nicolai Haase Sisse Rye Ostrowski Jørn Wetterslev. (2015). Thromboelastography in patients with severe sepsis: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*, 41, 77-85
4. Sisse R. Ostrowski MD, PhD, DMSc, Nis A. Windeløv MD, Michael Ibsen MD, PhD. (2013). Consecutive thrombelastography clot strength profiles in patients with severe sepsis and their association with 28-day mortality: A prospective study. *Journal of Critical Care*, 28, 317.e1–317.e11
5. Yeliz KILIÇ, İsmet TOPÇU\*, Hamza BAMBAL, Melek ÇİVİ. (2014). Thromboelastography in the evaluation of coagulation disorders in patients with sepsis. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 44, 267-272.
6. Karen Zmuda, MT(ASCP), Demetra Neofotistos, Chung-hsin Ts'ao, PhD. (2000). Effects of Unfractionated Heparin, Low-Molecular-Weight Heparin, and Heparinoid on Thromboelastographic Assay of Blood Coagulation. *Coagulation and Transfusion Medicine*, 113, 725-731.
7. Hayden White, Kellie Sosnowski, Robert Bird. (2012). The utility of thromboelastography in monitoring low molecular weight heparin therapy in the coronary care unit. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 23, 304-310.
8. Marcella C Müller, Joost CM Meijers, Margreeth B Vroom. (2014). Utility of thromboelastography and/or thromboelastometry in adults with sepsis: a systematic review. *Critical Care*, 18, R:30.



9. Hideo Wada, Takeshi Matsumoto and Yoshiki Yamashita. (2014). Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines. *Journal of Intensive Care*, 2, 15-23.
10. Fernando Raffán Sanabria MD, Francisco J. Ramírez P. MD, Juan Andrés Cuervo MD. (2005). Tromboelastografía. *Rev. Col. Anest.*, 33, 181.
11. Ivan E.B. Saraiva MD, MSc, Paula K. Miranda MD. (2016). Thromboelastometric evaluation of sepsis associated coagulopathy: A cohort study. *Thrombosis research*, 10, 003.
12. Kareem Abdelfattah, Michael W. Cripps. (2015). Thromboelastography and Rotational Thromboelastometry use in trauma. *International Journal of Surgery*, 9, 36.
13. Pär I. Johansson, Jakob Stensballe, Nis Vindeløv. (2010). Hypocoagulability, as evaluated by thrombelastography, at admission to the ICU is associated with increased 30-day mortality. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 21, 168-174.
14. Fritz E. Gempeler R, Ana Helena Perea B, Lorena Díaz B.. (2011). Thromboelastography: Overall Evaluation of Coagulation. *Perioperative Applications. Rev. Col. Anest.*, 39, 410-423.
15. Luis Teodoro Da Luz, Bartolomeu Nascimento, Ajith Kumar Shankarakutty.. (2014). Effect of thromboelastography (TEG®) and rotational thromboelastometry (ROTEM®) on diagnosis of coagulopathy, transfusion guidance and mortality in trauma: descriptive systematic review. *Critical Care*, 18, 518.
16. Nilgün Tekkesin, Mustafa Tekkesin, Güzin Kaso. (2014). Thromboelastography for the monitoring of the antithrombotic effect of low-molecular-weight heparin after major orthopedic surgery. *Turkish Society of Cardiology*, 15, 932-937.
17. Saina Attaran, Pavlo Somov, Wael I. Awad. (2010). Randomised high- and low-dose heparin prophylaxis in patients undergoing thoracotomy for benign and malignant disease: effect on thrombo-elastography. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*, 37, 1384-1390.
18. Stephen M. Klein, MD, Thomas F. Slaughter, MD, Parker T. Vail, MD. (2000). Thromboelastography as a Perioperative Measure of Anticoagulation Resulting

- from Low Molecular Weight Heparin: A Comparison with Anti-Xa Concentrations. *Anesth Analg*, 91, 1091-1095.
19. Afshari A, Wikkelsø A, Brok J, Møller AM, Wetterslev J. (2011). Thrombelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, -, -. 2011, De The Cochrane Collaboration Base de datos.
  20. Wikkelsø A, Wetterslev J, Møller AM, Afshari A. (2016). Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, -, -.
  21. Othman M. Sulaiman, Germán A. Pabón, Cristian C. Cortés. (2014). Un resumen de la investigación en tromboelastografía. *Revista Colombiana de Anestesiología*, 4, 302-308.
  22. A.R. Hobson, R. A. Agarwala, R.A. Swallow. (2006). Thrombelastography: Current clinical applications and its potential role in interventional cardiology. *informa healthcare* , 17(8), 509-518.
  23. Philbert Y. Van, MD, S. David Cho, MD, Samantha J. Underwood, MS. (2009). Thrombelastography Versus AntiFactor Xa Levels in the Assessment of Prophylactic-Dose Enoxaparin in Critically Ill Patients. *The Journal of TRAUMA Injury, Infection, and Critical Care*, 66, 1509-1517.
  24. Jeff Simmons, Jean-Francois Pittet. (2015). The Coagulopathy of Acute Sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol*, 28(2), 227–236.
  25. Ecaterina Scarlatescu, Dana Tomescu. (2016). Sepsis-Associated Coagulopathy. *The Journal of Critical Care Medicine*, 2(2), 156-163.
  26. Kohji Okamoto, Toshihisa Tamura. (2016). Sepsis and disseminated intravascular coagulation. *Journal of Intensive Care*, 4:23, 1-8.
  27. Marcel Levi, MD Tom van der Poll, MD. (2015). Coagulation in Patients with Severe Sepsis. *Seminars in Thrombosis & Hemostasis*, 41, 9–15.

## ANEXOS

Número  
de TEG

## VALORES ESPECÍFICOS

	R (2-8 min)	K (1-3 min)	Ángulo (55- 78°)	MA (51-69 mm)	LY30 (0- 7.5%)	IC (3 a -3)	Plaquetas (150-400 mil)	Sitio	SOFA	-/T %
1	8.5	1.5	69.8	75.1	0	0.6	201	Abd	16	-
2	8.4	2.5	55.9	57.2	0	-3.0	80	Uri	9	-
3	3.7	4.0	56.1	40.6	0	-2.5	44	Pul	15	-
4	16.8	4.8	36.3	47.7	0	-12	70	Abd	16	-
5	3.7	4.0	56.1	40.6	0	-2.5	44	Pul	17	T
6	8.4	2.5	55.9	57.2	0	-3.0	80	Uri	9	-
7	6.2	2.1	63.0	62.5	0	-0.2	56	Pul	13	-
8	6.0	1.7	67.1	66.6	0	0.9	109	TB	14	-
9	3.3	3.2	50.1	52.3	0	-1.0	22	TB	15	-
10	3.8	2.2	62.9	58.2	0	0.8	86	Uri	9	T
11	2.5	1.0	75.0	74.4	0.1	5.0	200	Pul	13	-
12	3.5	1.3	72.0	64.0	0.2	2.7	143	Abd	5	T
13	3.4	1.2	72.6	68.3	0.8	3.4	236	Neu	1	-
14	3.7	1.1	74.8	72.5	0	4.0	432	Abd	10	-
15	3.0	1.2	73.1	75.9	0	4.7	481	Abd	9	-
16	2.1	0.8	80.9	78.7	0	6.3	515	Abd	2	T
17	4.1	0.9	76.7	74.4	0	4.1	207	Uri	3	T
18	5.5	1.3	73.5	46.9	0	-0.6	167	Uri	17	-
19	4.1	4.3	45.0	49.0	0	-2.7	194	Abd	10	-
20	3.6	1.4	70.1	65.7	0	2.7	129	Abd	3	T
21	4.6	1.2	71.8	71.7	0	3.0	175	TB	10	-
22	4.2	1.1	74.0	70.6	0	3.3	182	TB	15	T
23	6.8	1.6	66.4	66.3	0	0.3	104	TB	9	-
24	3.0	1.9	67.4	63.2	0.3	2.4	174	Pul	9	-
25	5.5	1.3	70.3	69.0	0.0	1.9	121	Pul	5	T
26	16.8	23.7	16.0	20.3	0	-24	57	Abd	8	-
27	5.7	3.7	49.8	45.6	0	-3.5	32	Abd	11	-
28	17.8	11.1	20.1	41.3	0	-17	23	Abd	12	-
29	4.2	3.8	54.1	45.4	0	-2.3	27	Abd	13	-
30	6.2	1.5	68.9	69.1	0	1.3	185	Abd	6	-
31	4.3	1.1	74.5	67.2	0	0.3	224	Abd	3	T
32	2.7	1.2	72.4	66.4	0.5	3.6	144	Pul	9	-
33	3.9	2.2	62.2	56.9	0	0.5	191	Abd	7	-
34	4.9	3.2	53.7	49.2	0	-2.1	71	Abd	10	-
35	11.1	3.6	24.2	50.7	0	-8.3	29	Abd	13	-
36	4.9	1.2	71.3	67.4	0.7	2.2	135	Abd	4	-
37	5.7	1.7	66.7	65.0	0.1	0.9	202	Pul	5	-
38	6.1	2.3	59.3	58.2	1.3	-1.0	89	Abd	8	T

39	2.2	1.0	76.8	64.0	4.0	4.0	339	Pul	6	-
40	3.5	1.1	74.4	71.8	0.1	4.0	176	Abd	4	-
41	3.8	1.2	73.7	67.9	2.7	3.2	246	Abd	4	-
42	16.8	3.8	48.2	68.7	0	-8.1	235	Pul	11	-
43	14.1	3.0	51.4	68.4	0	-5.8	184	Pul	12	-
44	9.1	2.2	59.2	57.9	0	-2.9	77	Pul	14	-
45	4.8	1.6	68.4	62.4	2.8	1.3	540	Abd	5	-
46	4.8	1.1	74.9	78.1	4.0	3.9	540	Abd	5	T
47	6.2	5.3	37.6	57.5	0	-4.0	97	TB	10	-
48	5.2	3.8	46.6	58.2	0	-2.0	135	TB	14	-
49	9.6	1.7	67.5	74.1	0	-0.5	218	Uri	10	-
Total de resultados anormales	10	16	14	23	0	20	30	N/A	N/A	23 %

\* Sitio: Abd: Abdominal, Pul: Pulmonar, Uri: Urinario, TB: Tejidos blandos, Neu: Neurológico.

\* -/T: sin o con tromboprofilaxis

**Anexo 1.** Tabla de valores de variables del TEG, plaquetas, sitio de infección, SOFA, tromboprofilaxis

PRINCIPALES CARACTERISTICAS

<b>Número de TEG</b>	<b>Sexo</b>	<b>Edad</b>	<b>Días VMI</b>	<b>Días UTI</b>	<b>APACHE II</b>	<b>SAPS III</b>	<b>Motivo de egreso</b>
1	F	73	1	1	49	91	D
2	F	65	0	4	13	30	M
3	M	47	3	7	35	75	M
4	M	65	3	3	31	96	D
5-	M	48	2	6	34	74	M
6	F	66	0	4	13	30	M
7	M	73	31	31	28	67	D
8	M	40	11	29	31	52	M
9	M	42	12	30	32	53	M
10	F	54	1	1	14	34	D
11	M	81	3	5	35	84	M
12	F	33	0	2	4	8	M
13	M	42	0	3	9	25	M
14	F	86	3	20	18	61	M
15	F	87	4	21	19	62	M
16	F	88	2	19	17	60	M
17	F	70	8	17	30	80	M
18	F	70	0	3	37	67	D
19	F	79	0	2	29	56	M
20	F	80	0	1	28	55	M
21	F	93	2	2	24	68	D
22	F	92	3	3	25	69	D
23	M	52	1	3	12	24	M
24	F	77	0	4	26	50	M
25	F	78	0	3	25	49	M
26	F	45	0	7	23	57	M
27	F	46	0	7	23	57	M
28	F	46	0	8	24	58	M
29	F	44	0	6	22	56	M
30	F	83	0	4	15	44	M
31	F	82	1	5	16	45	M
32	M	60	1	5	13	48	M
33	M	58	14	34	16	62	M
34	M	59	15	35	17	63	M
35	M	57	13	33	15	61	M
36	F	85	0	2	26	59	M
37	M	88	0	2	10	37	M
38	F	84	0	7	15	55	D
39	F	77	9	9	28	61	M
40	M	85	0	3	18	36	M
41	F	40	1	1	18	45	M
42	M	61	7	7	19	55	D

43	M	60	6	6	18	54	D
44	M	62	8	8	20	56	D
45	F	74	1	3	16	49	M
46	F	73	0	2	15	48	M
47	M	53	1	7	14	28	M
48	M	52	2	8	15	29	M
49	F	56	2	3	23	33	M

*Número de TEG: Número de tromboelastograma, Días en VMI: Días en ventilación mecánica invasiva, Días UTI: Días de estancia en terapia intensiva, Motivo de egreso: D/Defunción, M/Mejoría*

**Anexo 2:** Variables sociodemográficas de la muestra, días de VMI, días de estancia en UTI, motivo de egreso.

## Tablas 2x2

### Estadísticas de la tabla 2 x 2

**Análisis de tabla simple**

	Trombocitopenia	No trombocitopenia	
MA Disminuido	9	2	11
MA no disminuido	16	22	38
	25	24	49

**Medidas de Asociación exactas y chi cuadrado**

Prueba	Valor	Valor-p (1-cola)	Valor-p (2-cola)
Chi cuadrado sin corrección	5.384	0.01016	0.02033
Chi cuadrado corregida de Yates	3.912	0.02397	0.04795
Chi cuadrado de Mantel-Haenszel	5.274	0.01082	0.02165
Exacto de Fisher		0.02220	0.04440
Mid-p exacto		0.01252	0.02504

Todos los valores esperados (total de la filas \* total de columnas/total) son  $\geq 5$   
 Aceptar para chi cuadrado

**Estimador basado en el riesgo\* e Intervalos de confianza al 95%**  
 No válido para estudios de casos-control

Cálculos de puntos	Límites de confianza			
	Tipo	Valor	Inferior, Superior	Tipo
Riesgo en Expuestos		81.82%	51.15, 96.01	Series de Taylor
Riesgo en NoExpuestos		42.11%	27.84, 57.82	Series de Taylor
Riesgo Total		51.02%	37.47, 64.42	Series de Taylor
Razón de Riesgo		1.943	1.22, 3.095 <sup>a</sup>	Series de Taylor
Diferencia de Riesgo		39.71%	12.04, 67.39 <sup>a</sup>	Series de Taylor
Fracción etiológica en pob (FEP)		17.47%	1.742, 33.21	
Fracción etiológica en expuestos (FEE)		48.54%	18.04, 67.69	

**Cálculos basados en Odds y Límites de Confianza**

Cálculos de puntos	Límites de confianza			
	Tipo	Valor	Inferior, Superior	Tipo
Odds Ratio CMLE*		5.968	1.223, 45.3 <sup>a</sup>	Mid-P exacto
			1.035, 64.14 <sup>a</sup>	Exacto de Fisher
Odds Ratio		6.188	1.174, 32.6 <sup>a</sup>	Series de Taylor
Fracción etiológica en pob (FEP)OR		30.18%	7.996, 52.37	
Fracción etiológica en expuestos (FEE)OR		83.84%	14.84, 96.93	

\*Estimador de máxima verosimilitud de Odds Ratio

(P) indica un valor P de una-cola para la asociación positiva o negativa. De otra forma, los valores P exactos de una cola son para una asociación positiva.

Martin D, Austin H (1991) Un programa eficaz para calcular el estimador de máxima verosimilitud y los límites de confianza exactos para una odds ratio común. Epidemiología 2, 359-362.

<sup>a</sup> &supl; Test de exclusión por límites de confianza al 95% de 0 a 1, como se indica

P-values < 0.05 and confidence limits excluding null values (0,1, or [n]) are highlighted.

Ver los primeros ítems: examinar primero la opción de los autores.

## Estadísticas de la tabla 2 x 2

**Análisis de tabla simple**

	trombocitopenia		No trombocitopenia	
IC Bajo	6	2	8	
IC no bajo	18	23	41	
	24	25	49	

**Medidas de Asociación exactas y chi cuadrado**

Prueba	Valor	Valor-p (1-cola)	Valor-p (2-cola)
Chi cuadrado sin corrección	2.59	0.05377	0.1075
Chi cuadrado corregida de Yates	1.495	0.1109	0.2218
Chi cuadrado de Mantel-Haenszel	2.538	0.05560	0.1112
Exacto de Fisher		0.1104	0.2207
Mid-p exacto		0.06559	0.1312

Al menos un valor esperado (fila total\*columna total/gran total) es <5  
Se recomiendan tests exactos de Fisher o Mid-p en vez de chi cuadrado

**Medidas de Asociación exactas y chi cuadrado**

Prueba	Valor	Valor-p (1-cola)	Valor-p (2-cola)
Chi cuadrado sin corrección	2.59	0.05377	0.1075
Chi cuadrado corregida de Yates	1.495	0.1109	0.2218
Chi cuadrado de Mantel-Haenszel	2.538	0.05560	0.1112
Exacto de Fisher		0.1104	0.2207
Mid-p exacto		0.06559	0.1312

Al menos un valor esperado (fila total\*columna total/gran total) es <5  
Se recomiendan tests exactos de Fisher o Mid-p en vez de chi cuadrado

**Cálculos basados en Odds y Límites de Confianza**

Cálculos de puntos		Límites de confianza	
Tipo	Valor	Inferior, Superior	Tipo
Odds Ratio CMLE*	3.732	0.6981, 29.63 <sup>1</sup>	Mid-P exacto
		0.5775, 42.11 <sup>1</sup>	Exacto de Fisher
Odds Ratio	3.833	0.6899, 21.3 <sup>1</sup>	Series de Taylor
Fracción etiológica en pob (FEp)OR)	18.48%	-2.577, 39.53	
Fracción etiológica en expuestos (FEe)OR)	73.91%	-44.95, 95.31	

\*Estimador de máxima verosimilitud de Odds Ratio

(P) indica un valor P de una-cola para la asociación positiva o negativa. De otra forma, los valores P exactos de una cola son para una asociación positiva.

Martin D, Austin H (1991) Un programa eficaz para calcular el estimador de máxima verosimilitud y los límites de confianza exactos para una odds ratio común. Epidemiología 2, 359-362.

<sup>1</sup> &supl; Test de exclusión por límites de confianza al 95% de 0 a 1, como se indica

P-values < 0.05 and confidence limits excluding null values (0,1, or [n]) are highlighted.

Ver los primeros ítems: examinar primero la opción de los autores.



## Estadísticas de la tabla 2 x 2

### Análisis de tabla simple

	Trombocitopenia	No trombocitopenia	
Tiempo de K prolongado	12	2	14
Tiempo de K no prolongado	13	22	35
	25	24	49

### Medidas de Asociación exactas y chi cuadrado

Prueba	Valor	Valor-p (1-cola)	Valor-p (2-cola)
Chi cuadrado sin corrección	9.441	0.001061	0.002122
Chi cuadrado corregida de Yates	7.597	0.002923	0.005846
Chi cuadrado de Mantel-Haenszel	9.248	0.001179	0.002358
Exacto de Fisher		0.002317	0.004634
Mid-p exacto		0.001254	0.002508

Todos los valores esperados (total de la filas \* total de columnas/total) son >=5  
Acepta para chi cuadrado

### Estimador basado en el riesgo\* e Intervalos de confianza al 95% No válido para estudios de casos-control

Cálculos de puntos	Límites de confianza			
	Tipo	Valor	Inferior, Superior	Tipo
Riesgo en Expuestos		85.71%	58.81, 97.24	Series de Taylor
Riesgo en NoExpuestos		37.14%	23.12, 53.71	Series de Taylor
Riesgo Total		51.02%	37.47, 64.42	Series de Taylor
Razón de Riesgo		2.308	1.426, 3.733 <sup>a</sup>	Series de Taylor
Diferencia de Riesgo		48.57%	24.24, 72.91 <sup>a</sup>	Series de Taylor
Fracción etiológica en pob (FEP)		27.2%	8.241, 46.16	
Fracción etiológica en expuestos (FEE)		56.67%	29.89, 73.22	

### Cálculos basados en Odds y Límites de Confianza

Cálculos de puntos	Límites de confianza			
	Tipo	Valor	Inferior, Superior	Tipo
Odds Ratio CMLE*		9.671	2.049, 72.4 <sup>a</sup> 1.747, 102.4 <sup>a</sup>	Mid-P exacto Exacto de Fisher Series de Taylor
Odds Ratio		10.15	1.957, 52.68 <sup>a</sup>	
Fracción etiológica en pob (FEP OR)		43.27%	20.84, 65.7	
Fracción etiológica en expuestos (FEE OR)		90.15%	48.9, 98.1	

\*Estimador de máxima verosimilitud de Odds Ratio

(P) indica un valor P de una-cola para la asociación positiva o negativa. De otra forma, los valores P exactos de una cola son para una asociación positiva.

Martin D, Austin H (1991) Un programa eficaz para calcular el estimador de máxima verosimilitud y los límites de confianza exactos para una odds ratio común. Epidemiología 2, 359-362.

<sup>a</sup> &supl; Test de exclusión por límites de confianza al 95% de 0 a 1, como se indica

P-values < 0.05 and confidence limits excluding null values (0,1, or [n]) are highlighted.

Ver los primeros ítems: examinar primero la opción de los autores.

## Estadísticas de la tabla 2 x 2

### Análisis de tabla simple

	Trombocitopenia	No trombocitopenia	
Angulo Disminuido	10	3	13
Angulo no Disminuido	15	21	36
	25	24	49

### Medidas de Asociación exactas y chi cuadrado

Prueba	Valor	Valor-p (1-cola)	Valor-p (2-cola)
Chi cuadrado sin corrección	4.751	0.01464	0.02929
Chi cuadrado corregida de Yates	3.445	0.03173	0.06346
Chi cuadrado de Mantel-Haenszel	4.654	0.01549	0.03098
Exacto de Fisher		0.03037	0.06075
Mid-p exacto		0.01778	0.03555

Todos los valores esperados (total de la filas \* total de columnas/total) son >=5  
Acepta para chi cuadrado

### Estimador basado en el riesgo\* e Intervalos de confianza al 95%

No válido para estudios de casos-control

Cálculos de puntos	Límites de confianza			
	Tipo	Valor	Inferior, Superior	Tipo
Riesgo en Expuestos		76.92%	49.06, 92.5	Series de Taylor
Riesgo en NoExpuestos		41.67%	27.12, 57.82	Series de Taylor
Riesgo Total		51.02%	37.47, 64.42	Series de Taylor
Razón de Riesgo		1.846	1.133, 3.007 <sup>†</sup>	Series de Taylor
Diferencia de Riesgo		35.26%	7.26, 63.25 <sup>‡</sup>	Series de Taylor
Fracción etiológica en pob (FEP)		18.33%	0.9366, 35.73	
Fracción etiológica en expuestos (FEE)		45.83%	11.77, 66.75	

### Cálculos basados en Odds y Límites de Confianza

Cálculos de puntos	Límites de confianza			
	Tipo	Valor	Inferior, Superior	Tipo
Odds Ratio CMLE*		4.521	1.1, 23.49 <sup>‡</sup>	Mid-P exacto
			0.9476, 29.95 <sup>‡</sup>	Exacto de Fisher
Odds Ratio		4.667	1.094, 19.9 <sup>‡</sup>	Series de Taylor
Fracción etiológica en pob (FEP)OR		31.43%	7.157, 55.7	
Fracción etiológica en expuestos (FEE)OR		78.57%	8.619, 94.98	

\*Estimador de máxima verosimilitud de Odds Ratio

(P) indica un valor P de una-cola para la asociación positiva o negativa. De otra forma, los valores P exactos de una cola son para una asociación positiva.

Martin D, Austin H (1991) Un programa eficaz para calcular el estimador de máxima verosimilitud y los límites de confianza exactos para una odds ratio común. Epidemiologia 2, 359-362.

<sup>‡</sup> &supl; Test de exclusión por límites de confianza al 95% de 0 a 1, como se indica

P-values < 0.05 and confidence limits excluding null values (0.1, or [n]) are highlighted.

Ver los primeros ítems: examinar primero la opción de los autores.

Resultados de OpenEpi, versión 3, la calculadora de código abierto TwobyTwo

Imprimir desde el navegador con ctrl-P

o seleccione el texto a copiar y pegar en otro programa

## Estadísticas de la tabla 2 x 2

### Análisis de tabla simple

	Frombocitopenia	No trombocitopenia	
SOFA Alto (>10)	14	10	24
SOFA no Alto (<10)	11	14	25
	25	24	49

### Medidas de Asociación exactas y chi cuadrado

Prueba	Valor	Valor-p (1-cola)	Valor-p (2-cola)
Chi cuadrado sin corrección	1.007	0.1589	0.3179
Chi cuadrado corregida de Yates	0.5148	0.2365	0.4731
Chi cuadrado de Mantel-Haenszel	0.9861	0.1603	0.3207
Exacto de Fisher		0.2368	0.4736
Mid-p exacto		0.1676	0.3352

Todos los valores esperados (total de la filas \* total de columnas/total) son >=5  
 Aceptar para chi cuadrado

### Estimador basado en el riesgo\* e Intervalos de confianza al 95%

No válido para estudios de casos-control

Cálculos de puntos	Límites de confianza			
	Tipo	Valor	Inferior, Superior	Tipo
Riesgo en Expuestos		58.33%	38.8, 75.56	Series de Taylor
Riesgo en NoExpuestos		44%	26.65, 62.95	Series de Taylor
Riesgo Total		51.02%	37.47, 64.42	Series de Taylor
Razón de Riesgo		1.326	0.7598, 2.313 <sup>‡</sup>	Series de Taylor
Diferencia de Riesgo		14.33%	-13.37, 42.04 <sup>‡</sup>	Series de Taylor
Fracción etiológica en pob (FEP)		13.76%	-13.34, 40.86	
Fracción etiológica en expuestos (FEE)24.57%			-31.61, 56.77	

### Cálculos basados en Odds y Límites de Confianza

Cálculos de puntos	Límites de confianza			
	Tipo	Valor	Inferior, Superior	Tipo
Odds Ratio CMLE*		1.761	0.5613, 5.665 <sup>‡</sup>	Mid-P exacto
			0.4995, 6.425 <sup>‡</sup>	Exacto de Fisher
Odds Ratio		1.782	0.5743, 5.528 <sup>‡</sup>	Series de Taylor
Fracción etiológica en pob (FEp)OR)		24.57%	-17.42, 66.56	
Fracción etiológica en expuestos (FEE)OR)		43.88%	-74.13, 81.91	

\*Estimador de máxima verosimilitud de Odds Ratio

(P) indica un valor P de una-cola para la asociación positiva o negativa. De otra forma, los valores P exactos de una cola son para una asociación positiva.

Martin D, Austin H (1991) Un programa eficaz para calcular el estimador de máxima verosimilitud y los límites de confianza exactos para una odds ratio común. Epidemiología 2, 359-362.

<sup>‡</sup> &supl; Test de exclusión por límites de confianza al 95% de 0 a 1, como se indica

P-values < 0.05 and confidence limits excluding null values (0,1, or [n]) are highlighted.

Ver los primeros ítems: examinar primero la opción de los autores.

## Estadísticas de la tabla 2 x 2

### Análisis de tabla simple

	Trombocitopenia	No trombocitopenia	
Patrón Hipocoagulable	7	1	8
Patrón no Hipocoagulable	18	23	41
	25	24	49

### Medidas de Asociación exactas y chi cuadrado

Prueba	Valor	Valor-p (1-cola)	Valor-p (2-cola)
Chi cuadrado sin corrección	5.091	0.01202	0.02404
Chi cuadrado corregida de Yates	3.496	0.03076	0.06151
Chi cuadrado de Mantel-Haenszel	4.988	0.01277	0.02553
Exacto de Fisher		0.02798	0.05596
Mid-p exacto		0.01519	0.03038

Al menos un valor esperado (fila total\*columna total/gran total) es <5  
Se recomiendan tests exactos de Fisher o Mid-p en vez de chi cuadrado

### Estimador basado en el riesgo\* e Intervalos de confianza al 95% No válido para estudios de casos-control

Cálculos de puntos	Límites de confianza			
	Tipo	Valor	Inferior, Superior	Tipo
Riesgo en Expuestos		87.5%	50.79, 99.89	Series de Taylor
Riesgo en NoExpuestos		43.9%	29.88, 58.97	Series de Taylor
Riesgo Total		51.02%	37.47, 64.42	Series de Taylor
Razón de Riesgo		1.993	1.291, 3.076 <sup>‡</sup>	Series de Taylor
Diferencia de Riesgo		43.6%	16.1, 71.09 <sup>‡</sup>	Series de Taylor
Fracción etiológica en pob (FEP)		13.95%	1.021, 26.88	
Fracción etiológica en expuestos (FEE)		49.83%	22.57, 67.49	

### Cálculos basados en Odds y Límites de Confianza

Cálculos de puntos	Límites de confianza			
	Tipo	Valor	Inferior, Superior	Tipo
Odds Ratio CMLE*		8.6	1.184, 211.1 <sup>‡</sup>	Mid-P exacto
			0.9636, 420.2 <sup>‡</sup>	Exacto de Fisher
Odds Ratio		8.944	1.007, 79.45 <sup>‡</sup>	Series de Taylor
Fracción etiológica en pob (FEp OR)		24.87%	5.465, 44.27	
Fracción etiológica en expuestos (FEE OR)		88.82%	0.6952, 98.74	

\*Estimador de máxima verosimilitud de Odds Ratio

(P) indica un valor P de una-cola para la asociación positiva o negativa. De otra forma, los valores P exactos de una cola son para una asociación positiva.

Martin D, Austin H (1991) Un programa eficaz para calcular el estimador de máxima verosimilitud y los límites de confianza exactos para una odds ratio común. Epidemiologia 2, 359-362.

<sup>‡</sup> &supl; Test de exclusión por límites de confianza al 95% de 0 a 1, como se indica

P-values < 0.05 and confidence limits excluding null values (0,1, or [n]) are highlighted.

Ver los primeros ítems: examinar primero la opción de los autores.

## Estadísticas de la tabla 2 x 2

### Análisis de tabla simple

	No Trombocitopenia	Trombocitopenia	
Patrón Hipercoagulable	1	0	1
Patrón no Hipercoagulable	23	25	48
	24	25	49

### Medidas de Asociación exactas y chi cuadrado

Prueba	Valor	Valor-p (1-cola)	Valor-p (2-cola)
Chi cuadrado sin corrección	1.063	0.1521	0.3042
Chi cuadrado corregida de Yates	0.0004253	0.4918	0.9835
Chi cuadrado de Mantel-Haenszel	1.042	0.1547	0.3094
Exacto de Fisher		0.4898	0.9796
Mid-p exacto		0.2449	0.4898

Al menos un valor esperado (fila total\*columna total/gran total) es <5  
Se recomiendan tests exactos de Fisher o Mid-p en vez de chi cuadrado

### Estimador basado en el riesgo\* e Intervalos de confianza al 95%

No válido para estudios de casos-control

Cálculos de puntos	Límites de confianza		
	Tipo	Valor	Inferior, Superior
Riesgo en Expuestos	100%	16.75, 100	Series de Taylor
Riesgo en NoExpuestos	47.92%	34.47, 61.67	Series de Taylor
Riesgo Total	48.98%	35.58, 62.53	Series de Taylor
Razón de Riesgo	2.087	1.554, 2.803 <sup>1</sup>	Series de Taylor
Diferencia de Riesgo	52.08%	37.95, 66.22 <sup>2</sup>	Series de Taylor
Fracción etiológica en pob (FEP)	2.17%	-2.12, 6.46	
Fracción etiológica en expuestos (FEE)	52.08%	35.65, 64.32	

### Cálculos basados en Odds y Límites de Confianza

Cálculos de puntos	Límites de confianza		
	Tipo	Valor	Inferior, Superior
Odds Ratio CMLE*		undefined	0.05482, 'undefined' <sup>1</sup> 0.02671, 'undefined' <sup>1</sup>
Odds Ratio		No definido	'?' 'undefined' <sup>1</sup>
Fración prevenible en expuestos (ORFPe)		No definido	'undefined', '?'

\*Estimador de máxima verosimilitud de Odds Ratio

(P) indica un valor P de una-cola para la asociación positiva o negativa. De otra forma, los valores P exactos de una cola son para una asociación positiva.

Martin D, Austin H (1991) Un programa eficaz para calcular el estimador de máxima verosimilitud y los límites de confianza exactos para una odds ratio común. Epidemiología 2, 359-362.

<sup>1</sup> &supl; Test de exclusión por límites de confianza al 95% de 0 a 1, como se indica

P-values < 0.05 and confidence limits excluding null values (0,1, or [n]) are highlighted.

Ver los primeros ítems: examinar primero la opción de los autores.

Resultados de OpenEpi, versión 3, la calculadora de código abierto TwoByTwo

Imprimir desde el navegador con ctrl-P

o seleccione el texto a copiar y pegar en otro programa