

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR EDUARDO LICEAGA”

TÍTULO

**“FIBRINÓGENO COMO INDICADOR DE SEVERIDAD EN SEPSIS
ABDOMINAL”**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN CIRUGIA GENERAL**

PRESENTA:

DRA. VIOLETA GONZÁLEZ DE LA CRUZ

**PRESIDENTE DE TESIS EN CIRUGIA GENERAL:
DR. CÉSAR ATHIÉ GUTIÉRREZ**

**ASESOR DE TESIS:
DR. NOÉ ISAÍAS GRACIDA MANCILLA**

CIUDAD DE MÉXICO, A 31 DE JULIO DE 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.

Carta de Esculapio a su Hijo

“¿Quieres ser médico hijo mío?

Aspiración es ésta de un alma generosa, de un espíritu ávido de ciencia. ¿Deseas que los hombres de tengan por un Dios que alivia sus males y ahuyenta de ellos el espanto?

¿Has pensado bien en lo que ha de ser tu vida? Tendrás que renunciar a tu vida privada; mientras la mayoría de los ciudadanos puede, terminada su tarea, aislarse lejos de los infortunios, tu puerta quedará siempre abierta a todos, a toda hora del día o de la noche vendrán a turbar tu descanso, tus placeres, tu meditación; ya no tendrás horas que dedicar a tu familia, a la amistad o al estudio, ya no te pertenecerás.

Los pobres acostumbrados a padecer, no te llamarán sino en caso de urgencia; pero los ricos te tratarán como a un esclavo encargado de remediar sus excesos, sea porque tienen una indigestión, sea porque están acatarrados; harán que te despierten a toda prisa tan pronto como sientan la menor inquietud, pues estiman muchísimo su persona. Habrás de mostrar interés en todos los detalles más vulgares de su existencia, has de decidir si han de comer ternera o cordero, sin han de andar de tal o cual modo cuando se pasean. No podrás ir al teatro ni estar enfermo, tendrás que estar siempre listo tan pronto como te llame tu amo.

Eras severo en la elección de tus amigos; buscabas la sociedad de los hombres de talento, de artistas, de almas delicadas; en adelante no podrás desechar a los fastidiosos, a los escasos de inteligencia, a los despreciables. El

malhechor tendrá tanto derecho a tu asistencia como el hombre honrado; prolongarás vidas nefastas, y el secreto de tu profesión te prohibirá impedir crímenes de los que seas testigo.

Tienes fe en tu trabajo para conquistarte una reputación; ten presente que te juzgarán, no por tu ciencia, sino por las casualidades del destino, por el corte de tu capa, por la apariencia de tu casa, por el número de criados, por la atención que dediques a las charlas y a los gustos de tu clientela. Los habrá que desconfiarán de ti si no gastas barba, otros, si no vienes de Asia, otros, si crees en los dioses, otros si no crees en ellos.

Te gusta la sencillez; habrás de adoptar la actitud de un augur. Eres activo, sabes lo que vale el tiempo; no habrás de manifestar fastidio ni impaciencia; tendrás que soportar relatos que arranquen del principio de los tiempos para explicar un cólico; ociosos te consultarán por el solo placer de charlar. Serás el vertedero de sus nimias vanidades.

Sientes placer por la verdad, ya no podrás decirla. Tendrás que ocultar a algunos la gravedad de su mal; a otros su insignificancia pues les molestaría. Habrás de ocultar secretos que posees, consentir en parecer burlado, ignorante, cómplice.

Aunque la medicina es una ciencia oscura, a la cual los esfuerzos de sus fieles va iluminando de siglo en siglo, no te será permitido dudar nunca, so pena de perder todo crédito. Si no afirmas que conoces la naturaleza de la enfermedad, que posees un remedio infalible para curarla, el vulgo irá a charlatanes que venden la mentira que necesitan.

No cuentes con agradecimiento; cuando el enfermo sana, la curación es debida a su robustez; si muere tú eres el que lo ha matado.

Mientras está en peligro, te tratan como a un dios, te suplica, te promete, te colma de halagos, no bien está en convalecencia, ya le estorbas, cuando se trata de pagar los cuidados que le has prodigado se enfada y te denigra. Cuánto más egoístas son los hombres más solicitud exigen.

No cuentes con que este oficio penoso te haga rico. Te lo he dicho: Es un sacerdocio y no sería decente que produjera ganancias como las que saca un aceitero o el que vende lana. Te compadezco si sientes afán por la belleza; verás lo más feo y repugnante que hay en la especie humana; todos tus sentidos serán maltratados. Habrás de pegar tu oído contra el sudor de pechos sucios, respirar el olor de nauseabundas viviendas, los perfumes harto subidos de las cortesanas, palpar tumores, curar llagas verdes de pus, contemplar los orines, escudriñar los esputos, fijar tu mirada y tu olfato en inmundicias, meter el dedo en muchos sitios.

Cuantas veces, un día hermoso, soleado y perfumado al salir de un banquete o de una pieza de Sófocles, te llamarán por un hombre que molesto por dolores de vientre, te presentará un bacín nauseabundo, diciéndote, satisfecho: Gracias a que he tenido la precaución de no tirarlo. Recuerda, entonces, que habrá de parecerte interesante aquella deyección.

Hasta la belleza misma de las mujeres, consuelo del hombre, se desvanecerá para ti. Las verás por la mañana desgredadas, desencajadas, desprovistas de bellos colores, y olvidando sobre los muebles parte de sus atractivos. Cesarán

de ser diosas para convertirse en pobres seres afligidos por la miseria, sin gracia. Sentirás por ellas menos deseos que compasión.

¡Cuántas veces te asustarás al ver a un cocodrilo adormecido en el fondo de la fuente de los placeres!

Tu oficio será para ti una túnica de Neso. En la calle, en los banquetes, en el teatro, en tu casa misma, los desconocidos, tus amigos, tus allegados, te hablarán de sus males para pedirte un remedio. El mundo te parecerá un vasto hospital, una asamblea de individuos que se quejan. Tu vida transcurrirá en la zozobra de la muerte, entre el dolor de los cuerpos y de las almas, de los duelos, y de la hipocresía, que calcula a la cabecera de los agonizantes.

Te será difícil conservar una visión consoladora del mundo. Descubrirás tanta falsedad bajo las más bellas apariencias, que toda confianza en la vida se derrumbará y todo goce será emponzoñado. La raza humana es un Prometeo desgarrado por buitres.

Te verás sólo en tus tristezas, sólo en tus estudios, sólo en medio del egoísmo humano. Ni siquiera encontrarás apoyo entre los médicos que se hacen sorda guerra por interés o por orgullo. La conciencia de aliviar males te sostendrá en tus fatigas; pero dudarás si es acertado hacer que sigan viviendo hombres atacados de un mal incurable, niños enfermizos que ninguna probabilidad tienen de ser felices y que transmitirán su triste vida a seres que serán más miserables aún. Cuando a costa de muchos esfuerzos hayas prolongado la existencia de algunos ancianos o de niños deformes, vendrá una guerra que destruirá lo más sano y robusto que hay en la ciudad. Entonces te encargarán

que separes los débiles de los fuertes, para salvar a débiles y enviar a los fuertes a la muerte.

Piénsalo bien mientras estás a tiempo. Pero si, indiferente a la ingratitud, si sabiendo que te verás solo entre las fieras humanas, tienes un alma lo bastante estoica para satisfacerse con el deber cumplido sin ilusiones, si te juzgas pagado lo bastante con la dicha de una madre, con una cara que sonrío porque ya no padece, con la paz de un moribundo a quien ocultas la llegada de muerte; si ansías conocer al hombre, penetrar todo lo trágico de su destino, hazte médico, hijo mío.”

AGRADECIMIENTOS

A los cirujanos que estuvieron en el camino de mi formación estos 4 años, les agradezco infinitamente por sus enseñanzas, regaños y su tiempo.

A mi asesor de tesis, que tuvo la paciencia para orientarme, y por su tiempo por sus enseñanzas, y enseñarnos que no debemos sobrevalorar a la sepsis.

A mi compañero de vida que ha estado en este camino, que me ha tenido paciencia, y siempre ha estado ahí para escucharme, por darme ánimos cuando más lo he necesitado, que me ha impulsado para seguir brillando, y gracias por creer en mí.

A mi padre que siempre ha estado para apoyarme desde que decidí estudiar medicina, gracias por su confianza.

A las personitas que están cuidándome desde el cielo, y que, sé, siempre están presentes en lo que hago y nunca me abandonaran, y aunque en ocasiones duele no poder vencer a la muerte, ello he aprendido a valorar el dolor ajeno.

A los pacientes que han confiado en mí, que han puesto su vida en mis manos, y que son un libro porque de ustedes aprendemos día a día.

A mis hermanos de especialidad que nos hemos apoyado día a día, desde el primer día que emprendimos este bonito camino de la cirugía, nos vimos obligados a confiar y ahora hemos cultivado una bonita amistad.

INDICE

Introducción	1
Planteamiento del problema	2
Justificación	3
Objetivo general	4
Marco teórico	5
Metodología	15
Resultados	18
Discusión	27
Conclusiones	29
Bibliografía	30

INTRODUCCION

La sepsis es un síndrome clínico caracterizado por una respuesta inflamatoria sistémica a una severa infección. La sepsis es responsable de más de 750 000 hospitalizaciones y 200 000 muertes anuales en los Estados Unidos. Las iniciativas clínicas y científicas se han centrado en el curso clínico de la sepsis aguda, pero hay poca información sobre los factores de referencia que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos de sepsis. (1)

La sepsis es una enfermedad multifactorial y una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. La activación excesiva de la inflamación, complemento y los sistemas de coagulación dañan los tejidos y órganos propios del huésped y conducen a disfunción orgánica múltiple y muerte. (2)

El tratamiento temprano aumenta la supervivencia de manera significativa. El tratamiento óptimo debe ser dinámico. Las intervenciones potenciales que dependen del tiempo de intervención han sido bien estudiadas: tratamiento antimicrobiano, resucitación dirigida a metas, ventilación mecánica invasiva y control de la glucemia. El tratamiento de soporte debe incluir siempre que se requiera: apoyo ventilatorio, profilaxis antitrombótica, profilaxis para evitar úlceras gástricas por estrés, nutrición, control glucémico y sedación. Es bien conocido que el daño primario es una infección y una de las piedras angulares del tratamiento es el control de la fuente y la administración de terapia empírica dirigida, y la recomendación es que se realice en la primera hora de establecer el diagnóstico. (3)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las alteraciones de la coagulación son una consecuencia importante de los procesos inflamatorios severos. La respuesta inflamatoria persistente, asociada a estas alteraciones de la coagulación ocasiona daños de diferentes órganos. La severidad de la respuesta inflamatoria puede evaluarse mediante diferentes biomarcadores o escalas fisiológicas. Determinar la severidad en sepsis es indispensable porque permite predecir el comportamiento clínico y la mortalidad del enfermo. Aunque el fibrinógeno sufre variaciones importantes durante la respuesta inflamatoria, no se ha establecido claramente su papel como predictor de severidad y de mortalidad.

JUSTIFICACIÓN

Los biomarcadores empleados para determinar la severidad en sepsis son frecuentemente pruebas costosas y poco accesibles a la mayor parte de los centros de atención. Las escalas de severidad representan opciones diagnósticas muy útiles, sin embargo tienen el inconveniente de que requieren muchas pruebas de laboratorio, y frecuentemente requieren contar con un software para la interpretación de los resultados, lo que las hace costosas y poco accesibles en algunos centros.

El nivel de fibrinógeno es una prueba de laboratorio sencilla, económica y accesible, a cualquier laboratorio de primero, segundo o tercer nivel de atención, por lo que su papel potencial como predictor de severidad y de mortalidad debe ser estudiado y precisado.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar si el nivel de fibrinógeno se asocia a la severidad y la mortalidad en pacientes con sepsis abdominal.

MARCO TEÓRICO

La sepsis es un síndrome clínico caracterizado por una respuesta inflamatoria sistémica severa. La sepsis es responsable de más de 750 000 hospitalizaciones y 200 000 muertes anuales en los Estados Unidos. (1) La sepsis es una enfermedad multifactorial y una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. La progresión de la sepsis da como resultado la descomposición aberrante de la sangre / tejido barrera debido a una respuesta exagerada y sistémica del huésped. (2) La sepsis grave y el choque séptico constituyen un importante problema de salud que resulta del daño inducido por la respuesta inmunológica del huésped a una infección grave. Una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes con sepsis son las alteraciones de la coagulación que ésta induce. (3) Las alteraciones en la coagulación es de aproximadamente el 35% de los casos graves. (4) La sepsis y el choque séptico son formas de inflamación sistémica, que pueden provocar una disfunción orgánica que pone en peligro la vida y se complican frecuentemente por coagulación intravascular diseminada. (5) El choque séptico y la coagulación intravascular diseminada (CID) son las dos causas principales de disfunción orgánica en la sepsis (6)

Existen una variedad de trastornos adquiridos tales como procesos infecciosos preoperatorios, condiciones inflamatorias sistémicas durante el estrés quirúrgico, sangrado importante, enfermedades malignas, transfusiones masivas, trombocitopenias; que darán lugar a la activación de la coagulación en muchos casos. Estos desórdenes adquiridos son englobados como «coagulopatías adquiridas por consumo» o coagulación intravascular diseminada (CID) que se caracteriza por la activación y utilización

incrementada de factores de coagulación, plaquetas y eritrocitos (7). Las coagulopatías se producen cuando la tasa de formación de coágulos o la disolución es inusualmente rápida o lenta, y en el caso de enfermedades inflamatorias, estas parecen coexistir en gran medida como hipercoagulación e hipofibrinólisis, lo que podría implicar una causa común (8). La activación de la cascada de coagulación de la sangre durante la sepsis es un mecanismo de defensa del huésped que facilita la contención y destrucción de patógenos para proteger contra propagación bacteriana dentro del cuerpo. (2)

La coagulopatía es altamente prevalente en pacientes sépticos y puede variar desde trombocitopenia moderada hasta coagulación intravascular diseminada (CID). La trombosis juega un papel importante en la respuesta inmune temprana en sepsis. Esta función defensiva de la trombosis es ahora conocida como inmunotrombosis. El microorganismo y sus derivados impulsan los siguientes cambios:

- a. expresión aberrante de tejido de monocitos-macrófagos.
- b. el deterioro de las vías anticoagulantes (antitrombina, ruta de la proteína C, TFPI), causada por disfuncional células endoteliales.
- c. la sobreproducción de PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno-1) por las células endoteliales y la activación de la trombina mediada por inhibidor de la fibrinólisis activable por la trombina (TAFI) resultante en la supresión de la fibrinólisis (9)

La coagulopatía por sepsis evoluciona a partir de la activación inicial de la coagulación y fibrinólisis seguida de un cierre fibrinolítico tardío y el agotamiento de los sistemas anticoagulantes naturales, esto último debido principalmente a la disrupción endotelial progresiva y daño aunque los

pacientes con sepsis severa muestran evidencia de diversos grados de coagulopatía y disminución del recuento de plaquetas, bajo factor de coagulación y niveles de fibrinógeno y el nivel de D-dímero alto o creciente (10).

En un estado normal y saludable, las células endoteliales tienen propiedades anticoagulantes. Sin embargo, la exposición a estímulos inflamatorios o sépticos, como las bacterias presentes durante la sepsis puede conducir rápidamente a la función procoagulante de las células endoteliales. El daño fisiopatológico a las células endoteliales puede causar disfunción orgánica y predisponer a la sepsis. (1)

Existe una amplia evidencia que soporta una relación existente entre inflamación y hemostasis, la cual está probablemente implicada en la patogénesis de la disfunción orgánica múltiple en los pacientes con sepsis. Células proinflamatorias, citocinas y quimiocinas pueden activar el sistema de la coagulación y contrarregular mecanismos fisiológicos anticoagulantes. La iniciación en la actividad de la coagulación seguida de la producción de trombina es causada por la expresión del factor tisular en la activación de los monocitos y de las células endoteliales. Al mismo tiempo, las vías anticoagulantes asociadas al endotelio, principalmente el sistema de la proteína C, son alteradas por citocinas proinflamatorias; adicionalmente, la remoción de la fibrina está severamente alterada por la inactivación de sistemas endógenos fibrinolíticos, principalmente como resultado de una regulación en ascenso de su principal inhibidor, el IAP1. El incremento en la generación de fibrina y el depósito de coágulos en los capilares contribuyen a la hipoperfusión y la

isquemia tisular, con la posterior aparición de la disfunción orgánica múltiple.

(11)

Durante la sepsis, la cascada de coagulación es activada por la liberación de citocinas y factor tisular, aunque la fuente primaria del factor tisular permanece poco clara, juega un papel clave en la activación de la cascada de coagulación a través de la unión del factor VII y la producción del factor Xa para la generación de trombina. (12) El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica causada por la infección, estimulan las células endoteliales y las células mononucleares produciendo citocinas pro inflamatorias que promueven la coagulación. La trombina provoca la producción de monocitos, proteína quimiotáctica 1 e interleucina (IL) -6, fibroblastos y células mesoteliales, y la producción de IL-6 e IL-8 en el endotelio vascular, las células al interactuar con receptores activados por proteasa (PARs) 1, 3 y 4. (4)

La inflamación también libera factor de activación plaquetaria para activar las plaquetas proporcionando una superficie para la generación de trombina. Además las citocinas proinflamatorias juegan un papel importante en la supresión de anticoagulación. Para mejorar el estado protrombotico e inhibir la anticoagulación que contribuye la hipercoagulopatía y al desarrollo de coagulación intravascular diseminada (CID) en sepsis. A medida que la severidad de la sepsis progresa, la disfunción en la coagulación conduce a la trombosis microvascular y síndrome de disfunción orgánica múltiple. Hay algunas similitudes entre coagulación intravascular diseminada (CID) y la coagulopatía traumática temprana, que incluye factores de coagulación agotados y aumento de la fibrinólisis. (12)

Se conoce que los receptores de proteasa activada (RPA) constituyen el lazo entre la coagulación y la inflamación. Principalmente los RPA tipo 1 están implicados en la sepsis debido a que ejercen efecto citoprotector cuando son estimulados por la proteína C o bajas dosis de trombina; sin embargo, cuando son expuestos a altas dosis de trombina o disminuye la concentración sérica de proteína C, ejercen un efecto nocivo en las células endoteliales, con lo que se libera factor tisular y éste desencadena la cascada de la coagulación. Los patrones moleculares asociados con patógenos, sobre todo los lipopolisacáridos de las bacterias gram negativas, inducen la expresión de factor tisular en las células mononucleares y endoteliales, lo cual favorece la conversión de la protrombina en trombina, y esta última induce la producción de fibrina a partir de fibrinógeno. De forma simultánea, los mecanismos fibrinolíticos regulatorios se afectan cuando hay altas concentraciones de inhibidor del plasminógeno activado tipo 1, que evita la producción de plasmina a partir del plasminógeno. El resultado final es la generación y depósito de coágulos de fibrina en la microvasculatura que conducen a inadecuada perfusión tisular y finalmente a insuficiencia orgánica múltiple. (3)

El endotelio vascular influye en la hemostasia localmente o sistémicamente, a través de la liberación controlada, expresión y / o soporte de sistemas y / o elementos que promueve o inhibe la coagulación. Ahí está la evidencia emergente de que el endotelio, activamente o pasivamente, contribuye a la coagulopatía en la fase aguda crítica enfermedad, incluida la sepsis. El endotelio comprende una sola capa de células que recubre el interior de todos los vasos sanguíneos y atraviesa todos los órganos del cuerpo, estableciendo una interfaz única entre el subyacente tejido y sangre que fluye. La superficie

luminal de las células endoteliales están cubiertas por el glicocalix que se une e incorpora moléculas solubles derivadas del plasma y endotelio. Proporciona al endotelio una superficie antiadherente y anticoagulante que protege las células endoteliales y contribuye al control de la barrera. Clínicamente, el daño celular del glicocalix y endotelial se asocian con secuelas fisiopatológicas como la fuga capilar y el edema tisular, la inflamación acelerada y activación plaquetaria, trombo microvascular formación, pérdida de la respuesta vascular, hipotensión, colapso en la microcirculación y falla orgánica múltiple. (10)

El sistema del complemento es un componente principal del sistema inmune inespecífico, que también ha sido identificado como un activador importante de la cascada de coagulación en la sepsis. (13) La activación excesiva de la inflamación, complemento y los sistemas de coagulación dañan los tejidos y órganos propios del huésped y conducen a múltiples órganos fracaso y muerte. (2). El componente complementario C5a media la expresión del factor tisular y el inhibidor del activador del plasminógeno 1, lo que mejora significativamente actividad procoagulante e inhibición de la fibrinólisis. El desarrollo de coagulación intravascular diseminada se atribuye principalmente a la interacción disfuncional entre el complemento y los sistemas de coagulación en la sepsis. (13)

La desregulación del sistema de coagulación y el sistema de fibrinólisis con frecuencia conduce a la coagulación intravascular diseminada, además la coagulación intravascular diseminada a menudo causa falla orgánica múltiple que se asocia con una alta tasa de mortalidad, debido al desarrollo de microtrombos que causa hipo perfusión en los tejidos. (14). La coagulación

intravascular diseminada (CID) es una entidad caracterizada por la activación de la cascada de la coagulación (15) se define como una activación intravascular generalizada de la coagulación asociada a diversas causas como resultado de la formación de fibrina y oclusión trombótica de vasos de mediano y pequeño calibres (7), capaces de generar fracaso multiorgánico, y posterior riesgo de hemorragia difusa por consumo (15). Las principales consecuencias de la CID son el consumo o pérdida de las proteínas hemostáticas y de las plaquetas en el perioperatorio, lo cual origina fenómenos hemorrágicos y obstrucciones trombóticas en la microcirculación, que compromete la función de diversos órganos al verse reducido su aporte sanguíneo ocasionando isquemia tisular, activando un metabolismo anaerobio y finalmente daño orgánico. (7) Las causas más frecuentes incluyen entidades como las neoplasias metastásicas, sepsis y traumatismos severos, siendo un factor común a todos ellos la respuesta inflamatoria sistémica grave. (15)

El fibrinógeno un componente integral de la vía de coagulación común que produce coágulos de fibrina cuando se activa. (1) El fibrinógeno tiene un perfil de marcador doble. Interviene en la respuesta inflamatoria, con lo que constituye un biomarcador inflamatorio, y también en las vías de la coagulación dando lugar a disfunción endotelial y aterosclerosis. (16) El fibrinógeno sérico es un mediador de la inflamación aguda. El nivel de fibrinógeno en suero generalmente se eleva en cualquier condición inflamatoria aguda. Ya está probado y conocido que el nivel de fibrinógeno sérico se eleva en ciertas condiciones agudas como infarto agudo de miocardio e incidentes cerebrovasculares agudos. Además de su acción sobre la hemostasia, el fibrinopéptido puede operar como quimioatrayente y tiene la potente actividad

de reclutar a ambos polimorfonucleasas (PMN) y fibroblastos. (17) Los niveles de fibrinógeno aumentan en proporción a los tejidos lesionados secundarios al consumo de factor coagulante VII por activación de la ruta extrínseca expresado y presentado por monocitos y neutrófilos después de la estimulación por citocinas inflamatorias. (18)

El fibrinógeno es una glucoproteína soluble en plasma con un peso molecular de 340 kilo-daltons; la estructura de fibrinógeno consiste de dos subunidades idénticas compuestas de tres pares de cadenas de polipéptidos no idénticas (α_2 , β_2 , γ_2). El fibrinógeno (factor de la coagulación I) juega un papel central en la homeostasia normal por actuar como un substrato endógeno para la formación de fibrina y desempeña un papel fundamental en la inducción de la formación del coágulo, el fibrinógeno promueve la agregación plaquetaria por unión a los receptores glucoproteína IIb/IIIa. Las plaquetas se unen con las cadenas de fibrina dando soporte a esta cadena para la formación del coágulo. Esta contribución del fibrinógeno a la homeostasia primaria y secundaria lo ha llevado a considerarse como un agente homeostático universal. El fibrinógeno es producido por el hígado a un rango de 2 a 5 gramos por día, y el promedio de concentración plasmática es de 2.0 a 4.5 gramos/litro. La deficiencia de fibrinógeno secundaria se desarrolla en etapas tempranas del manejo del choque hemorrágico, por hemodilución y consumo ocasionados por el reemplazo con concentrados eritrocitarios (los cuales no aportan factores de coagulación) y por el manejo agresivo de fluidos intravenosos, la presencia de acidosis metabólica e hipotermia. La hemorragia y un bajo nivel de fibrinógeno están asociados con el incremento en la morbilidad y mortalidad en diferentes

escenarios clínicos. Actualmente existen tres opciones para suplir el fibrinógeno en hemorragia: crioprecipitados, plasma fresco congelado y concentrado de fibrinógeno. El plasma fresco congelado contiene 2.0 a 4.5 gramos/litro de fibrinógeno, y los crioprecipitados contienen de 15 a 17 gramos por litros. La sustitución de fibrinógeno es históricamente y ampliamente recomendado a niveles de 1 gramo/litro primariamente con base en estudios *in vitro*. El fibrinógeno participa en escenarios clínicos: Trauma: Los niveles de fibrinógeno se encuentran disminuidos en los pacientes con trauma al momento de la admisión y están asociados a un mal pronóstico. La repleción del fibrinógeno se usa como tratamiento hemostático de la coagulopatía inducida por trauma, en especial con el uso de concentrados. Las guías europeas para el manejo de la hemorragia en pacientes de trauma con niveles plasmáticos de fibrinógeno de 1.5 a 2.0 g/L recomiendan el uso de concentrado de fibrinógeno a una dosis de 3 a 4 gramos con dosis adicionales de acuerdo con resultados de pruebas de coagulación. Cirugía cardiovascular: Los pacientes con cirugía cardiovascular presentan hemorragia por diferentes defectos en la coagulación asociados al *bypass* cardiopulmonar, lesión endotelial y cambios dilucionales. Adicionalmente los pacientes con cirugía cardíaca presentan cambios de nivel hemostático consistentes con coagulación intravascular diseminada, que incluye el incremento del dímero D, hipofibrinogenemia, incremento del TP y TTPa, trombocitopenia y niveles bajos de antitrombina. Sin embargo, el nivel de fibrinógeno menor de 3 g/L preoperatorio es un predictor independiente de sangrado postoperatorio y de requerimiento transfusional posterior a la cirugía de revascularización coronaria. Hemorragia obstétrica: Durante el embarazo el nivel de fibrinógeno aumenta en promedio hasta 5 g/dL (3.7-6.1g/dL). Un nivel

bajo de fibrinógeno o una reducción de su función ocasiona una grave disfunción de la hemostasia, pero el nivel de fibrinógeno óptimo en este escenario continúa en debate. Durante la hemorragia activa los niveles de fibrinógeno pueden disminuir por consumo o dilución. El fibrinógeno puede ser sustituido con el uso de PFC, utilizando crioprecipitados, o con el concentrado de fibrinógeno. La concentración de fibrinógeno se encuentra estandarizada y la administración de volumen es relativamente baja. El tiempo de administración es corto, debido a que no requiere de descongelación. El concentrado de fibrinógeno ha demostrado ser efectivo y bien tolerado en diferentes escenarios clínico. (19)

Los recientes avances en estrategias terapéuticas han mejorado los resultados de pacientes con sepsis. La necesidad de terapia con anticoagulantes para la coagulación intravascular diseminada asociada a sepsis está en discusión. Numerosos estudios demostraron la eficacia de tratamientos con anticoagulantes como la antitrombina y la trombomodulina está limitada para pacientes con sepsis con coagulación intravascular diseminada especialmente en presencia de trastornos graves de la coagulación. Los niveles de antitrombina disminuyen en la sepsis debido a la excesiva generación de trombina, aumento de la fuga vascular, y alteración de la síntesis y degradación por proteasas. Se ha informado de una actividad antitrombina más baja en la sepsis grave con una asociación significativa con poca supervivencia. (20)

METODOLOGÍA

Se realizará un estudio, transversal, retrospectivo, relacional y analítico, considerando como población de estudio a los pacientes operados por la Clínica de Urgencias-Sepsis, con diagnóstico de sepsis abdominal, de los cuales se seleccionará una muestra por conveniencia de los casos atendidos de Marzo a Junio de 2018 en quienes se determinará el nivel de fibrinógeno sérico, la severidad y se registrará la mortalidad. La severidad se determinará con base en la escala SOFA y el índice de peritonitis de Mannheim (IPM).

Criterios de Inclusión: Se incluirán datos de pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, con diagnóstico de sepsis abdominal, confirmada por hallazgo quirúrgico de infección intraabdominal por peritonitis secundaria.

Criterios de exclusión: Pacientes con enfermedades hematológicas o alteraciones de la coagulación preexistentes. También se excluirán pacientes con hepatopatía o desnutrición severa preexistentes, así como pacientes con antecedentes de neoplasias malignas o que hubiesen recibido tratamientos que puedan comprometer su estado inmunológico, o que puedan alterar las pruebas de coagulación.

Criterios de eliminación: Pacientes de los cuales no se cuente con seguimiento hospitalario completo, o aquellos que hubiesen fallecido si determinarse la causa.

Técnica e instrumento de recolección de datos

Técnica

1. Identificar el registro de pacientes con diagnóstico de sepsis abdominal durante el periodo de 1 de marzo del 2018 al 30 junio del 2018 en la Clínica de Urgencias-Sepsis del Hospital General de México.
2. Elaborar una base de datos con los nombres, edad, número de expediente, diagnóstico y medición del fibrinógeno, determinación de puntajes SOFA y Mannheim a su ingreso y determinación del estado de egreso hospitalario.

Instrumento

Base de datos elaborada en Excel donde se registrarán: nombre, número de expediente clínico, edad, género, diagnóstico y determinación de puntajes SOFA y Mannheim, además del estado de egreso hospitalario.

Procedimiento

Se realizará la revisión de los expedientes de los pacientes que fueron ingresados al servicio de cirugía general, y que durante su estancia presentaron el diagnóstico de sepsis de foco infeccioso abdominal, posterior a lo cual se tomaran las mediciones a su ingreso, 12 horas previas al diagnóstico y en el momento del diagnóstico.

Posterior a esto se hará el análisis estadístico y se evaluará la relación existente entre el fibrinógeno y la gravedad del problema infeccioso.

Análisis de resultados

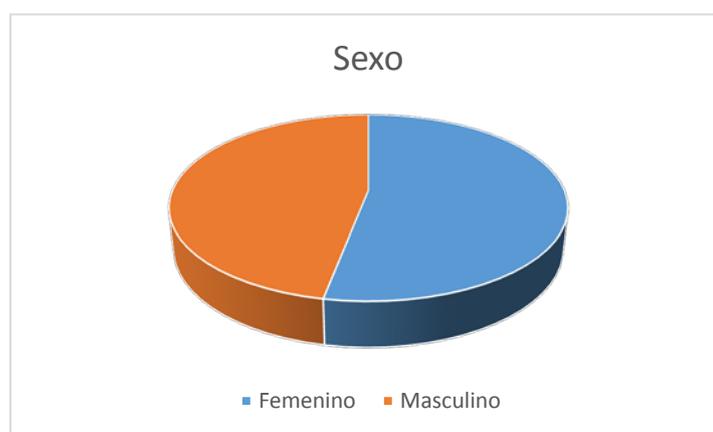
Se determinará la severidad mediante la escala SOFA y el índice de peritonitis de Mannheim, para dividir a la muestra en casos leves y severos y se compararán los niveles de fibrinógeno para cada grupo. Los datos obtenidos se someterán a validación mediante la prueba t de Student para muestras independientes, considerando un p valor menor a 0.05 como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Se recopilaron 166 expedientes con diagnóstico de sepsis abdominal de diferentes etiologías, atendidos en el Hospital General de México en la clínica de sepsis, 88 mujeres (53%) y 78 hombres (47%). Grafica (1)

De los 166 pacientes que se les diagnóstico sepsis abdominal 20 pacientes fallecieron (12%) por complicaciones secundarias a la sepsis abdominal y 146 pacientes fueron egresados a casa (88%) en diferentes periodos de tiempo.

Grafica (2)



Gráfica 1. Pacientes con diagnóstico de sepsis abdominal



Gráfica 2. Estado de egreso de los pacientes

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	< 19	4	2.4	2.4	2.4
	20 a 29	30	18.1	18.1	20.5
	30 a 39	30	18.1	18.1	38.6
	40 a 49	30	18.1	18.1	56.6
	50 a 59	34	20.5	20.5	77.1
	60 a 69	13	7.8	7.8	84.9
	> 70	25	15.1	15.1	100.0
	Total	166	100.0	100.0	

TABLA 1

Se aprecia en la tabla 1 que la distribución por grupos de edad es muy regular, encontrando que 2.4% de los casos (4 casos) pertenecen al grupo de menores de 20 años, 30 casos (18.1%) pertenecen al grupo de 30 a 39, 40 a 49 y 50 a 59 años, en cada grupo de edad; 13 casos en el grupo de 60 a 69 años (7.8% y 25 casos en el grupo de mayores de 70 años de edad (15.1%).

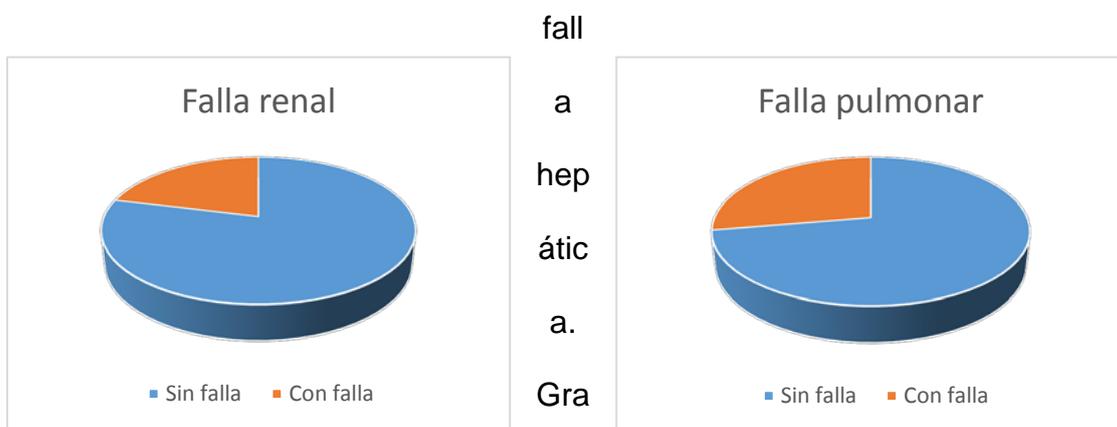
De los 166 pacientes con sepsis abdominal 60.8% pacientes (101) no presentaron falla orgánica y 39.2 % pacientes (65) presentaron falla orgánica.

Grafica (3)



Grafica 3. Pacientes que presentaron falla orgánica

Los pacientes presentaron alguna falla en algún órgano los cuales se dividieron en falla renal, falla pulmonar, hemodinámica y hepática, los cuales se diagnosticaron durante la evolución de la enfermedad. De los 166 pacientes incluidos en el protocolo de investigación 21.1% pacientes (35 pacientes) presentaron falla renal. Grafica (4). Falla pulmonar lo presentaron 27.7 % pacientes (46 pacientes), que fueron diagnosticados a través de radiografías de tórax y por el cuadro clínico que presentaron los pacientes. Grafica (5). De los pacientes que presentaron falla hemodinámica solo 7.2% pacientes lo presentaron (12 pacientes). Grafica (6). 6.6% casos (11 casos) presentaron



fica (7)

Grafica 4. Pacientes que presentaron falla renal

Grafica 5. Pacientes que presentaron falla pulmonar

Con las gráficas anteriores se puede observar que la falla pulmonar fue la que mayor se presentó con un 27.7 % (46 casos). La falla hepática fue la que menor se presentó entre los pacientes con un 6.6 % (11 casos) seguida de la falla hemodinámica con un 7.2%(12 casos).



Grafica 6. Pacientes que presentaron falla hemodinámica



Grafica 7. Pacientes que presentaron falla hepática

La sepsis abdominal es la respuesta sistémica a un proceso infeccioso inicialmente localizado en los órganos de la cavidad abdominal incluidos el epiplón y el peritoneo. Esto principalmente es ocasionado por la peritonitis secundaria que aparece por la pérdida de la integridad del tracto gastrointestinal. En nuestro estudio se observó que la principal etiología fue la apendicitis aguda con 34.9% (58 casos), seguido de patologías de la vía biliar con 27.1% (45 casos), perforaciones de intestino delgado con 17.5% (29 casos), patologías de colon en 7.8% (13 casos (13 casos), patologías de origen ginecológico 3% (5 casos). Entre las patologías que se observaron con menor

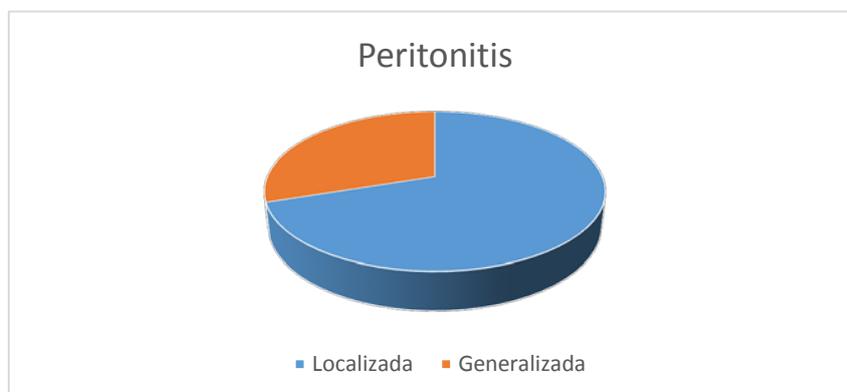
frecuencia fue patologías de estómago, hígado y páncreas con 1.8% respectivamente (3 casos). (Tabla 2)

Órgano lesionado

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Estómago	3	1.8	1.8	1.8
	Delgado	29	17.5	17.5	19.3
	Apéndice	58	34.9	34.9	54.2
	Colon	13	7.8	7.8	62.0
	Vía Biliar	45	27.1	27.1	89.2
	Hígado	3	1.8	1.8	91.0
	Páncreas	3	1.8	1.8	92.8
	Ginecológico	5	3.0	3.0	95.8
	Otros	7	4.2	4.2	100.0
	Total	166	100.0	100.0	

TABLA 2

De los 166 casos que se incluyeron en el estudio 69.9% casos (116 casos) presentaron peritonitis localizada y 30.1% de los casos (50 casos) presentaron peritonitis generalizada. Grafica (8)



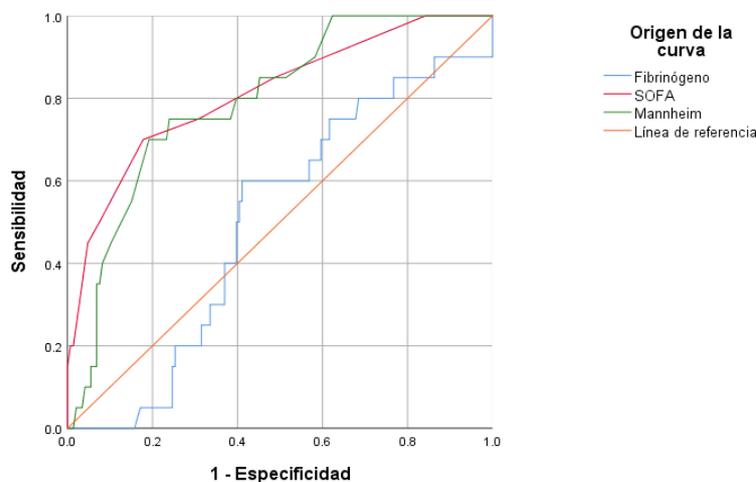
Grafica 8. Pacientes que presentaron peritonitis

Los pacientes que presentaron peritonitis 51.2% casos (85 casos) no se encontró líquido libre en la cavidad abdominal al momento de realizar la laparotomía exploradora, 26.5 % casos (44 casos) se encontró líquido purulento en la cavidad abdominal al momento de realizar la cirugía, 9.6% casos (16 casos) se encontró líquido de características serosas, 5.4% casos (9 casos) se encontró líquido de características intestinales al momento de la cirugía, 3.6% casos (6 casos) presentaron líquido de características hemáticas, 1.8% casos (3 casos) presentaron líquido de características biliares y 1.8% casos presentaron líquido de características necróticas. Grafica (9)



Grafica 9. Características del líquido peritoneal

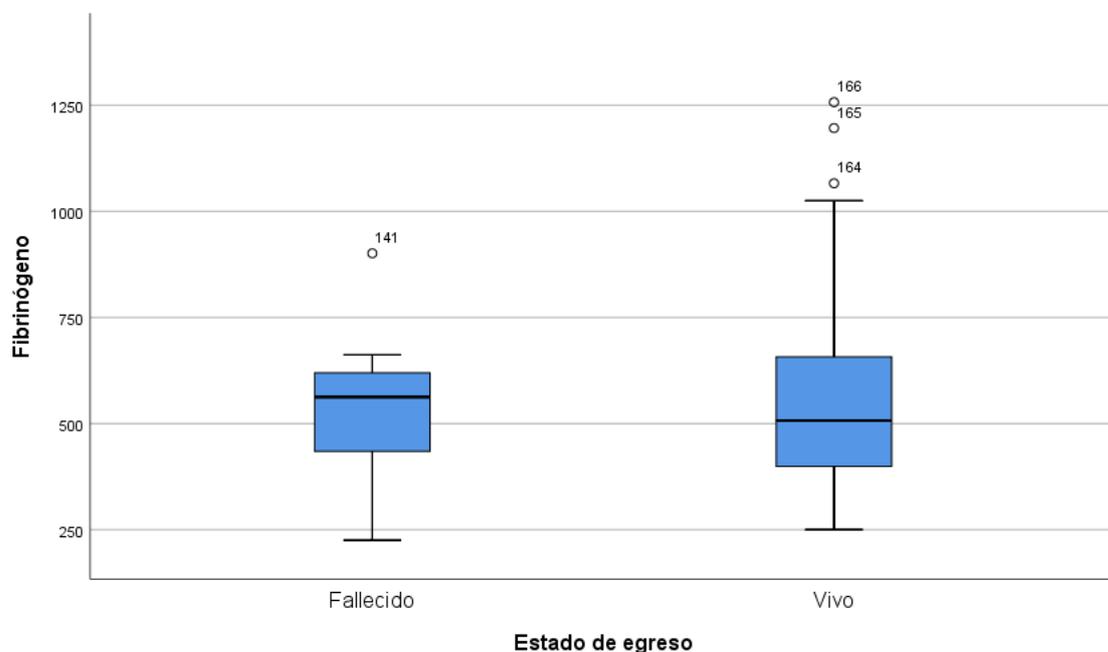
Curva COR



Grafica 10. Sensibilidad y especificidad

Se construyó una curva de sensibilidad-especificidad (Gráfica 10) para el fibrinógeno, puntaje SOFA e índice de peritonitis de Mannheim como predictores de mortalidad. Para el puntaje SOFA y para el IPM se obtuvieron curvas asintóticas ($p < 0.05$), con área bajo la curva (AUC) de 0.812 y 0.792 respectivamente. Para el fibrinógeno se obtuvo una curva sin significancia asintótica, con un p valor de 0.998 y un área bajo la curva de 0.5. Para el puntaje SOFA se determinó el mejor punto de corte en 3, para una sensibilidad de 80% y una especificidad de 60%. Para el IPM el mejor punto de corte se situó en 18, para una sensibilidad de 75% y especificidad de 75%.

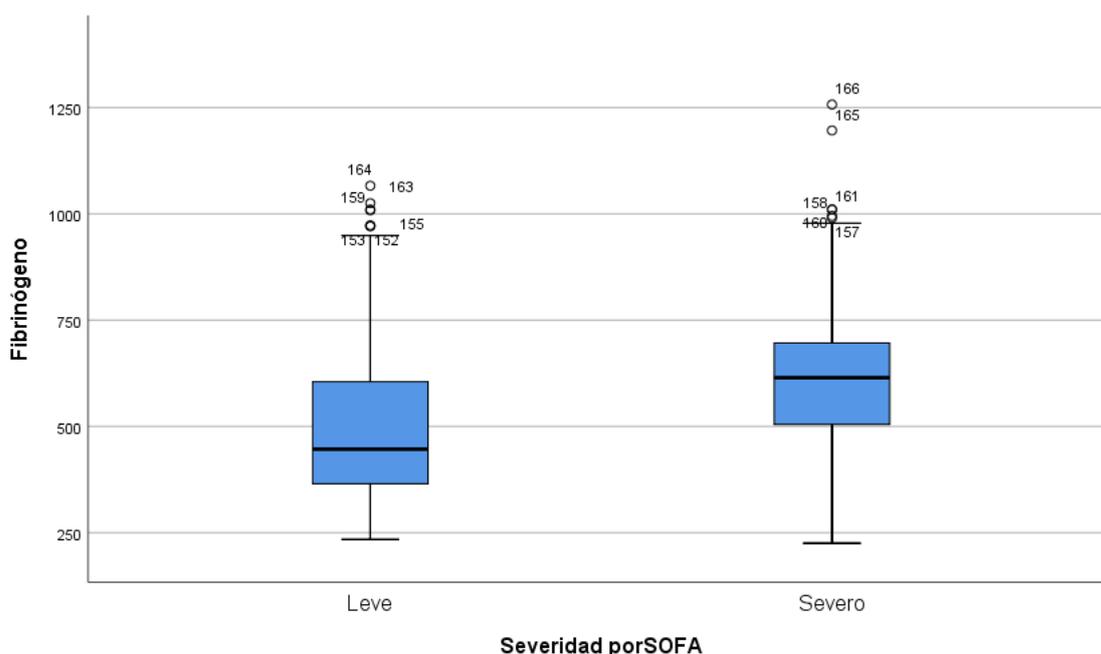
El nivel de fibrinógeno para la muestra se situó en 565 mg con una desviación estándar de 220. El nivel de fibrinógeno para los casos vivos se situó en 568 (DE 227) y para los casos fallecidos se situó con una media en 527 (DE 158). Al aplicar la prueba T de Student para muestras independientes se obtuvo un p valor de 0.431 asumiendo varianzas iguales entre ambos grupos. (Gráfica 11).



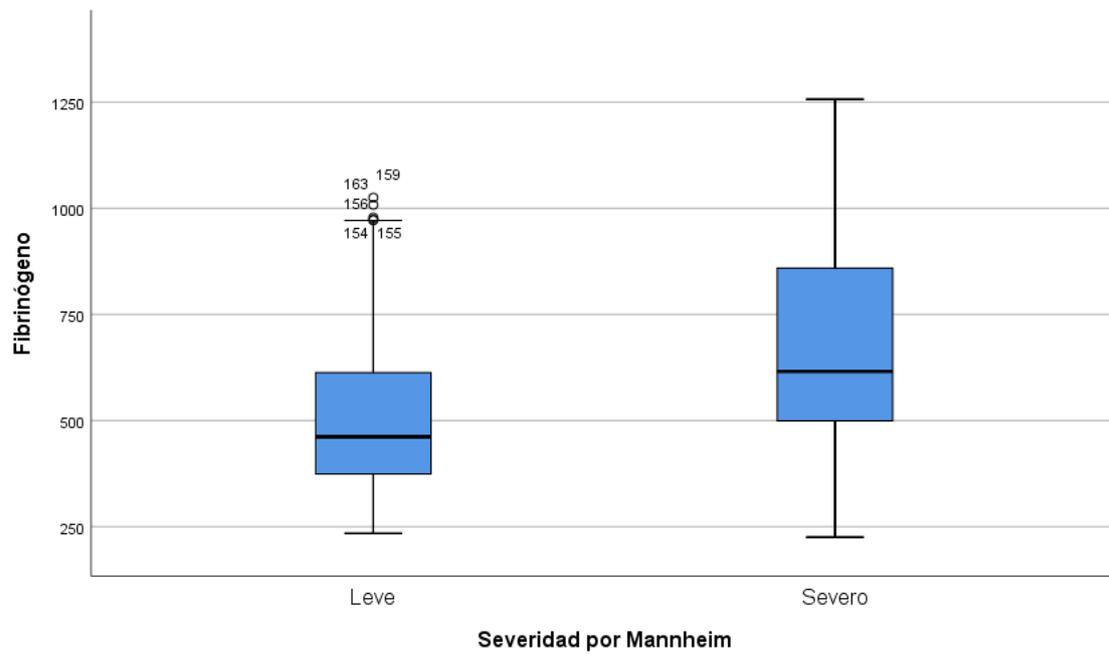
Gráfica 11. Fibrinógeno y estado de egreso

Con base en los puntos de corte para los puntajes SOFA (3) e IPM (18) se dividió la muestra en leves (aquellos con un SOFA menor a 3 o IPM menor a 18) y severos (aquellos con un SOFA mayor a 4 o IPM mayor a 19). Al aplicar la prueba de Student para muestras independientes como estadístico de prueba, se obtuvo un p valor de 0.001, estadísticamente significativo, que demuestra varianzas diferentes para ambos grupos.

Al comparar los niveles de fibrinógeno para cada grupo se obtuvo una media de 518 (DE 208) para los casos con SOFA menor de 3 (leves) y una media de 643 (DE 219) para los casos severos (SOFA mayor de 4). En cuanto a la severidad por IPM, para los casos leves (IPM menor de 18) se obtuvo una media de 520 (DE 200), mientras que para los casos severos (IPM mayor de 19) se obtuvo una media de 663 (DE 233). Aplicando la prueba t de Student se confirmó que en ambos grupos hay varianzas diferentes, con un valor estadísticamente significativo de $p=0.000$. Gráfico 12



Gráfica 12. Fibrinógeno y severidad de SOFA



Grafica 13. Fibrinógeno y severidad por Mannheim

DISCUSION

La sepsis es un síndrome de disfunción endotelial en respuesta a una infección intra o extravascular que provoca daño reversible o irreversible en la microcirculación, siendo esto la responsable de la falla orgánica múltiple por lo que era de vital importancia realizar un estudio en el que se valorara algún parámetro que nos sirviera como indicador de severidad y mortalidad, por lo que se hizo un análisis del fibrinógeno como indicador de esto.

De este estudio se obtuvo que el 12% de los pacientes que presentan sepsis fallecieron muy por debajo de lo encontrado por Batista Ojeda en donde reportaron una mortalidad del 38.03%, en el mismo estudio se reportó que la población estudiada fue principalmente en mujeres con un 52.13% y un 47.87% de hombres (21) similar a lo que encontramos donde el 53% fueron mujeres y 47% hombres, siendo la edad de predominio de los 20 a los 60 años similar a lo encontrado por Muralidhar y colaboradores donde el mayor número de pacientes tuvieron entre 28 a 59.6 años (22).

En nuestro estudio se encontró falla orgánica en solo 39.2% muy diferente a lo encontrado por Muralidhar (22) que encontró falla orgánica en un 78%. Además en nuestro estudio se encontró que los pacientes desarrollaron falla hemodinámica en 7.2%, hepática 6.6%, pulmonar 27.7% y renal en un 21.1%, mientras que en un estudio realizado por Iba T. y colaboradores en pacientes con sepsis, estos presentaron falla respiratoria en un 62.5%, hemodinámica en un 64%, hepática en un 27.4% y renal en un 32.8%, (6) muy diferente a lo que hallamos en este estudio.

Respecto a la causa de la sepsis abdominal nosotros encontramos que el origen más frecuente era por patología apendicular en un 34.9%, seguido de la

vía biliar en un 27.1% y de intestino delgado en un 17.5% por el contrario **Doklestić** y colaboradores encontraron que las causas principales de esta patología fueron a nivel gástrico en un 29.4%, apendicular 22.06% y de origen colónico en un 20.59%. (23)

Finalmente en relación con la mortalidad **Idaer M.** y colaboradores (21) encontraron que al tener una puntuación mayor a 29 puntos de la IPN la mayoría de los pacientes mueren, algo muy similar a lo que nosotros encontramos, ya que al tener una puntuación mayor de IPM la sensibilidad en relación a la mortalidad incrementa al igual que la especificidad. Por lo que entre mayor sea el puntaje de IPN mayor será la mortalidad, lo mismo que sucede con la escala de SOFA. En lo que se refiere al fibrinógeno **Kuotho** y colaboradores encontraron que el fibrinógeno se encontraba elevado en los pacientes con apendicitis complicada, por arriba de 436 mg/dl, mientras que los que presentaban una apendicitis no complicada se encontraba su valor por debajo de 391.91 mg/dl (17), algo similar a lo que encontramos nosotros en el caso de severidad, ya que los que presentaban un SOFA o IPM leve tenían un fibrinógeno menos a 520, mientras quienes tenían los valores para estas escalas como severos presentaban un fibrinógeno mayor a 640 mg. Cosa que no pasaba con la mortalidad ya que en los pacientes que fallecieron incluso el fibrinógeno era menor que en los que sobrevivieron. Por lo que este no es un buen indicador de mortalidad, sin embargo si es un buen indicador de severidad. Como lo avala el último estudio mencionado.

CONCLUSIONES

La sepsis abdominal es un padecimiento que tiene una alta frecuencia dentro del servicio de cirugía general por lo que se estudió el fibrinógeno, el cual no es un buen predictor de mortalidad pero si un predictor de severidad en los pacientes con sepsis abdominal. Además se observó que la elevación del fibrinógeno esta en relación directa a las disfunciones orgánicas, hemodinámica, renal, hepática y respiratoria. Siendo esta última la disfunción más frecuente.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Moore J. et al. Hemostasis biomarkers and risk of sepsis: the REGARDS cohort. J Thromb Haemost. 2016 Nov;14 (11):2169-2176
- (2) Florea L. et al. Crosstalk between the coagulation and complement systems in sepsis. Thromb Res. 2014 May ; 133(0 1): S28–S31.
- (3) Gómez B. Choque séptico. Lo que sabíamos y lo que debemos saber... Med Int Méx. 2017 mayo;33(3):381-391
- (4) Okamoto K. et al. Sepsis and disseminated intravascular Coagulation. Journal of Intensive Care (2016) 4:23
- (5) Hayakawa M. Management of disseminated intravascular coagulation: current insights on antithrombin and thrombomodulin treatments. Open Access Emergency Medicine. 2018; 10: 25-29
- (6) Iba T. et al. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey.. BMJ Open 2017;7:e017046. doi:10.1136/bmjopen-2017-017046
- (7) Trejo K. et al. Coagulación intravascular diseminada (CID) durante el perioperatorio y postoperatorio. Revista Mexicana de Anestesiología. Volumen 36, No. 2, abril-junio 2013. pp 105-113
- (8) Kell D. et al. To What Extent Are the Terminal Stages of Sepsis, Septic Shock, Systemic Inflammatory Response Syndrome, and Multiple Organ Dysfunction Syndrome Actually Driven by a Prion/Amyloid Form of Fibrin? Semin Thromb Hemost 2018;44:224–238
- (9) Gediga L. Coagulopathy in sepsis — a new look at an old problem. Anaesthesiology Intensive Therapy 2016, vol. 48, no 5, 352–359

- (10) Rye S. et al. Association between biomarkers of endothelial injury and hypocoagulability in patients with severe sepsis: a prospective study. *Critical Care* (2015) 19:191
- (11) Giraldo JM et al. Incremento del inhibidor de la actividad del plasminógeno como biomarcador en la desregulación de la fibrinólisis en paciente críticamente enfermo con sepsis severa por enterobacterias con betalactamasas de espectro extendido.. *Acta Colomb Cuid Intensivo*. 2018;18(1):62---65
- (12) Wenjun Z. Coagulation complications following Trauma. *Medical Research* (2016) 3:35
- (13) Zhao X. Predictive value of the complement system for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation in septic patients in emergency department. *Journal of Critical Care* 30 (2015) 290–295
- (14) Hayakawa M. et al. A summary of the Japan septic disseminated intravascular coagulation study. *Acute Medicine & Surgery* 2018; 5: 123–128
- (15) Romero L. et al. Disseminated intravascular coagulation in a patient with congestive heart failure. *Majorensis* 2015; 11: 46-48
- (16) Papageorgiou N. et al. Atherosclerosis coronaria en pacientes hipertensos: el papel de la variabilidad genética del fibrinógeno. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(1):34–41
- (17) Nyuwi K. et al The Role of Serum Fibrinogen Level in the Diagnosis of Acute Appendicitis.. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2017 Jan, Vol-11(1): PC13-PC15

- (18) Alvarez F. A. et al. Diagnostic value of serum fibrinogen as a predictive factor for complicated appendicitis (perforated). A cross-sectional study *International Journal of Surgery* 25 (2016) 109-113
- (19) Pérez A.A. et al. Concentrado de fibrinógeno: una opción en el manejo de la hemorragia aguda. *Revista mexicana de anestesiología*. Vol. 39. Supl. 2 Julio-Septiembre 2016 pp S300-S304
- (20) Iba T. et al. Revision of the Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) disseminated intravascular coagulation (DIC) diagnostic criteria using antithrombin activity. *Critical Care* (2016) 20:287
- (21) Idaer M. et al. Predictores de muerte en la peritonitis secundaria. *Rev Cub Med Int Emerg* 2014;13(2):193-205
- (22) Muralidhar VA. et al. Efficacy of Mannheim Peritonitis Index (Mpi) Score in Patients with Secondary Peritonitis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2014 Dec, Vol-8(12): NC01-NC03
- (23) Doklestić SK. Et al. Secondary peritonitis -evaluation of 204 cases and literature review. *Journal of Medicine and Life*. Vol. 7, Issue 2, April-June 2014, pp.132-138