



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “ DR. EDUARDO LICEAGA”  
SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA

**TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADA COMO MARCADOR DE SEVERIDAD EN PACIENTES CON  
DIAGNÓSTICO DE SEPSIS DE ORIGEN ABDOMINAL**

TESIS  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:  
BRENDA KARINA ELIAS ACOSTA

TUTORES:  
DR. NOE I GRACIDA MANCILLA  
SERVICIO CIRUGÍA GENERAL

DRA. DIANA ENRIQUEZ SANTOS  
SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA

CIUDAD DE MÉXICO, SEPTIEMBRE , 2018.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

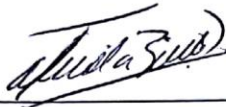


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.



---

Dra. Fabiola Brito Ramírez  
Jefe del servicio de Anestesiología  
Profesor titular Especialidad Anestesiología  
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"



---

Dr. Noe I Gracida Mancilla  
Medico adscrito del servicio de Cirugía  
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"



---

Dra. Diana Enriquez Santos  
Medico adscrito del servicio de Anestesiología  
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"



---

Dra. Brenda Karina Elias Acosta  
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

## ÍNDICE

<b>1. ANTECEDENTES</b> .....	<b>5</b>
<b>2. PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>8</b>
<b>3. JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>8</b>
<b>4. HIPÓTESIS</b> .....	<b>8</b>
<b>5. OBJETIVOS</b> .....	<b>9</b>
Objetivo general .....	9
Objetivo específico .....	9
<b>6. METODOLOGÍA</b> .....	<b>9</b>
6.1 Tipo y diseño de estudio .....	9
6.2 Población .....	9
6.3 Tamaño de la muestra .....	9
6.4 Criterios de Inclusión, exclusión y eliminación .....	9
6.5 Definición de variables .....	10
6.6 Procedimiento .....	12
6.7 Análisis Estadístico .....	12
<b>7. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</b> .....	<b>13</b>
<b>8. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD</b> .....	<b>13</b>
<b>9. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS</b> .....	<b>14</b>
<b>10. RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)</b> .....	<b>14</b>
<b>11. RECURSOS NECESARIOS</b> .....	<b>14</b>
<b>12. RESULTADOS</b> .....	<b>14</b>
<b>13. DISCUSIÓN</b> .....	<b>17</b>
<b>14. CONCLUSIONES</b> .....	<b>19</b>
<b>15. REFERENCIAS</b> .....	<b>19</b>
<b>16. ANEXOS</b> .....	<b>22</b>

## RESUMEN ESTRUCTURADO

La sepsis es una de las principales causas de muerte en el paciente crítico, siendo una enfermedad de salud pública que representa un alto gasto para los sistemas de salud. A nivel mundial se estima un total de 19 millones de casos por año. En México, la sepsis se ha posicionado como una de las 20 principales causas de mortalidad general con 2,932 muertes registradas anualmente, datos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI, 2015). Dentro de las etiologías de sepsis las más frecuentes son: abdominal 47% seguida a nivel pulmonar 33%, tejidos blandos 8%, vías urinarias 7% y otras 5% datos obtenido de estudios realizados en México. La sepsis abdominal es una entidad frecuente en los ingresos a los servicios de urgencias y terapia intensiva; por lo que la demanda que conlleva el manejo de estos pacientes están determinados por la rapidez con que se efectúa el diagnóstico, una intervención apropiada, así como el inicio del tratamiento antimicrobiano para un pronóstico favorable.

Actualmente existe escalas validadas con el objetivo de predecir el riesgo de morbi-mortalidad; pero son necesarios varios estudios de laboratorios y calculadoras especiales, que en muchas ocasiones, por falta de estos no se pueden realizar. Recientemente se han analizado diversos biomarcadores, los cuales nos apoyan en el diagnóstico y pronóstico. Los estudios de laboratorio que se toman como protocolo de un paciente de ingreso son biometría hemática, así como tiempos de coagulación; en el que se incluye el Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada(TTPa), biomarcador poco estudiado, que puede proporcionar datos sobre el curso clínico y severidad de la enfermedad. Por lo que los estudios realizados reportan que puede ser un marcador con una alta sensibilidad del curso de la sepsis. A además es un marcador reproducible, accesible y fácil de interpretar en nuestra población en estudio.

**Palabras Clave: Sepsis, Tiempo de Tromboplastina parcial activada, Morbilidad- Mortalidad .**

## 1. ANTECEDENTES

El tercer consenso internacional para sepsis y choque séptico (Sepsis-3) introdujo nuevos criterios clínicos para su diagnóstico, definiendo sepsis como disfunción orgánica que amenaza la vida a causa de respuesta desregulada del huésped a la infección. Operacionalmente para identificar la disfunción orgánica se utiliza la escala SOFA con puntaje mayor o igual a 2 puntos, reflejando una mortalidad de aproximadamente 10 % intrahospitalaria en pacientes que se sospecha por primera vez una infección. Así como también al identificar como choque séptico, las alteraciones circulatorias y del metabolismo celular que a pesar de haberse realizado una adecuada resucitación con volumen, requieren el uso de vasopresores para mantener una Tensión Arterial Media (TAM)  $\geq 65$  mmHg y presentan un Lactato sérico  $\geq 2$  mmol/L (18 mg/dl).<sup>1,2.</sup>

La epidemiología a nivel mundial en el estudio realizado por Shankar-Hari (2015) en Inglaterra menciona que la población diagnosticada mediante los criterios de sepsis-3 para sepsis y choque séptico fueron 102 y 19 por cada 100 000 personas/año respectivamente.<sup>3</sup> En México el estudio realizado por Carrillo et al en un estudio multicéntrico transversal, en el que incluyeron 135 Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) públicas y privadas de 24 estados de la República Mexicana; se observó que de los 49, 957 internamientos anuales se presentaron 11, 183 casos de sepsis (27.3 %) y la mortalidad por esta causa fue de 30.4%; las causas más frecuentes por etiología fueron: abdominal 47% seguida a nivel pulmonar 33%, tejidos blandos 8%, vías urinarias 7% y otras 5%.<sup>4</sup>

La sepsis es un proceso dinámico que involucra reacciones inmunitarias, humorales y celulares que conducen a respuestas inflamatorias y antiinflamatorias sistémicas así como anormalidades de la coagulación; siendo pilares importantes de la fisiopatología de nuestro estudio observacional.<sup>4.</sup> Las alteraciones de la coagulación se deben al exceso de deposición de fibrina provocado por la activación del sistema de coagulación a través de la acción del factor tisular, una glicoproteína transmembrana expresada por diversos tipos de células, a su vez incluyen el sistema de proteína C, la antitrombina y por la eliminación comprometida de la fibrina debido a la depresión del sistema fibrinolítico.<sup>5,6.</sup> Estos mecanismos son esenciales de la defensa del huésped contra los agentes infecciosos en un intento de contener los microorganismos invasores.<sup>7,8</sup> Los cambios en la hemostasia clínicamente relevantes pueden ocurrir en 50 a 70% de los pacientes sépticos y aproximadamente 35% de los pacientes cumplirán los criterios para Coagulación Intravascular Diseminada (CID). Los casos de coagulación prolongada (como el tiempo de protrombina (PT) o el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa)

son detectables en el 15-30% de los pacientes sépticos. La activación continua del sistema de coagulación da como resultado, el agotamiento de los factores de coagulación en pacientes sépticos.<sup>9</sup> El tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) es una prueba que informa sobre la normalidad o alteración en los niveles de los factores que intervienen en la vía intrínseca de la coagulación y la vía común.<sup>10,11,12</sup>

Existen varias escalas estudiadas ampliamente como Sequential Organ Failure Assessment (SOFA); la cual se ha visto como predicho de morbi-mortalidad; estas escalas utilizan variables clínicas y de laboratorio para clasificar la evolución de la sepsis, sobre estudios reportados en pacientes que ingresa a UIC.<sup>13,14,15</sup> Avalado por la Sociedad Europea de Medicina crítica SOFA se clasifica según el puntaje con la mortalidad, de (0-6puntos) menos del 10% de mortalidad, (7-9 puntos ) 15 a 20%, (10-12 puntos) de 40-50%, (13-14 puntos ) de 50-60%, (mayor de 15 puntos) del 80% y mayor de (24 puntos) mas del 90% de mortalidad. De acuerdo a los estudios realizados la sensibilidad de SOFA tiene una sensibilidad del 90% para falla orgánica múltiple.<sup>16</sup> El sistema de Evaluación de la Salud Crónica y la Fisiología Crónica (APACHE) se usa para predecir la mortalidad entre pacientes críticamente enfermos ingresados en la UCI. La puntuación observada para mortalidad; kanus (1985) 0-4 puntos 1.9%, 5 a 9 puntos 3.9%, 30 puntos 73% y mayor 34 puntos 84%. Kaukonen (2014) mostro que un puntaje menor de 25 tiene una mortalidad 11% y mayor de 25 puntos 43%.<sup>17,18</sup>

Los biomarcadores pueden tener un lugar importante en el proceso de identificación de pacientes con sepsis porque pueden indicar la presencia o ausencia y la gravedad. Los biomarcadores son moléculas, genes u otras características naturales que permiten identificar procesos fisiológicos o patológicos particulares. En el contexto clínico, un biomarcador es útil una vez que puede ayudar en la toma de decisiones, y poder tener un impacto en la evolución del proceso séptico.<sup>19,20</sup>

Descrito por Downey et al. la anormalidad de la forma de onda de transmisión óptica obtenida durante la medición del TTPa en un autoanalizador de hemostasia fotométrica específico, debido a formación de complejos dependientes de calcio entre lipoproteínas de muy baja densidad y proteína C-reactiva se ha demostrado que es predictivo para DIC . La mortalidad de pacientes con forma de onda TTPa anormal fue del 44%, en comparación con el 26% en pacientes sin la anormalidad de la forma de onda TTPa.<sup>21,22,23</sup> Los pacientes con onda bifásica de TTPa tuvieron puntajes más altos en la evaluación de la insuficiencia orgánica severa en los días 1-3; demostraron sensibilidad y especificidad de 92 y

67%, respectivamente. 24 Toh et al examinaron 1187 pacientes consecutivos ingresados en una unidad de cuidados intensivos y encontraron una forma de onda TTPa anormal en 29.1%; con una mortalidad del 44%, en comparación con el 26% en pacientes sin la anomalía de la forma de onda aPTT. 25,26

Benediktsson (2016) observó que TTPa prolongado y el índice TP-INR elevado en el momento de la admisión a la UCI, en pacientes con sepsis grave o shock séptico, se asocian a una supervivencia deficiente después de corregir la gravedad de la enfermedad. 27,28

Por lo tanto nuestro estudio está enfocado en investigar la severidad de los pacientes con sepsis abdominal por medio del comportamiento Tiempo de tromboplastina parcial activa con marcador asociado a escalas pronósticas SOFA y APACHE.



## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La sepsis abdominal es un padecimiento muy frecuente en los servicios de hospitalización y de urgencias; esta patología potencialmente es mortal debido a la respuesta mal regulada del huésped a la infección acompañada de anomalías de la coagulación y por consiguiente coagulación intravascular diseminada, alteraciones microcirculatorias y por último terminar en falla orgánica múltiple. Por lo tanto el diagnóstico debe establecerse oportunamente y debe determinarse la severidad de forma temprana, ya que el retraso en el tratamiento incrementa exponencialmente la mortalidad. Sin embargo los métodos diagnósticos idóneos no siempre están disponibles en todos los hospitales o no son accesibles por ser costosos.

## **3. JUSTIFICACIÓN**

Actualmente los biomarcadores tienen un impacto en el pronóstico de los pacientes con sepsis, y la presencia de disfunción orgánica múltiple. Por lo cual consideramos al Tiempo de tromboplastina parcial activado como un biomarcador de severidad de la evolución de pacientes con sepsis abdominal de fácil acceso e interpretación en cualquier servicio médico y a bajo costo.

## **4. HIPÓTESIS**

-La determinación del tiempo de tromboplastina parcial activada durante la evolución de la sepsis abdominal se relacionan con la severidad del cuadro clínico y con el síndrome de disfunción orgánica múltiple de etiología abdominal, lo que impacta en la morbi-mortalidad del paciente.

**HIPOTESIS NULA:** La determinación del tiempo de tromboplastina parcial activada no se relacionan con la severidad del cuadro clínico de sepsis y síndrome de disfunción orgánica múltiple de etiología abdominal, sin presentar el impacto de la morbi-mortalidad del paciente.

## **5. OBJETIVOS**

### **1. Objetivo general**

- i. Identificar el comportamiento de la determinación del Tiempo de Tromboplastina parcial activada con la severidad de la sepsis y mortalidad.

### **1. Objetivos específicos**

- 1.1. Clasificar a los pacientes con sepsis abdominal con escalas de APACHE II, SOFA
- 1.2. Evaluar si existe una relación del comportamiento del tiempo de tromboplastina activada y SOFA.
- 1.3. Evaluar si existe una relación del comportamiento del tiempo de tromboplastina activada y APACHE

## **6. METODOLOGÍA**

### **6.1 Tipo y diseño de estudio**

Retrospectivo observacional

### **6.2 Población**

Pacientes ingresados Clínica de Urgencias-Sepsis del Hospital General de México "Eduardo Liceaga" (HGM) con diagnóstico de sepsis en el periodo comprendido de Marzo a Mayo con diagnóstico de sepsis abdominal

### **6.3 Tamaño de la muestra**

Se incluirán pacientes en el periodo antes mencionado que cumplan con los criterios de inclusión, exclusión y eliminación por conveniencia.

### **6.4 Criterios**

#### **6.4.1 Inclusion**

Pacientes mayores de 18 años

Pacientes que cumplan con criterio para diagnóstico de sepsis según criterios sepsis 3 etiología abdominal

#### **6.4.2 Exclusión**

Pacientes con diagnóstico de alteraciones hematológicas

Pacientes con diagnóstico de hepatopatía

Pacientes con desnutrición severa

Pacientes con patologías con antecedentes de uso de fármacos para anticoagulación,

### 6.4.3 Eliminación

Pacientes con muerte no diagnosticada

## 6.5 Definición de las variables

Independientes: Numérica (Edad) nominal (sexo, enfermedades crónicas degenerativas)

Dependientes: Continuas (tiempo de trombolisis, SOFA, APACHE, recuento plaquetario, hematocrito, bilirrubina total)

Tabla de operacionalización de las variables

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valores
Tiempo de trombolisis activada	Prueba que informa sobre la normalidad o alteración en los niveles de los factores que intervienen en la vía intrínseca de la coagulación y la vía común	Cuantitativa	seg	No Aplica
SOFA	Escala pronóstica de falla orgánica múltiple de 6 sistemas de órganos.	Cuantitativa discontinua	PUNTAJE - MORTALIDAD (%)	
APACHE	Score Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (sistema de valoración pronóstica de mortalidad)	cuantitativa discontinua	PUNTAJE - MORTALIDAD (%)	
Edad	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento	cuantitativa discontinua	Años	
Genero	Conjunto de características biológicas, físicas, fisiológicas y anatómicas que definen a los seres humanos como hombre y mujer	cualitativa dicotomica	Masculino/Femenino	1: masculino 0: femenino

Comorbilidades	Presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario	Cualitativa dicotomica	No o Si	padecimiento
Frecuencia Cardiaca	Número de veces que el corazón late por minuto	Cuantitativa continua	latidos x min	60-100x min
Frecuencia Respiratoria	Cantidad de ciclos respiratorios que aparecen durante un minuto	Cuantitativa	respiracion por min	12 a 20 por min
Presion Arterial Media	Valor medio de la resion arterial durante el ciclo cardiaco,	Cuantitativa	mmhg	70-100
Hematocrito	Porcentaje de volumen de la sangre que ocupa los glóbulos rojos.	Cuantitativa continua	%	Hombres: de 40.8 a 50.3 % Mujeres: de 36.1 a 44.3 %
Recuento de plaquetas	Cantidad de plaquetas que hay en la sangre.	Cuantitativa continuac	109/L	150.000 y 400.000 plaquetas/mm3.
Bilirrubina serica	Suma de bilirrubina directa y bilirrubina indirecta,	Cuantitativa continua	mg/dl	0,3 a 1,0 mg/dL.
Creatinina serica	Sustancia generada por el metabolismo de los músculos. (creatina)	Cuantitativa continua	mg/dL	
Escala de coma de glasgow	Valoración del nivel de conciencia consistente en la evaluación de tres criterios de observación clínica: la respuesta ocular, la respuesta verbal y la respuesta motora.	Cuantitativa continua	puntos	3 a 15 puntos
Temperatura	Cantidad de energía que contiene su unidad de masa	Cuantitativa continua	° C	

PaO <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub>	índice que relaciona la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno con relación al intercambio gaseoso.	cuantitativa discontinua	mmhg	
Ph arterial	logaritmo negativo de la concentración de hidrogeniones generados durante los procesos fisiológicos	cuantitativa continua		7.35-7.45
Potasio serico	Catión más abundante en el cuerpo	Cuantitativa continua	mmol/l	3,5 a 5,0 mmol / L.
Presión parical de oxígeno	Presión parcial de oxígeno a nivel del mar ( presión atmosférica = 765 mmHg)	Cuantitativa continua	mmh	75 mmHg y los 100 mmHg.

## 6.6 Procedimiento

Se realizará la revisión de expedientes clínicos de los periodos de febrero a Mayo llenado una base de datos según las variables seleccionadas

## 6.7 Análisis estadístico

Para determinar la asociación entre el TTPA y las escalas de severidad (APACHE II, SOFA) y la mortalidad se empleara la prueba de U de Mann Whitney. La variables categóricas se expresaran como frecuencias y proporciones mediante chi cuadrada. Las variables numéricas se expresan como promedio con desviación estándar.

## 7. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	ENERO	FEBRERO-MARZO	ABRIL	MAYO -JUNIO	JULIO-AGOSTO
Selección de Tema de Investigación					
Determinación del problema en estudio					
Elaboración de marco teórico					
Revisión de protocolo comité de ética					
Aplicación de hoja de recolección de datos					
Procesamiento de datos					
Análisis e interpretación de datos					
Elaboración de conclusiones					

## 8. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

De acuerdo a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su título segundo De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, capítulo I, artículo 17, el estudio se engloba dentro de la categoría I Investigación con riesgo mínimo para el sujeto de investigación. Este proyecto de investigación se apega a la ley salud promulgada en 1985 y a las normas de éticas elaboradas de Helsinki de 1972 y modificado en 1989. El estudio no presenta implicación de riesgos de salud, intimidad y derechos individuales de los pacientes además que se ajusta a las normas e instructivos institucionales en materia de investigación científica.

## **9. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS**

1. Aprender la interpretación de gráficas y análisis estadístico
2. Estimar la coherencia y precisión de los resultados obtenidos.
3. Desarrollar un nuevo marcador reproducible y de bajo costo
4. Ampliar la valoración pre-anestésica en cuanto al pronóstico de pacientes con sepsis
5. Elegir la fórmula de cálculo adecuada para la muestra.

## **10. RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)**

1. Materiales: Expedientes clínicos del archivo, hojas para recolección de datos

## **11. RECURSOS NECESARIOS**

1. Técnicos: Computadora, impresora, papel, plumas

## **12. RESULTADOS**

En el período comprendido entre Marzo a Mayo de 2018, se capturaron, por la Clínica de Urgencias-Sepsis del Hospital General de México “Eduardo Liceaga” (HGM), 185 casos de pacientes atendidos por peritonitis secundaria, mismos considerados la población inicial del estudio. De ellos 102 casos cumplieron con los criterios de inclusión al estudio. Se excluyeron 17 casos por considerarse portadores de enfermedades que pudieran modificar el estado inmunológico o la respuesta inflamatoria del enfermo y se excluyeron 6 casos más por padecer fallas orgánicas crónicas. No se eliminaron casos durante el estudio. Así, la muestra total quedó constituida por 79 casos. Presentamos inicialmente las características demográficas y clínicas de la muestra. (Tabla 1).

De los 79 pacientes de estudio se obtuvo 45.6% correspondientes a mujeres y 54.4% fueron hombres; con una media de edad de 49(±19) años. Se realizó un diagnóstico de peritonitis generalizada 62% de los pacientes, encontrando líquido purulento 38% seguido de inflamatorio 18% y solo 15% no mostró líquido peritoneal. La frecuencia por órgano dañado que sugirió el proceso séptico fue intestino delgado, seguido de apéndice y colon con 27, 20, 14% respectivamente. La causa de lesión de los órganos afectados anteriormente, la mayor fue perforación 57% e isquemia en 14%, la tumoración se observó en 8%. De acuerdo al desenlace de los pacientes, 16 fallecieron (20.3%) y 63 pacientes vivieron (79.7%).

Tabla 1. Características demográficas

		n (%)
Genero	Mujer	36 (45.6)
	Hombre	43 (54.4)
Edad	Media (DE )	49 años ( $\pm$ 19)
Peritonitis	Localizada	30 (38)
	Generalizada	49 (62)
Liquido peritoneal	Sin líquido	15 (19%)
	Inflamatorio	18 (22.8)
	Purulento	38 (48.1%)
	Intestinal	8 (10.1)
Órgano dañado	I. Delgado	27 (34.2)
	Apéndice	20 (25.3)
	Colon	14 (17.7)
	Vía biliar	5 (6.3)
	Estómago	2 (2.5)
	Ginecológicos	2 (2.5)
	Hígado	1(1.3)
	Páncreas	1(1.3)
	Otros	7(8.9)
Etiología de la lesión	Perforación	45 (57)
	Isquemia	14 (17.7)
	Tumor	8 (10.1)
	Inflamación	7(8.9)
	Obstrucción	5 (6.3)
Estado de egreso	Fallecido	16 (20.3)
	Vivo	63 (79.7)
	TOTAL	79 (100)



Al evaluar la severidad de los casos mediante escalas funcionales, se encontraron diferencias en las puntuaciones medidas para los casos fallecidos comparadas con las puntuaciones para los casos sobrevivientes. Así el puntaje SOFA para los casos fallecidos 6.06 ( $\pm$  3.10) fue superior en comparación con 4.25 ( $\pm$  2.04), para los vivos, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p$  0.024).

En cuanto a la severidad mediante la escala APACHE II, para los casos fallecidos, se obtuvo un puntaje de 21.81 ( $\pm$  5.24) y para los sobrevivientes de 10 ( $\pm$  4.44), con diferencias estadísticamente significativas ( $p$  0.000).

Al comparar los resultados del tiempo de tromboplastina parcial al ingreso, se obtuvo una media 26.12 ( $\pm$  5.52) en pacientes fallecidos, en los vivos 25.97 ( $\pm$  4.94), sin significancia estadística ( $p$  0.673), mientras que la toma a los dos días postoperatorios mostró un valor de 32.19 ( $\pm$  7.77) en fallecidos, y un valor menor en vivos con 27.87 ( $\pm$  8.87), con diferencia estadísticamente significativa ( $p$  0.011).

Tabla 2. Evaluación de la severidad SOFA, APACHE II y TTP (al ingreso y a las 48 horas postoperatorias)

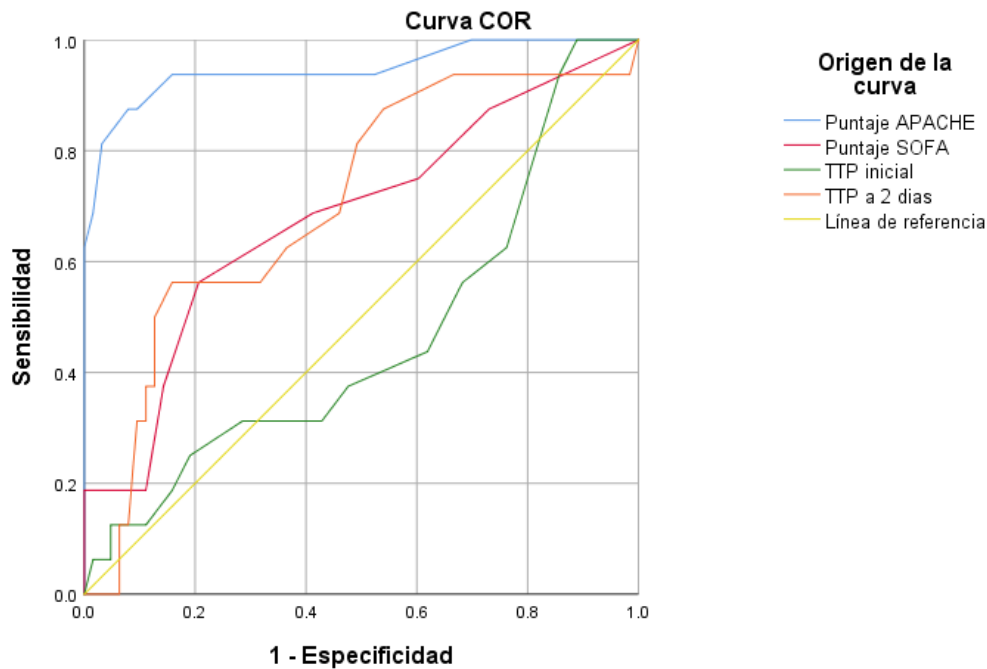
	Fallecido n =16	Vivos n=63	$p$ valor
Puntaje SOFA	6.06 ( $\pm$ 3.10)	4.25 ( $\pm$ 2.04)	0.024
Puntaje APACHE II	21.81 ( $\pm$ 5.24)	10 ( $\pm$ 4.44)	0.000
TTPa inicial	26.12 ( $\pm$ 5.52)	25.97 ( $\pm$ 4.94)	0.673
TTPa al 2 día PO	32.19 ( $\pm$ 7.77)	27.87 ( $\pm$ 8.87)	0.011

Media (DE)

Al aplicar la prueba t de Student para muestras independientes, como estadístico de prueba se obtuvo confirmación de que las diferencias encontradas en los puntajes de severidad sugeridos son estadísticamente significativos al aplicar el puntaje APACHE II ( $p$  0.000) y el puntaje SOFA ( $p$  0.04). En cuanto al valor del TTPa al ingreso y al valor de TTPa obtenido al 2° día postoperatorio no se obtienen diferencias estadísticamente significativas ( $p$  0.912 y  $p$  0.079, respectivamente).

Se construyó (Tabla 3) una curva de sensibilidad-especificidad (ROC) para el puntaje APACHE II como como indicador de mortalidad, obteniendo una curva con significancia estadística asintótica ( $p$  0.001), con un área bajo la curva (AUC) de 0.94. Se determinó el puntaje en 18, como el mejor punto de corte para discriminar la mortalidad, con una sensibilidad de 82% y una especificidad de 80%. La puntuación SOFA mostró un AUC 0.682 con límites (0.52-0.83 IC 95%) con el mejor punto de corte en 4 para

mortalidad, con sensibilidad 68% y especificidad de 59%. En cuanto al valor de TTPa al ingreso se obtuvo una curva sin distribución asintótica ( $p 0.674$ ), con un AUC de 46%; mientras que para el TTPa a las 48 horas se aprecia una curva asintótica ( $p 0.012$ ), con un AUC de 0.70.



### 13. DISCUSIÓN

En este estudio retrospectivo realizado en pacientes ingresados al clínica de Urgencias-Sepsis se observó una población en la cual predominó el género masculino del 54.4% y un 45.6% para el género femenino, con una edad promedio de 49 años ( $\pm 19$ ) en comparación con el estudio reportado en Inglaterra por Shankar et al (3) con una serie de casos 2269, con una media de edad 62.3 años ( $\pm 17.2$ ) la cual contrasta con la frecuencia del grupo etario de pacientes adultos.

De los pacientes atendidos por peritonitis se encontró que la etiología de la sepsis según el órgano afectado fue intestino delgado 27% secundaria a perforación en el 57% de la mayoría de los casos. Los reportes de la literatura Weledji(29) et al sobre las implicaciones en el tratamiento quirúrgico de pacientes con peritonitis, menciona que la peritonitis generalizada produce una reacción inflamatoria de forma aguda con la producción de un exudado inflamatorio que se disemina a través del peritoneo y produce dilatación intestinal, favoreciendo la sepsis postoperatoria; esto debido a la falta de erradicación de la infección o dehiscencia de anastomosis, condicionando una evolución no favorable del paciente y por lo tanto una mortalidad la se reporta del 39.3%. En el estudio que se realizó, se observó que la mortalidad asociada a sepsis secundaria a peritonitis fue del 20.3%, por lo que se traduce en

que hasta el momento el diagnóstico oportuno de los pacientes estudiados, se realizó con un control adecuado del sitio de infección. Sin embargo cada individuo se comporta de manera diferente a la misma enfermedad y la respuesta a la terapia tampoco es similar. Igualmente importante es que todas las infecciones no son similares y el pronóstico difiere según el sitio de la infección, el tipo de organismo, el grado de infección y la respuesta del paciente a la infección, así como a la terapia.

La coagulopatía de consumo observada en pacientes con sepsis, secundaria al consumo de factores procoagulantes y plaquetas en el curso del desarrollo de la enfermedad, se ha descrito en varios estudios, por lo que la medición de la hemostasia, para su valoración es muy importante. Dentro de las mediciones, el Tiempo de Tromboplastina parcial activa puede ofrecer un panorama de la severidad de la sepsis. Descrito por Downey et al. como la alteración de la hemostasia a través de la medición del TTPa se mostró que podía ser un predicador de severidad en pacientes con sepsis. Por lo que el objetivo del estudio fue describir el comportamiento del TTPa en pacientes con sepsis de origen abdominal y ; encontrando que los pacientes no sobrevivientes mostraron un alargamiento del control al segundo día, con una  $p=0.01$  en comparación con los pacientes que sobrevivieron, TTPa a los dos días del diagnóstico tuvo un curva asintónica con una área bajo la curva 0.70 similar a SOFA con 0.68. Descrito por Chopin et al (24) se observa que esta respuesta esta relacionada con la formación de complejos dependiente de calcio entre las lipoproteínas de baja densidad y procalcitonina; comparando el comportamiento de la onda bimodal se obtuvo un AROC como pronóstico de mortalidad en el tercer día de 0.84(0.76–0.90) casi similar a la obtenida en nuestro estudio; mencionando una sensibilidad 77% con una especificidad 91% como predicador de mortalidad; en comparación con el TTPa al ingreso, no mostró un valor significativo ( $p=0.673$ ). Toh et al (25) al menciona que la curva bimodal en sepsis plantea dos opciones terapéuticas un diagnóstico precoz ya que predice un tasa de mortalidad 15% y establecer un tratamiento con antibióticos temprano. Además se observo que por si solo la muestras obtenidas de TTPa tiene un valor predictivo negativo de exclusión de sepsis. Dempfle (26) mostró que la utilidad del TTPa en pacientes ingresados a UCI, la sensibilidad diagnóstica de la curva bimodal para la sepsis fue del 74%, con una especificidad del 81%

Las escalas de severidad de SOFA y APACHE II mostraron una alta especificidad hasta del 80%; los puntos de cortes para APACHE II se mostró 21.81 ( $\pm 5.24$ ) con una significancia estadística de  $p=0.000$ , mientras que para SOFA fue de 6.06 ( $\pm 3.10$ ) con una  $P=0.024$ . relacionado con un alargamiento del TTPa 32.19 ( $\pm 7.77$ ) con una  $P=0.011$ . La propuesta de utilizar estas dos escalas como parte de la severidad de la evolución del desarrollo de sepsis, siguen siendo sensibles para identificar a los pacientes con riesgo de mortalidad. Sin embargo dependiendo del tipo de centro hospitalario se ven limitado su uso al no contar con todas las pruebas disponibles para su aplicación.

## 14. CONCLUSIONES

El tiempo de tromboplastina activada tomado a los dos días de postoperatorio, puede ser un indicador de mortalidad con una certeza diagnóstica comparable a la de la escala SOFA, aunque con un grado de certeza menor al ofrecido por la escala APACHE II, por lo que puede ser utilizado como un biomarcador de mortalidad en unidades que no cuenten con medios para cálculo de dichas escalas. Sin embargo APACHE II sigue siendo la escala con mayor sensibilidad y especificidad de mortalidad. Faltan estudios que evalúen la mortalidad a largo plazo.

## 15. REFERENCIAS

1. Marshall, J.C. Sepsis Definitions: a Work in progress. *Crit Care Clin.* 2017:1-14.
2. Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J., Coopersmith, C. M., Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., Marshall, J. C., Martin, G. S., Opal, S. M., Rubenfeld, G. D., Van Der Poll, T., Vincent J. Y Angus, D. C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-810.
3. Shankar-Hari, M., Harrison D.A., Rubenfeld, Rowan K. Epidemiology of sepsis and septic shock in critical care units: comparison between sepsis-2 and sepsis-3 populations using a national critical care database. *British Journal of Anaesthesia*, 2017;119 (4): 626–36.
4. Carrilo E.R., Peña C.A., Sosa J.O. SEPSIS. De las bases moleculares a la Campaña para incrementar la supervivencia, Sistemas Inter, primera edición, México 2015: 1-610
5. Rathour S, Kumar S, Hadda V, Bhalla A, Sharma N, Varma S. PIRO concept: Staging of sepsis. *J Postgrad Med* 2015;61:235-242
6. Angus D, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *New England Journal of Medicine.* 2013;369(9):840-851.
7. Schouten M, Wiersinga W, Levi M, van der Poll T. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. *Journal of Leukocyte Biology.* 2007;83(3):536-545.
8. Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thrombosis Research* 149 (2017) 38–44

9. Małgorzata L.G. Coagulopathy in sepsis: A new look at an old problem. *Anaesthesiology Intensive Therapy* 2016; 48(5):352–359
10. Lopez S. N. Pruebas de coagulación. *Acta Pediatr Mex.* 2016 jul;37(4):241-245.
11. Massion P, Peters P, Ledoux D, Zimmermann V, Canivet J, Massion P et al. Persistent hypo-coagulability in patients with septic shock predicts greater hospital mortality: impact of impaired thrombin generation. *Intensive Care Medicine.* 2012;38(8):1326-1335.
12. MIHAJLOVIC D, LENDAK D, MITIC G, CEBOVIC T, DRASKOVIC B, NOVAKOV A et al. Prognostic value of hemostasis-related parameters for prediction of organ dysfunction and mortality in sepsis. *TURKISH JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES.* 2015;45:93-98.
13. Tusgul S, Carron P, Yersin B, Calandra T, Dami F. Low sensitivity of qSOFA, SIRS criteria and sepsis definition to identify infected patients at risk of complication in the prehospital setting and at the emergency department triage. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine.* 2017;25(1).
14. Macdonald S, Arendts G, Fatovich D, Brown S. Comparison of PIRO, SOFA, and MEDS Scores for Predicting Mortality in Emergency Department Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Academic Emergency Medicine.* 2014;21(11):1257-1263.
15. Szakmany T, Pugh R, Kopczynska M, Lundin R, Sharif B, Morgan P et al. Defining sepsis on the wards: results of a multi-centre point-prevalence study comparing two sepsis definitions. *Anaesthesia.* 2017;.
16. Guirgis F, Puskarich M, Smotherman C, Sterling S, Gautam S, Moore F et al. Development of a Simple Sequential Organ Failure Assessment Score for Risk Assessment of Emergency Department Patients With Sepsis. *Journal of Intensive Care Medicine.* 2017;:088506661774128.
17. Knaus W.A. Draper E. A. Wagner D.P. Zimmerman J.E. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13(10):818-829.
18. Kaukonen K, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality Related to Severe Sepsis and Septic Shock Among Critically Ill Patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA.* 2014;311(13):1308.
19. Pierrakos C. Vincent J.L. Sepsis biomarkers: A review. *Critical Care* 2010;14(15) :1-18

20. Van Engelen T, Wiersinga W, Scicluna B, Van der Poll T. Biomarkers in Sepsis. 2017.
21. Sankar V, Webster N. Clinical application of sepsis biomarkers. *Journal of Anesthesia*. 2012;27(2):269-283.
22. Larsen F, Petersen J. Novel biomarkers for sepsis: A narrative review. *European Journal of Internal Medicine*. 2017.
23. Dempfle C.E. Disseminated intravascular coagulation and coagulation disorders. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2004, 17:125–129
24. Chopin N, Floccard B, Sobas F, Illinger J, Boselli E, Benatir F et al. Activated partial thromboplastin time waveform analysis: A new tool to detect infection?\*. *Critical Care Medicine*. 2006;34(6):1654-1660.
25. Toh C, Ticknor L, Downey C, Giles A, Paton R, Wenstone R. Early identification of sepsis and mortality risks through simple, rapid clot-waveform analysis. *Intensive Care Medicine*. 2003;29(1):55-61.
26. Dempfle C, Lorenz S, Smolinski M, Wurst M, West S, Houdijk W et al. Utility of activated partial thromboplastin time waveform analysis for identification of sepsis and overt disseminated intravascular coagulation in patients admitted to a surgical intensive care unit. *Critical Care Medicine*. 2004;32(2):520-524.
27. Mihajlovic D, Brkic S, Lendak D, Novakov Mikic A, Draskovic B, Mitic G. Endogenous thrombin potential as marker of procoagulant response that can be useful in early stage of sepsis. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2017;28(6):460-467.
28. Benediktsson S., Frigyesi A. Kander T. Routine coagulation tests on ICU admission are associated with mortality in sepsis: an observational study. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 61 (2017) 790–796
29. Weledji E. Ngowe M. The challenge of intra-abdominal sepsis. *International Journal of Surgery* 11 (2013) 290e295

## 16. ANEXOS

### HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre: \_\_\_\_\_ . Expediente: \_\_\_\_\_ .

Edad: \_\_\_\_\_ años. Sexo: M F

Diagnostico de ingreso: \_\_\_\_\_ .

Enfermedades crónico degenerativas: \_\_\_\_\_ .

Fecha ingreso: \_\_\_\_\_ .

#### Signos vitales

Escala de coma de Glasgow: \_\_\_\_\_ . FC: \_\_\_\_\_ x min. FR: \_\_\_\_\_ x min. TA: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ mmhg. PAM: \_\_\_\_\_ mmhg. Temperatura: \_\_\_\_\_ ° C. FiO2: \_\_\_\_\_ .

#### Estudios de Laboratorio:

Ph arterial: \_\_\_\_\_ . PaO2/FiO2: \_\_\_\_\_ mmhg Sodio: \_\_\_\_\_ mmol/l Pota-  
sio: \_\_\_\_\_ mmol/l Creatinina: \_\_\_\_\_ mg/dl. Hematocrito: \_\_\_\_\_ %. Leucocitos: \_\_\_\_\_ X 109

Bilirrubina t: \_\_\_\_\_ umol/l.

Volumen Urinario: \_\_\_\_\_ ml/d.

#### TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADA

	TTPa seg	SOFA	APACHE
Día 0			
Día 3			

Peritonitis: localizada / generalizada. \_\_\_\_\_

Líquido Peritoneal: \_\_\_\_\_ .

Órgano dañado: \_\_\_\_\_ .

Etiología de la lesión: \_\_\_\_\_ .

Estado de egreso: \_\_\_\_\_ .

## The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

Table 1. Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score<sup>a</sup>

System	Score				
	0	1	2	3	4
<b>Respiration</b>					
Pao <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub> , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
<b>Coagulation</b>					
Platelets, ×10 <sup>3</sup> /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
<b>Liver</b>					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
<b>Cardiovascular</b>					
MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) <sup>b</sup>	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 <sup>b</sup>	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 <sup>b</sup>	
<b>Central nervous system</b>					
Glasgow Coma Scale score <sup>c</sup>	15	13-14	10-12	6-9	<6
<b>Renal</b>					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200

Abbreviations: Fio<sub>2</sub>, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; Pao<sub>2</sub>, partial pressure of oxygen.

<sup>a</sup> Adapted from Vincent et al.<sup>27</sup>

<sup>b</sup> Catecholamine doses are given as μg/kg/min for at least 1 hour.

<sup>c</sup> Glasgow Coma Scale scores range from 3-15; higher score indicates better neurological function.



<b>Puntuación APACHE II</b>									
<b>APS</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
Tª rectal (°c)	> 40,9	39-40,9		38,5-38,9	<b>36-38,4</b>	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 30
Pres. arterial media	> 159	130-159	110-129		<b>70-109</b>		50-69		< 50
Frec. cardíaca	> 179	140-179	110-129		<b>70-109</b>		55-69	40-54	< 40
Frec. respiratoria	> 49	35-49		25-34	<b>12-24</b>	10-11	6-9		< 6
Oxigenación: Si FIO2 ≥ 0.5 (AaDO2) Si FIO2 ≤ 0.5 (paO2)	> 499	350-499	200-349		<b>&lt; 200</b>				
pH arterial	> 7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	<b>7,33-7,49</b>		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Na plasmático (mmol/l)	> 179	160-179	155-159	150-154	<b>130-149</b>		120-129	111-119	< 111
K plasmático (mmol/l)	> 6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	<b>3,5-5,4</b>	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina * (mg/dl)	> 3,4	2-3,4	1,5-1,9		<b>0,6-1,4</b>		< 0,6		
Hematocrito (%)	> 59,9		50-59,9	46-49,9	<b>30-45,9</b>		20-29,9		< 20
Leucocitos (x 1000)	> 39,9		20-39,9	15-19,9	<b>3-14,9</b>		1-2,9		< 1
<b>Suma de puntos APS</b>									
<b>Total APS</b>									
<b>15 - GCS</b>									
<b>EDAD</b>	<b>Puntuación</b>	<b>ENFERMEDAD CRÓNICA</b>		<b>Puntos APS (A)</b>	<b>Puntos GCS (B)</b>	<b>Puntos Edad (C)</b>	<b>Puntos enfermedad previa (D)</b>		
≤ 44	0	Postoperatorio programado	2						
45 - 54	2	Postoperatorio urgente o Médico	5	<b>Total Puntos APACHE II (A+B+C+D)</b>					
55 - 64	3			<b>Enfermedad crónica:</b>					
65 - 74	5			Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático					
≥ 75	6			Cardiovascular: Disnea o angina de reposo (clase IV de la NYHA)					
				Respiratoria: EPOC grave, con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar					
				Renal: diálisis crónica					
				Inmunocomprometido: tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónicas					