

**IDENTIFICACIÓN DE TRASTORNOS DE LA COAGULACIÓN EN PACIENTES
CON SEPSIS POR MEDIO DE TROMBOELASTOGRAFÍA EN EL HOSPITAL
UNIVERSITARIO DE NEIVA ENTRE ENERO DE 2014 A JUNIO DE 2015**

JUAN SEBASTIÁN SOLANO HERNÁNDEZ

**UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA
NEIVA - HUILA
2017**

**IDENTIFICACIÓN DE TRASTORNOS DE LA COAGULACIÓN EN
PACIENTES CON SEPSIS POR MEDIO DE
TROMBOELASTOGRAFÍA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE
NEIVA ENTRE ENERO DE 2014 A JUNIO DE 2015**

JUAN SEBASTIAN SOLANO HERNÁNDEZ

**Trabajo de grado presentado como requisito para optar por el título de
Médico**

**ASESOR:
Gilberto Mauricio Astaiza MD. PhD**

**UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA
NEIVA
2017**

Nota de aceptación

Firma del presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

Neiva, octubre 12 de 2017

DEDICATORIA

Dedico este proyecto de investigación, en primer lugar, a Dios, quien nos permitió seguir caminando en medio de los obstáculos para lograr llegar a nuestra meta. A mi familia, por soportar y acompañar el arduo trabajo, porque sin ellos esto no sería posible. A nuestros profesores, en especial, al doctor Gilberto Mauricio Astaiza por su constante acompañamiento y paciencia en este proceso investigativo, y al grupo médico de la especialidad de anestesiología y reanimación porque, gracias a ellos, tuve la esperanza y la motivación para llevar a cabo esta labor. A mis compañeros porque me han acompañado en esta larga etapa de nuestras vidas, pero sobre todo han caminado junto a mí en estos años de esfuerzo y sacrificio por conseguir el mayor objetivo. Por último, quiero dedicarlo a todas las personas que están leyendo este proyecto, porque son ustedes el verdadero motor del espíritu investigativo, y son quienes le dan un real sentido a lo que tienen entre sus manos.

CONTENIDO

	Pág.
1. INTRODUCCIÓN	12
2. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA	13
3. DESCRIPCIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	15
4. JUSTIFICACIÓN	16
5. OBJETIVOS	17
5.1. OBJETIVO GENERAL	
5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	
6. MARCO TEÓRICO	18
6.1. DEFINICIÓN	18
6.2. MONITORIZACIÓN DE LA COAGULACIÓN	19
6.3. RESPUESTA COAGULANTE EN SEPSIS	20
6.4. FUNCIÓN PLAQUETARIA EN SEPSIS	21
6.5. FIBRINOLISIS EN SEPSIS	23
6.6. PRUEBAS DE COAGULACIÓN CONVENCIONALES	23
6.7. MONITORIZACIÓN DE LA FIBRINOLISIS	25
6.8. TROMBOELASTOGRAFÍA	25
7. HIPÓTESIS	31
8. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	32
9. DISEÑO METODOLÓGICO	34
9.1. TIPO DE ESTUDIO	34
9.2. UBICACIÓN DEL ESTUDIO	34
9.3. POBLACIÓN	34
9.4. MUESTRA Y MUESTREO	34
9.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	35
9.6. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	35
9.7. TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	35
9.8. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	35

	Pág.
9.9. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	36
9.10. PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS	36
9.11. CONSIDERACIONES ÉTICAS	36
10. RESULTADOS	38
10.1. ANÁLISIS DE LAS PRUEBAS DE COAGULACIÓN	39
10.2. ANÁLISIS DE LOS PATRONES DE LA TROMBOELASTOGRAFÍA	41
11. DISCUSIÓN	44
12. CONCLUSIONES	46
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
ANEXO	50

LISTA DE TABLAS

	pág.
Tabla 1. Características generales de la población a estudio	38
Tabla 2. Antecedente farmacológico	38
Tabla 3. Sangrado	39
Tabla 4. Relación normalizada internacional	40
Tabla 5. Tiempo parcial de tromboplastina	40
Tabla 6. Recuento plaquetario	40
Tabla 7. Niveles de fibrinógeno y dímero D	41
Tabla 8. Tromboelastograma	41
Tabla 9. Resultados del TEG	42

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Inhibición del sistema de fibrinólisis	23
Figura 2. Mecanismo analizador del tromboelastógrafo.	26
Figura 3. Analizador de tromboelastograma	27
Figura 4. Apariencia típica de un tromboelastograma.	28

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	50
Anexo B. CRONOGRAMA	51
Anexo C. PRESUPUESTO	52

RESUMEN

La sepsis es una de las enfermedades más prevalentes en los servicios médicos alrededor del mundo; siendo una de las primeras causas de alteraciones hematológicas, morbilidad y mortalidad. La tromboelastografía (TEG) es un marcador válido en el estudio de esta entidad; disminuyendo tasas de mortalidad, morbilidad y costos hospitalarios. Este estudio es descriptivo de corte transversal y de carácter retrospectivo; cuya población fueron los pacientes que ingresaron al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, con el diagnóstico de sepsis y en quienes se realizó tromboelastografía en el período comprendido entre enero de 2014 a junio del año 2015. En total se recolectaron datos de 45 pacientes, 26 hombres y 19 mujeres con una edad promedio de 59,6 años (41 a 81 años). Los antecedentes farmacológicos más frecuentes fueron el uso de ASA con un 31.1% seguido de Heparina de bajo peso molecular profiláctica en un 22,2%. El total de uso del ASA solo o combinado ascendió al 51,1%. El sangrado se vio en más del 53,3% de los pacientes, pero no se puede relacionar con la patología o el uso de medicamentos. Finalmente la tromboelastografía halló alteraciones en más del 86.7% frente a solo un 29,9% de anomalías en las pruebas de coagulación convencionales.

En conclusión, la TEG es una prueba que evidencia claramente alteraciones; siendo superior con respecto a pruebas convencionales frecuentemente usadas. Se deben realizar estudios prospectivos adicionales que excluyan sangrado; estableciendo el verdadero valor de la TEG en el diagnóstico y el comportamiento clínico de la sepsis.

Palabras Claves: Sepsis, Coagulación, Tromboelastografía, Pruebas de coagulación, Sangrado.

ABSTRACT

Sepsis is one of the most prevalent diseases in medical services around the world; being one of the first causes of hematological alterations, morbidity and mortality. Thromboelastography (TEG) is a valid marker in the study of this entity; decreasing rates of mortality, morbidity and hospital costs. This study is descriptive cross-sectional and retrospective; whose population was the patients who entered the Hernando Moncaleano Perdomo University Hospital with a diagnosis of sepsis and who underwent thromboelastography in the period from January 2014 to June 2015. A total of 45 patients, 26 men and 19 women with a mean age of 59.6 years (41 to 81 years). The most frequent pharmacological antecedents were the use of ASA with 31.1% followed by prophylactic low molecular weight Heparin in 22.2%. The total use of the ASA alone or combined amounted to 51.1%. Bleeding was seen in more than 53.3% of patients, but can not be related to pathology or drug use. Finally thromboelastography found abnormalities in more than 86.7% compared to only 29.9% of abnormalities in conventional coagulation tests.

In conclusion, the TEG is a test that clearly evidences alterations; being superior with respect to frequently used conventional tests. Additional prospective studies should be performed to exclude bleeding; establishing the true value of TEG in the diagnosis and clinical behavior of sepsis.

Keywords: Sepsis, Coagulation, Thromboelastography coagulation tests, Bleeding.

1. INTRODUCCIÓN

Las alteraciones hematológicas en los pacientes sépticos críticamente enfermos están descritas en la literatura médica y se establecen dentro de las alteraciones fisiológicas medibles y evidentes para estos pacientes; respecto a lo cual comúnmente se toman decisiones de transfusión de hemoderivados y se infieren disfunción de órganos como el hematológico y el hígado.

Dentro de este múltiple universo de complicaciones que trae consigo la sepsis en los pacientes que la padecen, se encuentran los trastornos variables de la coagulación; tales como el consumo de factores, la coagulación intravascular diseminada, el depósito de fibrina en la microcirculación, disfunción plaquetaria entre otros; que conllevan a disfunción orgánica múltiple y predisponen a trombosis o a sangrados espontáneos, observados principalmente en los pacientes críticos.

Se dispone de varios métodos para la valoración de la coagulación los cuales pueden ser costosos y poco efectivos. La tromboelastografía (TEG) es un método de uso reciente, que ha demostrado beneficios en pacientes quirúrgicos cardiovasculares y de trasplante hepático, permitiendo estimar de manera global los trastornos más frecuentes de la coagulación y guiar de una manera más objetiva y racional el uso de hemoderivados; disminuyendo así las complicaciones de la enfermedad de base, de los procedimientos realizados, y de los tratamientos en el que se ven inmersos los pacientes; contribuyendo en la restauración temprana de su estado de salud adecuado, en disminución de los costos de hospitalización, costos sociales y laborales, repercutiendo así en la calidad de vida de las personas-

Por lo anterior se decidió realizar este estudio por medio del cual se tomaron los reportes de exámenes tromboelastográficos y se analizaron estadísticamente para así lograr conocer cuál es la correcta utilidad de dichas pruebas que hoy en día se tienen disponibles; logrando observar que la TEG muestra claramente una mayor cantidad de alteraciones hematológicas con relación a las pruebas convencionales utilizadas; lo cual se convierte en un hallazgo claro acerca de la gran ayuda que traen dichos exámenes diagnósticos en la práctica médica.

2. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

La Tromboelastografía se ha utilizado en múltiples campos clínicos, donde su implementación ha determinado un cambio importante en las conductas de los médicos anestesiólogos e intensivistas, que tienen contacto a diario con problemas de la coagulación. En este contexto, la sepsis ha sido una rama indispensable de realización de estudios a nivel internacional con el ánimo de reducir morbilidad y mortalidad relacionada con este estado clínico adverso. Distintos estudios globales han demostrado utilidad amplia de la TEG como son los resultados encontrados por Shore-Lesserson y colaboradores (1) , quienes indican que el uso rutinario del TEG, implica menos transfusión de componentes sanguíneos al compararse con una terapia transfusional, basada en pruebas de laboratorio rutinarias, en pacientes llevados a cirugía cardiovascular mayor. Esto implica una disminución de los costos y de la exposición innecesaria por parte de los pacientes a la sangre y sus derivados.

Las pacientes con riesgo de Coagulación intravascular diseminada (CID), dentro de las que podemos mencionar la sepsis son otro reto para su manejo anestésico. La valoración de esta patología mediante el TP, TPT, fibrinógeno y productos de la degradación del mismo aunque son confiables, hasta un 15% de las pacientes pueden tener valores normales de laboratorio, haciendo referencia a los productos de degradación de la fibrina, sin que esto refleje la realidad de lo que está ocurriendo, según refiere el estudio de stann et al del año 2014 (3); y es en este punto donde la tromboelastografía se convierte en un examen diagnóstico esencial para estos pacientes aquejados por esta condición.

Spiess BD y colaboradores adicionalmente compararon pruebas de coagulación estándar con el TEG y sonoclot, y donde a pesar de tener pruebas de coagulación normales existía disminución de los factores de fibrinólisis, proteína C y S y antitrombina III (4). 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. (6) A su vez Chang et al (5) demuestran que la tromboelastografía además de disminuir la cantidad de pacientes a los que se les realizó exámenes sanguíneos seriados, pudo establecer la correcta alteración hematológica en un 28% mayor en relación a los conteos sanguíneos convencionales; Así mismo logrando reducir los costos de hospitalización en un 12,3% y el tiempo de espera de los resultados en más del 54% respecto a lo anterior.

Y aunque la TEG es una técnica relativamente nueva de ayuda diagnóstica, ya a nivel de nuestro continente se vienen realizando una serie de estudios como los de Mata-Chacón et al (7) en Costa Rica que dan cuenta de la disminución de la

mortalidad y necesidad de aplicación de medicamentos en pacientes con sepsis, reduciendo el gasto en salud y aumentando el número de recuperaciones satisfactorias en hospitales de ese país.

Estudios como el de la sociedad Argentina de Sangre y Hemoderivados (8) nos plasman que la TEG se ha convertido en un examen veraz y confiable, con resultados falsos positivos de tan solo 8%, pero con un valor predictivo positivo de más del 96%, concluyendo que este reemplaza en todos los ámbitos a las pruebas convencionales para determinar alteraciones de la hemostasia, y a su vez necesidad de transfusión de hemoderivados.

Ya llegando al ámbito nacional, la tromboelastografía en Colombia es un tema novedoso que apenas inicia, y que seguramente con su adquisición en varios centros hospitalarios en el país, abrirá las puertas hacia la investigación en el área fascinante y compleja de la coagulación. Estudios como los de Echeverry et al (9) en el 2011 muestran los beneficios al comparar la tromboelastografía con métodos de coagulación convencionales, donde se pueden ver resultados distintos en cuanto a decisiones médicas basadas en transfusión de componentes y aplicación de medicamentos fibrinolíticos y Antifibrinolíticos. Igualmente relación de los valores de laboratorio alcanzados por ambas pruebas, y las posibles interacciones con medicamentos en los pacientes con diagnóstico de sepsis. Más allá de esto se decide realizar otro estudio que se presenta en el consenso colombiano de sepsis del año 2011 (10), donde muestran que la TEG es una prueba fundamental en el diagnóstico y tratamiento de la misma; entrando en los múltiples test de valoración con los que se cuenta en nuestro país. Todo esto sumado a los esfuerzos grandes que realiza la sociedad Colombiana de Anestesiología quien día a día intenta educar a la población médica en el uso de esta herramienta que no solo es eficaz en la sepsis, sino que juega un papel primordial en el tratamiento de diversas anomalías hematológicas causadas por enfermedades que otrora no podían haberse tratado de forma rápida y efectiva.

3. DESCRIPCIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

El rápido aumento de la incidencia y prevalencia en nuestro medio de enfermedades hematológicas desencadenadas por estadios patológicos del organismo como la sepsis, implica que el sector de la salud esté en la obligación de desarrollar mecanismos eficaces de diagnóstico y tratamiento de estos padecimientos, para poder mejorar las intervenciones en las personas que las padecen.

Por lo anterior, se desea tomar para el estudio a dicha población expuesta a estas alteraciones como lo son los pacientes con sepsis, en quienes la mortalidad aumenta en más de cinco veces, al igual que entorpece distintas variables de eficiencia de la atención en salud, lo que convierte a esta patología en un foco importante para ser abordada por los profesionales de la salud. Es por ello se quiere profundizar en una técnica que ha venido teniendo un incremento exponencial como medida salvadora en pacientes con alteraciones hematológicas, como lo es la tromboelastografía. Y es que lo anterior se debe a que en nuestro medio las pruebas convencionales dadas por muestras hematológicas enviadas al laboratorio, muestran un panorama estático de la red de la coagulación, y no se centran en verlo como se debe, como una cascada activa y fisiológica que va variando en el tiempo. Lo anterior conllevando a que la mortalidad de la sepsis se correlacione con las coagulopatías de más del 70 %. Por lo tanto la prevención del deterioro de la disfunción hematológica es una meta primaria en el tratamiento de los pacientes con sepsis.

Por ese motivo se concluyó que es mandatorio realizar un estudio y una búsqueda exhaustiva siguiendo una revisión objetiva de la tromboelastografía en los pacientes con sepsis internados en el HUHMP de Neiva, para así identificar los distintos patrones de alteración hematológica que se presenten; correlacionarlos de acuerdo a las pruebas convencionales de la hemostasia, y poder determinar en qué medida la tromboelastografía mejora los niveles de mortalidad, estancia hospitalaria, requerimiento de hemoderivados y así mismo disminuya costos en salud.

Teniendo en cuenta todas estas consideraciones, la pregunta que buscamos resolver con nuestro estudio es la siguiente: ¿Cuáles alteraciones funcionales de la coagulación son determinadas por tromboelastografía en los pacientes con sepsis hospitalizados en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo (HUHMP) de la ciudad de Neiva entre enero de 2014 a junio de 2015?

4. JUSTIFICACIÓN

La sepsis y las alteraciones hematológicas son un conjunto de alteraciones que juegan un rol esencial en los desenlaces médicos de los pacientes que las padecen. Su pobre diagnóstico, la falta de exámenes o ayudas con las que cuenta el personal clínico, y el pobre conocimiento que se tiene de las alteraciones que causan estas entidades a la población, se convierte en un pilar esencial en cuanto a la importancia de la realización de este estudio de investigación.

Se debe tener en cuenta que nuestro estudio analizará directamente a dicha población aquejada, pudiendo demostrar claramente cual ayuda diagnóstica aportará a mejorar desenlaces clínicos y económicos en el sector salud. Y es allí donde esta investigación contribuirá en el campo de la salud, debido a que como se mencionó anteriormente, existe un gran vacío de conocimiento en cuanto a este tema; dado por la falta de esmero en la génesis de nueva sabiduría, y por la falta de recursos humanos, tecnológicos y sociales que hacen que la brecha de decisiones respecto a la investigación se vea muy distante hoy en día.

Dentro de estos aportes del estudio se pueden palpar rápidamente algunos como son la innovación científica de los centros de salud locales frente al abordaje de patologías tan delicadas como la sepsis. Igualmente el desarrollo de herramientas de aprendizaje para el personal asistencial acerca de la correcta escogencia de los métodos para el diagnóstico de patologías en los pacientes, lo cual llevará a una drástica reducción de los costos en salud, de los desenlaces en salud dados por baja en la morbilidad, mortalidad y fracaso terapéutico; y por último en la mejoría de la calidad de vida de los pacientes.

Por último en el ámbito metodológico, los resultados y los análisis que se deriven de este trabajo, serán el punto de partida de nuevos focos de investigación, para que así se sigan realizando estudios de carácter prospectivo o de ensayos clínicos, que aumentarán el conocimiento de los profesionales de salud respecto a este tema.

Para finalizar es indispensable mencionar que a nivel local no existe ningún estudio o actividad investigativa que dé respuesta a las variables clínicas de nuestro medio hospitalario en cuanto a caracterización de alteraciones de la coagulación medidas por tromboelastografía en pacientes con sepsis, el impacto que tiene esta entidad en los desenlaces hemodinámicos, y los trastornos que produce la misma. Es por esto, que se hace casi mandatorio la necesidad de iniciar con dichas actividades académico-investigativas; y es allí donde este estudio que se pretende realizar se convierte en pionero en la región del Huila y el Surcolombiano, dando un valor agregado a su utilidad y necesidad de realización por parte del grupo investigador.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la existencia de alteraciones funcionales de la coagulación en pacientes con sepsis hospitalizados en el HUHMP determinado por medio de tromboelastografía durante los meses de enero de 2014 a junio de 2015.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Caracterizar sociodemográficamente a la población con diagnóstico de sepsis en el HUHMP.
2. Determinar las alteraciones de la coagulación en las pruebas convencionales utilizadas en el HUHMP de los pacientes con sepsis del estudio.
3. Determinar las alteraciones de la coagulación en tromboelastografía en los pacientes con sepsis del estudio.
4. Establecer la relación que existe entre los patrones tromboelastográficos y los patrones convencionales de pruebas de coagulación en pacientes con sepsis en el HUHMP.

6. MARCOTEÓRICO

6.1. DEFINICIÓN

La sepsis y los problemas de coagulación que se derivan de esta, son una de las complicaciones más frecuentes en las unidades de hospitalización de los centros médicos alrededor del mundo; lo que conllevan a que sean un desafío en el diagnóstico y tratamiento por parte del médico y su equipo de salud, para así poder resolver de la mejor manera dichos males que padecen los pacientes aquejados por esto.

Por lo anterior, lo primero a tener en cuenta para empezar a profundizar en el tema, son las definiciones de los términos asociados a sepsis más usados, y estas son:

Infección: Presencia de organismos en un sitio normalmente estéril, que usualmente, pero no siempre se acompaña de una respuesta inflamatoria del huésped.

Sepsis: Evidencia clínica de infección asociados a signos de respuesta Inflamatoria sistémica a la infección. Como condición debe haber dos signos de respuesta inflamatoria y un foco infeccioso detectado.

SIRS (Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica): El cual debe cumplir al menos dos de los siguientes criterios:

1. Temperatura $> 38^{\circ} \text{C}$ o $< 36^{\circ} \text{C}$ (hipertermia o hipotermia)
2. Frecuencia cardíaca > 90 latidos por minuto.
3. Frecuencia respiratoria > 20 respiraciones/ minuto o una presión arterial de $\text{CO}_2 < 32$ mm Hg.
4. Recuento de leucocitos > 12000 células/ mm^3 , < 4000 células/ mm^3 o más de 10% de formas inmaduras (cayados).

Sepsis severa: Sepsis con evidencia de al menos un órgano comprometido, dado por hipoperfusión de órganos: hipoxemia, elevación de ácido láctico, oliguria y estado mental alterado.

Choque séptico: Sepsis con hipotensión (Presión arterial Sistólica < 90 mmHg) a pesar de adecuado aporte de volumen con la presencia de hipoperfusión [18].

Pruebas de coagulación convencionales: Pruebas de laboratorio clínico usadas de manera rutinaria, estandarizadas actualmente para la evaluación de la coagulación e incluyen: PTT, PT con INR, Fibrinógeno, Productos de degradación del fibrinógeno y recuento plaquetario.

6.2. MONITORIZACIÓN DE LA COAGULACIÓN

Es el mecanismo por el cual la sangre se mantiene en estado líquido dentro de los vasos sanguíneos y cuando esta estructura es lesionada la formación del coagulo, reparar el daño y posteriormente disolver el coagulo. Este mecanismo normalmente protege a los organismos de la hemorragia y de la trombosis. Clásicamente se ha dividido en hemostasia primaria, La deficiencia de este sistema lleva hacia una tendencia al sangrado mientras que la activación excesiva puede resultar en trombosis [9].

Tradicionalmente este sistema se ha dividido en hemostasia primaria y secundaria, donde tras la lesión del endotelio se produce una exposición del colágeno, las plaquetas entran en acción fundamentalmente a través de los procesos de adhesión, reclutamiento, activación y agregación para formar el

Coagulo [1,9], para posteriormente adquirir resistencia por medio de la fibrina hasta que se alcanza la integridad vascular, iniciándose posteriormente el proceso de lisis del coagulo o fibrinolisis de los coágulos innecesarios [2].

La primera barrera hemostática es el endotelio vascular, su superficie limita la formación de la trombina y la adhesión de las plaquetas por diversos mecanismos. Una vez se produce una solución de continuidad en el endotelio, se produce una exposición del factor tisular (FT) que se une al factor VII del plasma, formando el complejo FT-FVII y así inicia la activación de la coagulación y de las plaquetas, activando el factor X y el IX. La trombina es el pivote de la hemostasia, siendo la

Función la de convertir el fibrinógeno en fibrina, además de activar los factores V, VIII y XI, generando más trombina y activación de plaquetas [2, 16,17].

La coagulación se produce en tres etapas interrelacionadas; la primera es la fase de iniciación, tiene lugar a nivel de células productoras de Factor Tisular: los fibroblastos o monocitos y la generación de los factores Xa, IXa y de trombina. La fase de amplificación se produce en la superficie de las plaquetas, activadas por la trombina, acumulan factores en su superficie, permitiendo el acople necesario para que tengan lugar las reacciones enzimáticas. Por último, la fase de propagación, en la cual las proteasas se combinan con los factores expresados en y la formación de fibrina para la posterior polimerización y así constituir un coágulo estable [9,14].

6.3. RESPUESTA COAGULANTE EN SEPSIS

La gran mayoría de los pacientes sépticos presentan algún grado de coagulopatía, que van desde cambios sutiles detectados por métodos sensibles, pasando por la prolongación de los tiempos de coagulación y descenso de plaquetas hasta la coagulación intravascular diseminada que se puede manifestar con sangrado, trombosis o ambas [8,15, 16].

Las alteraciones de la coagulación asociadas a sepsis pueden ser las resultantes del descenso de plaquetas, el consumo y el déficit de los factores de coagulación. Las manifestaciones hematológicas asociadas a la sepsis pueden encontrarse hasta en el 50 al 70% de los pacientes. La coagulación intravascular diseminada (CID) está presente en aproximadamente el 35% y la trombocitopenia en el 35 al 50%, predominantemente en los primeros 4 días de la estancia en UCI. La trombocitopenia se ha correlacionado con la severidad de la infección [1,15].

Los agentes infecciosos y las citoquinas (Factor de Necrosis Tumoral [TNF- α], Interleucina 1 [IL-1]) activan la coagulación al estimular la liberación del factor tisular desde los monocitos y el endotelio, cuando hay disrupción de este último [8, 9, 17]. Las citoquinas inflamatorias y la trombina deterioran el potencial fibrinolítico endógeno al estimular la liberación del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) de las plaquetas y el endotelio [8].

La coagulación intravascular diseminada (CID) se caracteriza por la activación de la coagulación por varios mecanismos como la expresión del factor tisular, el Insuficiente control de las vías anticoagulantes fisiológicas y la atenuación de la fibrinólisis por el PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno-1), lo que implica la activación sistémica de la coagulación y no la activación local (como en la hemostasia fisiológica), generando el depósito de fibrina y plaquetas en los pequeños vasos (arteriolas y capilares) y la trombosis microvascular en órganos críticos, como los riñones, el hígado y los pulmones, produciendo falla de cada

Uno de los órganos [1, 8,20].

La CID puede ser un fenómeno de defensa en patologías como la sepsis y el trauma, iniciando como una respuesta adaptativa, útil para prevenir la diseminación de los microorganismos a la circulación sistémica, limitando la exanguinación y promoviendo la cicatrización de las heridas, pero en casos de extrema severidad la CID lleva a una coagulopatía de consumo y a diátesis hemorrágica secundaria al consumo de plaquetas y de proteínas de la coagulación. La CID asociada a la sepsis y a estadíos tardíos del trauma, se manifiesta principalmente con trombosis microvascular y disfunción de órganos. Otras presentaciones en las que se puede encontrar CID asociadas o relacionadas con la sepsis son la CID con fenotipo fibrinolítico (hemorrágico) se evidencia en patologías malignas hematológicas; la CID asociado a

fibrinogenolisis se encuentra en entidades como la hipotermia, la acidosis y la coagulopatía dilucional secundarias a patologías como el trauma en fases tempranas y que acentúa aún más las pérdidas sanguíneas [20].

6.4. FUNCIÓN PLAQUETARIA EN SEPSIS

Las plaquetas son las células sanguíneas más pequeñas, anucleadas y de forma discoide, liberadas de los megacariocitos de la médula ósea, un conteo plaquetario normal se encuentra entre 150000 y 450000 por uL. Además del papel en la hemostasia, en la trombosis, también modulan la respuesta inflamatoria, la respuesta inmune y el proceso de cicatrización de heridas [2].

La sepsis es una de las causas más frecuentes de trombocitopenia, muchas veces pasada por alto. El bajo recuento de plaquetas se explica en parte en el atrapamiento que sufren estas en la microcirculación. Se considera que la sepsis estimula una alta producción de factor estimulante de colonias de macrófagos, llevando a los histiocitos a agregarse con los megacariocitos (células generadoras de plaquetas), lo que facilita la fagocitosis de estos y de los eritrocitos, este evento, conocido como síndrome hemofagocítico, favorece la liberación compensadora de trombopoyetina y factores estimulantes de colonias que no logra la producción necesaria de plaquetas ni de granulocitos [8,10].

Datos extractados de estudios post-mortem han encontrado sangrado difuso en varios sitios, necrosis tisular de los tejidos, microtrombos y trombos, consumo de plaquetas secundario y disfunción orgánica asociada [14].

La trombocitopenia se ha asociado con mayor riesgo de sangrado en pacientes sépticos, 4-5 veces mayor de sangrado que con recuentos plaquetarios más altos; siendo un factor independiente de mortalidad, la cual es mayor si se mantiene por más de 4 días o hay un descenso mayor al 50% del recuento plaquetario al ingreso a UCI, por lo anterior se ha validado su recuento en las escalas de mortalidad para cuidado intensivo como son el puntaje SOFA (sequential organ failure assesment) y el puntaje SAPS (simplified acute physiology score 3) [8].

A las plaquetas se les ha atribuido funciones de reparación de heridas y de coagulación, más se ha despreciado su papel en la respuesta inmunológica. Esta propiedad está dada por la habilidad de liberar péptidos proinflamatorios y a su vez ejercer acciones como efectores celulares, al entrar en contacto directo con bacterias, virus, hongos y protozoarios, liberando proteínas antimicrobianas y generando un efecto quimio táctico para macrófagos, linfocitos y neutrófilos [11].

Luego del descubrimiento de la expresión plaquetaria de CD40L, que estimula la activación endotelial y la inflamación vascular, y de la confirmación de la participación plaquetaria en la inflamación y en las enfermedades autoinmunes a través de la expresión de CD154, es lógico pensar que los productos derivados de las plaquetas puedan modificar la respuesta inmune. Datos recientes demuestran que las plaquetas modulan la activación de las células dendríticas, inducen la producción de Ig-G y favorecen la respuesta de las células T. Se propone entonces a la plaqueta una función vigilante, que influencia la respuesta inmune adaptativa e innata por medio de la inducción y amplificación de la respuesta, a través de señales quimiotácticas iniciadas luego de la interacción con el antígeno.

Un estudio multicéntrico realizado en Francia en pacientes con neumonía severa ingresados en UCI durante un periodo de 19 años demostró que a mayor grado de trombocitopenia mayor mortalidad, siendo un factor independiente de mortalidad y que se presenta con una alta incidencia en pacientes con esta patología [11]. Los principales factores plaquetarios que pueden a la trombocitopenia en la sepsis son alteración de la función plaquetaria, en la producción, aumento de la destrucción y el consumo, secuestro por el bazo y el endotelio.

Las plaquetas juegan un papel bien conocido en la hemostasia, pero también desempeñan un rol importante en la inflamación [13]. Durante la sepsis las plaquetas se unen a los Toll-like receptors (TLR), escapando de la circulación y permitiendo la presentación de moléculas bacterianas, resultando en una rápida producción de citoquinas y especies reactivas de oxígeno que llevan a vasculitis, daño tisular y producción de FNT [13]. Las plaquetas son segundas en número a nivel plasmático siendo superadas sólo por los glóbulos rojos, pero con una relación de factores quimiotácticos e inmunoestimulantes en respuesta a agentes extraños por célula mucho más alta que la de otras células vinculadas en esta respuesta.

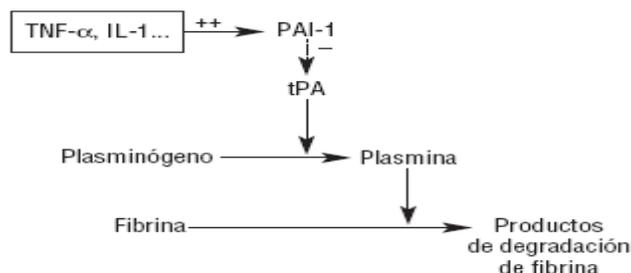
Al contacto con ciertos gérmenes, las plaquetas se agregan, se desgranulan, internalizan las bacterias, liberan proteínas antimicrobianas y especies reactivas de oxígeno, además expresan receptores tipo "Toll" (TLR: toll-like receptor, en inglés) y desempeñan un papel crucial en la protección contra la infección por helmintos [13]. Armados con estas herramientas, que han sido tradicionalmente asociadas a células de la respuesta innata, es notable que las plaquetas no se hayan clasificado en la actualidad como células efectoras de esta respuesta.

6.5. FIBRINOLISIS EN SEPSIS

La activación de la fibrinólisis (lisis de los polímeros de fibrina), lleva a la acumulación de plasmina (formada por la conversión del plasminógeno) que se degrada en fibrina. La conversión de plasminógeno se da por dos vías: el activador tisular de plasminógeno principalmente en el endotelio y el activador del plasminógeno parecido a la urokinasa [16].

En la sepsis la fibrinólisis es atenuada por 2 mecanismos: alfa2 antiplasmina que inactiva la plasmina de manera rápida; y los activadores de plasminógeno son inactivados por la PAI-1. Pacientes con sepsis severa tienen niveles elevados de PAI-1 y se relaciona con pobres resultados [16,17].

Fig 1. Inhibición del sistema de fibrinólisis. Mecanismo del PAI-1. *Med Intensiva*, 32 (6):304-11 (2008).



6.6. PRUEBAS DE COAGULACIÓN CONVENCIONALES

Ninguna prueba puede valorar mejor la coagulación que la historia previa hemostática de los pacientes, y es mucho más costo-efectiva, sin embargo se requiere a menudo realizar pruebas para valorar la hemostasia en el momento de la enfermedad. Los más utilizados son el recuento plaquetario, la concentración de fibrinógeno, el tiempo de trombina (TT), el PT y el PTT; estas pruebas se desarrollaron en la época de caracterización de la coagulación y no para valorar o estratificar el riesgo de sangrado clínico [2].

Recuento de plaquetas: Medición cuantitativa del número de plaquetas, no valora la función de estas. Un recuento plaquetario bajo no supone sangrado y un valor normal de plaquetas no garantiza la ausencia de sangrado. Estas mediciones se pueden hacer bien sea de manera manual o automatizada. La tecnología láser y la citología de flujo permite la medición de varias líneas celulares por tamaño, morfología, organelas intracelulares y moléculas de adhesión [2].

Después de una lesión en el endotelio vascular, las plaquetas son reclutadas para llenar la brecha producida, estas se adhieren a la proteína del subendotelio por medio de glicoproteínas específicas (GP). El Colágeno y el factor de von Willebrand expuesto se unen a las glicoproteínas GPI y a otros receptores de plaquetas. Esta activación produce cambios en la forma, formación de pseudópodos y liberación de gránulos, expresan los receptores de fibrinógeno (GP IIb/IIIa), permitiendo la formación del coágulo hemostático primario. Los fosfolípidos de la superficie plaquetaria son útiles para la activación de proteasas, generación de trombina y de un coagulo fibrina-plaqueta estable [2].

Fibrinógeno: El método de medición se basa en una dilución del plasma diez veces menor, para asegurar que el fibrinógeno es el paso limitante en la formación del coagulo; posteriormente se adiciona trombina y se realiza la medición del coagulo. Los resultados no se afectan con la heparina [2]. La concentración normal de fibrinógeno es de 180 a 220 mg/dl que se correlaciona con un tiempo de coagulación de 54 segundos +/- 2,5 segundos. La deficiencia de fibrinógeno 50 a 75 mg/dl se correlaciona con un tiempo de coagulación (ACT) mayor a 150 segundos [2].

Tiempo parcial de tromboplastina (PTT): Es más sensible a la heparina que el ACT, debido a los efectos de la heparina en los factores IX y X, lo que explica porque este método se prolonga debido a la sensibilidad de este a la heparina. La tromboplastina es extracto tisular que contiene factor tisular (FT) y fosfolípidos. La prueba solo usa la parte de los fosfolípidos como sustituto para activar al factor XII, de ahí deriva el nombre de la prueba [2]. La sangre para esta prueba es recolectada en un tubo con citrato produciendo un cese en la coagulación por unión al calcio, para realizar la prueba se adiciona nuevamente calcio y se realiza la medición del tiempo de formación del coagulo, el cual normalmente es de 28 a 32 segundos. El PTT es el tiempo de recalcificación del plasma sin plaquetas al que se agrega un sustituto plaquetario (tromboplastina parcial). Constituye una medida del sistema intrínseco de coagulación; no mide deficiencias del factor VII.

El plasma del paciente provee todos los factores de coagulación, excepto el ion calcio. El anticoagulante remueve el calcio de la sangre y la centrifugación, las plaquetas. El PTT depende de la totalidad de factores de coagulación involucrados en las etapas I, II y III, excepto calcio, plaquetas y factor VII.

Tiempo de protrombina (PT): Las deficiencias de vitamina K, factor VII o la terapia con cumarínicos pueden prolongar esta prueba; la inactivación del factor II con altas dosis de heparina pueden también prolongar esta prueba. Para la obtención de la prueba se siguen los mismos pasos que para la recolección del

PTT, el valor normal es de 12 a 14 segundos [2]. La tasa internacional de normalización (INR) es un índice que compara el valor del paciente con una preparación internacional [2].

6.7. MONITORIZACIÓN DE LA FIBRINOLISIS

Es una parte de la hemostasia, que regula la formación y la disolución del coagulo en respuesta al estímulo fisiológico apropiado; la disolución del coagulo comienza cuando la curación del endotelio se produce [2]. La fibrinólisis es un fenómeno normal en la formación del coagulo, pero si ocurre de manera sistémica es un estado patológico.

La fibrinólisis primaria se produce cuando los activadores fibrinolítico se liberan o se producen en exceso, durante el trasplante hepático por liberación del plasminógeno, cirugía de próstata por circulación excesiva de urokinasa, o administración exógena de agentes fibrinolíticos como la estreptoquinasa. En esta fibrinólisis se produce un clivaje del fibrinógeno a la plasmina produciendo productos de degradación del fibrinógeno (PDF).

La fibrinólisis secundaria se produce por mejoría de la coagulación como se demuestra en la coagulación intravascular diseminada (CID), cuando la coagulación y la fibrinólisis ocurren en exceso, durante cirugía cardiaca con uso de circulación extracorpórea, se produce fibrinólisis secundaria a la coagulación microvascular a pesar de la inhibición que se trata de producir con altas dosis de heparina [2]. La sepsis se relaciona con esta última forma de fibrinólisis.

6.8. TROMBOELASTOGRAFÍA

La tromboelastografía descrito por primera vez por Hellmut Hartert en 1948, es una prueba global de la hemostasia, de rápida realización a la cabecera del paciente, desarrollado principalmente para la valoración en pacientes con trasplante hepático y cirugía cardiaca [1,4,5]. Se basa en la medición de las propiedades viscoelásticas del coagulo desde la formación de este hasta la lisis, dicha información es útil para guiar la terapia con hemoderivados y la respuesta al tratamiento. Las pruebas de coagulación utilizadas rutinariamente como son el tiempo parcial de tromboplastina (PTT) y el tiempo de protrombina (PT) evalúan partes específicas de la cascada de la coagulación pero no su función en el tiempo ni su reactividad y acoplamiento con las otras fases del proceso; a su vez otras pruebas como el recuento de plaquetas (que no valoran la función plaquetaria) o el fibrinógeno (que no valora la interacción fibrinógeno-plaqueta durante la generación del coagulo) no son mediciones objetivas de la función e integralidad del proceso de coagulación. [1,2]. Se ha demostrado en los paciente de trasplante hepático y cirugía cardiaca una reducción en el drenaje de los tubos y los requerimientos de transfusiones con el uso de TEG

para guiar el diagnóstico y el estado de coagulación [2,5]. No existe en la literatura algún estudio que valide la prueba en la población general y menos por patologías específicas, esto partiendo de la base que no existe una prueba de oro para diagnosticar alteraciones de la coagulación en pacientes sépticos. Un estudio en población pediátrica grave latina encontró una diferencia significativa entre ambos grupos (TEG y pruebas convencionales), mediante análisis de varianza para TP, TTPa, Fibrinógeno y PLT ($p < 0.05$) y Chi cuadrada (para PT, PL y TEG). La TEG tiene una sensibilidad y especificidad de 44 y 92% respectivamente en los pacientes con trombocitopenia, y 91.6 y 57.4% en comparación con las otras pruebas [27].

En el tromboelastograma clásico se obtiene una muestra de sangre que es puesta en una cubeta la cual es rotada a una velocidad de 6 vueltas/minuto, rotación de $4^{\circ}25''$, para simular el flujo venoso y activar la coagulación, un coagulo se forma entre la cubeta y el sensor; la velocidad y la fuerza del coagulo son medidas por diferentes vías y depende de la actividad de sistema de coagulación plasmático, Función plaquetaria, la fibrinólisis entre otros [4,25]. Las diferentes etapas de la coagulación son verificadas en sus respectivos momentos, mediante el uso de cinco variables (fig. 4): [24]

Fig 2. Mecanismo analizador del tromboelastógrafo. Haemoscope technology. (www.haemoscope.com).

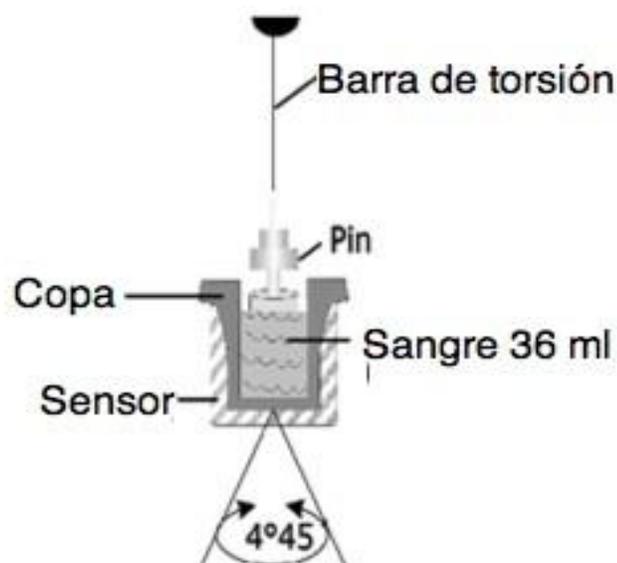


Fig 3. Analizador de tromboelastograma, Tromboelastógrafo 5000. *Blood Coagulation and Fibrinolysis 2001. Vol 12, No 5.*

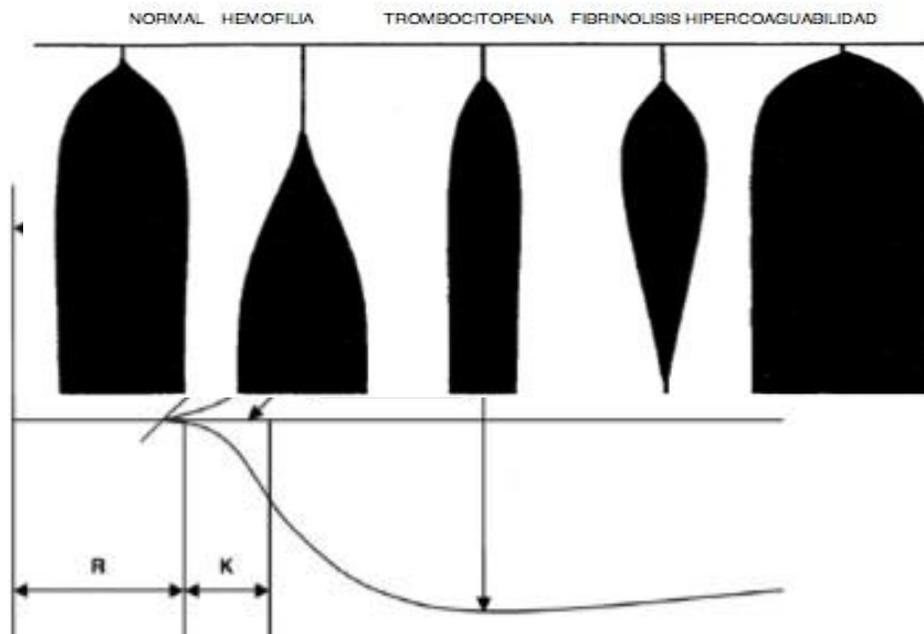


1. **El valor de R: tiempo de reacción.** Evalúa el tiempo transcurrido desde que se coloca la muestra y comienza la formación de las primeras bandas de fibrina. Representa la velocidad de inicio de formación del coágulo. Puede prolongarse cuando existen deficiencias de factores de coagulación, acción de heparina, warfarina e incluso de heparinas de bajo peso molecular. Su acortamiento implica hipercoagulabilidad de cualquier etiología (cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante). Su valor normal va de 4 a 8 minutos.
2. **El valor de K (clotkinetics): tiempo de coagulación:** Evalúa el tiempo de formación del coagulo y también la fortaleza de este. Representa el lapso que transcurre desde el comienzo de la formación del coágulo hasta que llega a su máxima fuerza, o sea que alcanza un diámetro de 20 mm. Este tiempo se puede acortar cuando hay aumento en la función plaquetaria o elevación del fibrinógeno y prolongar por deficiencia de factores de coagulación o por anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios. Su valor normal va desde 55-73 mm.
3. **El ángulo alfa:** Formado por el brazo de R y la pendiente de K, refleja la velocidad de formación del coágulo, por lo que aumenta su angulación cuando existe hiperagregabilidad plaquetaria o aumento de fibrinógeno y disminuye por anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios. Su valor normal va de 45 a 74 grados.
4. **El MA (amplitud máxima):** Es el reflejo de la fuerza del coagulo, evalúa el momento de máxima fortaleza. Medición directa de la interacción de la fibrina y de las plaquetas por vía de IIb/IIIa.
5. **El CI (índice de coagulación):** mide en forma global el estado de

coagulación, emplea una fórmula matemática para evaluar los 4 parámetros anteriores para asesorar la coagulación. Tiene un valor normal entre -3 y 3; valores inferiores de -3 indican hipocoagulabilidad y mayores de 3 hipercoagulabilidad.

6. **LY30 (lisis a los 30 minutos)**: es la medida del porcentaje de lisis del coágulo después que ha alcanzado su máxima estabilidad. Se aumenta en los estados donde hay algún grado de fibrinólisis secundaria [1, 3,4]. Su valor normal va del 0 al 8%.
7. **MA**: mide la firmeza del coágulo en forma global, su valor se da en dinas x cm². La fórmula es: $5000 \text{ MA} / 100 (\text{MA})$. Es una medida sensible a pequeños cambios en MA, que reflejan alteraciones en la firmeza del coágulo.

Fig 4. Apariencia típica de un tromboelastograma. R es la distancia en milímetros desde donde empieza hasta donde se comienza a ampliar. K es la distancia desde que se amplía 1 milímetro hasta que se amplía 20 milímetros. Angulo es el Angulo



desde la línea media hasta la tangencial. MA es la amplitud máxima del trazo; FI30 es el reflejo de la fibrinólisis que ocurre en los primeros 30 minutos, representa el porcentaje de reducción del MA a los 30 minutos, se calcula con la fórmula anexa en la gráfica. (Journal of Surgical Research 2001. 98: 52–58) (Thrombosis Research 2009).

Beneficios demostrados del TEG en cirugía cardiaca y trasplante hepático:

1. Dado el reciente interés y los cambios en el sistema de salud a través del mundo, la reducción de costos es importante en la actualidad para la supervivencia de las entidades de salud, el TEG permite una valoración más amplia de la coagulación con una reducción de los costos.
2. Permite de una manera rápida la detección de muchas condiciones clínicas (guiar diagnóstico)
3. Permite guiar los requerimientos de transfusión (guiar tratamiento). Reduciendo la frecuencia y el volumen de las transfusiones, reduciendo la necesidad de reintervención, de complicaciones asociadas a transfusión [6,7].
4. Reduce el número de pruebas para valorar la coagulación.
5. Promueve la extubación temprana.

Las cirugías cardiacas consumen una gran cantidad de productos sanguíneos y no todas las pruebas de valoración hemostática son eficaces. A pesar de las estrategias para reducir las necesidades de hemoderivados, el uso de terapia antifibrinolítica profiláctica, el ajuste de las dosis de heparina y protamina que han disminuido la necesidad de drenaje por tubos y de transfusiones, esta última todavía se sigue necesitando [6].

El estudio prospectivo en cirugía cardiaca, por Linda Shore-Lesserson. "Intraoperative [Thrombelastograph® Analysis] (TEG[®]) Reduces Transfusion Requirements.", el estudio High-Dose Aprotinin Therapy: A Review of the First Five Years Experience y el estudio en trasplante hepático: "Blood Product Transfusion Therapy after Liver Transplantation(LT): Comparison of the [Thrombelastogram®]

(TEG[®]) and Conventional Coagulation Studies (CCS), reportaron una reducción de la incidencia de transfusión, del porcentaje de hemoderivados transfundidos y los costos de las pruebas utilizadas [6].

Para finalizar, es importante anotar que los valores de referencia brindados por el fabricante, son una guía para la interpretación de la prueba, pero pesa en

muchos casos la el juicio clínico para tal interpretación.

En un estudio brasileiro en pacientes sanos, se encontró diferencias significativas en los reportes de las pruebas realizadas a tales pacientes, encontrando que hasta 10 de 118 pacientes evaluados hubiesen sido erróneamente diagnosticados con alguna alteración hematológica con base en los valores de referencia, por lo que variables demográficas pueden tener relevancia en la interpretación del tromboelastograma [19] .

7. HIPÓTESIS

La tromboelastografía muestra alteración cuantitativa en los patrones funcionales de la coagulación en los pacientes con sepsis, y esa alteración es de mayor proporción con respecto las pruebas convencionales de la coagulación.

8. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Sub-variables	Definición	Indicador	Nivel de medición
Características sociodemográficas	Conjunto de datos que se relacionan con la identificación y otras particularidades de cada sujeto de la población en estudio.	Edad	Años cumplidos	Número de años	Razón
		Sexo	Género del paciente	Femenino/masculino	Nominal
Patrones funcionales de coagulación	Conjunto de características dadas por las pruebas de diagnóstico de la hemostasia, donde se evalúan los distintos procesos biológicos de la cascada de la coagulación que se realizaron en la población a estudio.	Recuento de plaquetas	Número de plaquetas encontradas en sangre	plt	Razón
		Fibrinógeno	Medición de los niveles de fibrinógeno en plasma	fib	Razón
		Tiempo de trombolastina	Medición del tiempo de formación del coagulo al adicionar calcio	PTT	Razón
		Tiempo de trombina	Medición del tiempo de coagulación	PT	Razón
		Índice internacional de normalización	Comparación del valor del paciente con una preparación internacional	INR	Razón
		Tiempo de coagulación Clotkinetics	Formado por el brazo de R y la pendiente de K, refleja la velocidad de formación del coágulo	K	Razón
		Angulo Alfa	Formado por el brazo de R y la pendiente de K, refleja la velocidad de formación del coágulo	Angulo	Razón
		Amplitud máxima	Reflejo de la fuerza del coagulo, evalúa el momento de máxima fortaleza	MA	Razón

		Índice de coagulación	Mide en forma global el estado de coagulación, emplea una fórmula matemática para evaluar los 4 parámetros anteriores para asesorar la coagulación	CI	Razón
		Lisis a 30 minutos	Medida del porcentaje de lisis del coágulo después que ha alcanzado su máxima estabilidad	LY30	Razón
		Sangrado	Perdida sanguínea por cualquier sitio descrita en la historia clínica por causa de la sepsis	SI/NO	Nominal
Antecedentes farmacológicos	Haber recibido o estar recibiendo medicamentos antes o al momento de la realización de las pruebas hematológicas.	Uso de Anticoncepción	Haber tomado medicamentos antes o durante la toma del examen.	SI/NO	Nominal
		Uso de Antiagregantes	Haber tomado medicamentos antes o	SI/NO	
		Uso de AINES	Haber tomado medicamentos antes o	SI/NO	
		Uso de Anticoagulante	Haber tomado medicamentos antes o durante la toma del examen.	SI/NO	

9. DISEÑO METODOLÓGICO

9.1. TIPO DE ESTUDIO:

Estudio observacional descriptivo de corte transversal y de carácter retrospectivo. Es observacional porque no hay intervención del investigador, limitándose únicamente a medir las variables que fine el estudio. Es descriptivo ya que se centra en la recolección de datos que describan la situación tal y como se está presentando. Es transversal y retrospectivo ya que se utiliza un momento concreto en el tiempo para desarrollar el estudio, y los datos obtenidos son anteriores a la realización del mismo.

9.2. UBICACIÓN DEL ESTUDIO:

El estudio se desarrollará en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, el cual es un centro médico especializado de tercer nivel de complejidad, que cuenta con 4 unidades de Cuidados Intensivos, 5 pisos de hospitalización, unidad de atención de urgencias, unidad cardiovascular, salas de cirugía, y múltiples dependencias clínicas que garantizan los procedimientos y obtención de datos para el estudio.

9.3. POBLACIÓN:

La población a estudio son los pacientes con sepsis hospitalizados en el HUHMP a los cuales se les haya realizado tromboelastografía durante su hospitalización.

9.4. MUESTRA Y MUESTREO:

El tipo de muestra fue no probabilística y de tipo no representativa, donde se tomó en cuenta la forma de selección de pacientes. (donde se tienen en cuenta tres tipos de muestreo, los cuales son por conveniencia, por criterios y por cuotas). Así mismo, para el presente estudio epidemiológico la técnica de muestreo de los pacientes fue realizada por criterios donde se especifican y utilizan los criterios de inclusión y exclusión definidos por los investigadores para cumplir con los requisitos de la investigación.

9.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes mayores de 18 años.

- Pacientes con diagnóstico de sepsis en la historia clínica, internados en el HUHMP por cualquier foco séptico a quienes se les haya realizado prueba de tromboelastografía a partir de enero de 2014 hasta junio de 2015.

9.6. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes con alteración primaria conocida de la coagulación serán excluidos.
- Pacientes embarazadas.
- Sangrado/coagulopatía de cualquier causa médica o quirúrgica explicada en la historia clínica diferente a sepsis.
- Pacientes con prueba de tromboelastografía realizado por una causa expresa en la historia clínica diferente a su estado séptico.

9.7. TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se usó la técnica de búsqueda mediante la revisión de las fichas de registro de los pacientes con diagnóstico sepsis en el HUHMP a quienes se les haya realizado tromboelastografía como parte de su manejo entre enero de 2014 a Junio de 2015.

9.8. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. Se obtuvieron las fichas de registro de los pacientes con diagnóstico de sepsis a quienes se les realizó tromboelastografía a partir de enero de 2014 (momento en el que se introdujo el equipo al hospital) hasta junio de 2015.
2. Se realizó una búsqueda exhaustiva de las historias clínicas descartando pacientes que no tuvieran los criterios de inclusión, o que presentaran los criterios de exclusión.
3. Se obtuvieron los registros aptos para el estudio, y se procedió a buscar los resultados arrojados por la tromboelastografía de dichos individuos.
4. Se aplicó el instrumento de recolección diseñado, evaluando las distintas características sociodemográficas, los antecedentes medicamentosos que pudieran alterar la coagulación y los parámetros de Tromboelastografía.

9.9. INSTRUMENTO

La información fue recolectada por medio de un formulario que fue elaborado en el programa epi info 7. Dicho elemento fue empleado para la obtención de los datos contiene las variables previamente determinadas como son: características sociodemográficas, patrones funcionales de la coagulación y antecedentes farmacológicos. Los cuales se analizaron teniendo en cuenta la revisión bibliográfica en la elaboración del mismo. (Anexo 1)

9.10. PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS

Los datos fueron recolectados y compendiados en una base de datos del programa Excel. Posteriormente se trasladó dicho base de datos al software gratuito estadístico R project versión 2-12.2, donde se hicieron diversos pasos de verificación de correcta digitación de las variables y la información.

Una vez se superó el paso anterior, se procedió a realizar un análisis estadístico descriptivo de variables cuantitativas y cualitativas con ayuda del programa mencionado. En este punto se determinó el análisis univariado, para así proceder a interpretar y obtener la información acerca de la existencia de alteraciones funcionales de la coagulación determinadas por tromboelastografía en los pacientes con sepsis hospitalizados en el HUHMP.

La presentación de los datos obtenidos se decidió efectuar por medio de tablas que condensan la información que obtuvo; con la respectiva discusión y sus conclusiones.

9.11. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio por sus características metodológicas, no requiere la aplicación del consentimiento informado para la realización del mismo. De acuerdo con la resolución 8430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud, artículo 11, la presente investigación se considera sin riesgo.

Según lo referido en el artículo 11: Las investigaciones sin riesgo, son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias

clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Para el desarrollo de este estudio se recogieron datos de la historia clínica de manera retrospectiva, por lo que no se afectó en ningún momento las conductas llevadas a cabo en los pacientes. Pese a la ausencia de riesgo alguno para los pacientes, la información obtenida de las historias clínicas para la elaboración de este proyecto se realizara única y exclusivamente con fines científicos e investigativos, respetando de esta manera el derecho de reserva de identidad y manteniendo la integridad de los pacientes. Se solicitó el respectivo permiso a Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva para la utilización de la información y en ningún momento, personas diferentes a los investigadores y médicos tratantes tendrán acceso a dichos datos.

10. RESULTADOS

Se obtuvieron 45 pacientes en total admitidos en el HUHMP quienes cursaban con sepsis y se les había realizado tromboelastografía en su hospitalización.

Tabla 1. Características generales de la población a estudio

VARIABLES	N(45)	Porcentaje (%)
Sexo		
Femenino	19	42
masculino	26	57
Edad		
Media (DS)	59,6 (16.3)	
Percentil 10	41	
Percentil 25	50	
Percentil 50	59	

Se observó que la mayoría de los pacientes tratados por complicaciones relacionadas con la coagulación eran personas del género masculino. Esto es un punto esencial pues dilucida que el género masculino puede estar más asociado a alteraciones de la coagulación ya sea por sus características poblacionales o predisposición genética; aunque cabe resaltar que lo anterior no representa una diferencia muy significativa en este caso, ya que la población de este estudio fue pequeña.

En cuanto a la variable de edad se pudo encontrar que la media de edad fue de 59,6 años lo que hace pensar que los pacientes añosos tienden a desarrollar muchas más alteraciones frente a los pacientes de un grupo etario bajo; confirmándose con la medida del percentil 10 que dio como resultado una edad media presente de 41 años. Lo anterior puede ser producto de enfermedades crónicas previas o comorbilidades múltiples.

Tabla 2. Antecedente farmacológico

	n(45)	Porcentaje (%)
Sin medicación	5	11.11
ASA*	14	31.11
Sin datos	5	11.11
ASA* + AINES*	1	2.22
ASA* + HBPM Profiláctica	3	6.67
ASA* + CLOPIDOGREL	5	11.1
HBPM* Profiláctica	10	22.22
HBPM* Terapéutica	1	2.22
WARFARINA	1	2,22

*HBPM: heparina de bajo peso molecular. ASA: ácido acetilsalicílico, AINES: antiinflamatorios no esteroideos. En esta tabla, se relacionó la medicación que estaba recibiendo el paciente al momento del ingreso a la institución hospitalaria. El Ácido acetilsalicílico (ASA), fue la medicación más frecuente en esta población con un 31.11%, seguida por la Heparina de bajo peso molecular profiláctica en el 22.22% de los datos analizados. Es de notar que no se presentaron casos de pacientes que estuviesen medicados con HNF (Heparina no fraccionada). De igual manera se encontraron casos de pacientes que estaban medicados con más de uno de los medicamentos incluidos en la tabla, como era el caso de la combinación ASA y AINES la cual tuvo un porcentaje de representación del 2.22%, la combinación ASA con HBPM profiláctica del 6.67% y la combinación conocida entre ASA y Clopidogrel la cual tenía un porcentaje de representación del 11.11%.

El 51,11% de los pacientes recibieron de manera aislada o combinada ASA como parte de su manejo, esto pudo obedecer a que la institución es un centro donde predominan las patologías cardiovasculares. Estos porcentajes solo soportan el efecto por el cual están diseñados estos medicamentos puesto que todos tienen un efecto anticoagulante en los pacientes que los utilizan y es relevante en los pacientes a quienes se realiza tromboelastogramas, a excepción de los pacientes que recibieron heparinas ya que la prueba se realizaba con heparinasa en este tipo de pacientes, siguiendo los protocolos de la institución para evitar la interferencia de este medicamento en los resultados de los tromboelastogramas.

Tabla 3. Sangrado

Sangrado	n(45)	Porcentaje (%)
Sin datos	8	17.78
SI	24	53.33
NO	13	28.89

En cuanto a la variable de sangrado, se encontró en más del 53.33% lo que muestra que el sangrado fue un factor relacionado con la implementación del tromboelastograma como herramienta terapéutica y diagnóstica, por el contrario el 28.89% de los pacientes no presentaron ningún tipo de sangrado.

En las siguientes tablas se muestran las alteraciones en las pruebas convencionales de la coagulación, seguido de las alteraciones en los patrones de la tromboelastografía.

Tabla 4. Relación normalizada internacional (INR)

INR inicial*	n(45)	Porcentaje (%)
Datos faltantes	2	4.44
Menor de 1.5	32	71.11
Entre 1.6 y 2.5	10	22.22
Mayor de 2.5	1	2.22

*Valor de INR (Menor de 1.5: 1) (Entre 1.6-2.5: 2) (Mayor o igual a 2.6: 3)

En primera medida se halló que el 71.11% presentaron un INR inferior a 1.5, descartando en este grupo de pacientes la presencia de disfunción hematológica, el 24.4% tenían un INR mayor de 1,5, lo que corresponde a la presencia de coagulopatía secundaria al consumo de factores de coagulación.

Tabla 5. Tiempo parcial de tromboplastina (PTT)

PTT	n(45)	Porcentaje (%)
Sin datos	3	6.67
Menor de 35 seg	17	37.78
Entre 35 y 50 seg	17	37.78
Mayor de 50 seg	8	17.78

Seguido a esto, en la variable PTT (*Tabla 5*), se encontró que un 37.78% de los pacientes presentó un valor normal (menor a los 35 segundos); un porcentaje equivalente se encontró en el intervalo de 36 a 50 segundos y el 17.78% en niveles superiores a 50 segundos lo que demostró que las anomalías en los factores de la coagulación estuvieron presentes en más del 55,56% de la muestra.

Tabla 6. Recuento plaquetario

Plaquetas Inicial*	n(45)	Porcentaje (%)
Sin datos	3	6.67
Menor de 100.000	16	35.56
Mayor de 100.000	26	57.78

*Recuento de plaquetas (Menor de 100.000 u/l: 1) (Mayor de 100.000 u/l: 2)

El análisis plaquetario es un parámetro obligatorio en los análisis sanguíneos de rutina en la institución. En el primer análisis (*Tabla 7*) se reportó que el 57.78% de la muestra tuvieron un recuento normal, frente a más del 35% que presentaban trombocitopenia. Dentro de los pacientes que no se tuvo datos existen aquellos en

los cuales el laboratorio por errores humanos no digitó el número de plaquetas obtenidas en el estudio.

Tabla 7. Niveles de fibrinógeno y Dimero D

Fibrinógeno*	n(45)	Porcentaje (%)
Sin datos	38	84,36
Mayor de 200	3	6.66
Menor de 200	4	8.88

PDF*	n(45)	Porcentaje (%)
Sin datos	29	64.38
Positivo	8	17.76
Negativo	8	17.76

*Niveles de fibrinógeno: (No reportado: 0) (>200: 1) (menor de 200 o normal: 2)
 *Niveles de fibrinógeno: (No reportado: 0) (positivo: 1) (negativo o normal: 2)

En la tabla adjunta en la que se valoraron los niveles de fibrinógeno y de PDF, se encontró un déficit importante de datos, que equivalía al 84,3% de los pacientes; por lo que la información de esta variable no fue confiable, debido a que era una muestra que no era significativa y por lo tanto no aporta ninguna conclusión.

10.1. ANÁLISIS DE LOS PATRONES DE LA TROMBOELASTOGRAFÍA

Tabla 8. Tromboelastograma

Patrones TEG Inicial*	n(45)	Porcentaje (%)
Normal	6	13.33
Baja Función de Plaquetas	3	6.67
Hiperfunción Plaquetas	12	26.67
Deficiencia de factores	17	37.78
Hipofibrinogenemia	5	11.11
Baja función de plaquetas	2	4.44

*Reportes tomados del equipo. Valoración cualitativa del equipo

Como medida de control en el proceso de la ejecución del TEG, se realizó una clasificación cualitativa de las características de los coágulos generados en los análisis sanguíneos, como se observó en los resultados un 37.78% de los análisis realizados mostraron una deficiencia de factores de la coagulación, un 26.67% hiperfunción plaquetaria, lo cual está acorde con la trombocitopenia encontrada en las pruebas convencionales durante el análisis comparativo, un 13.33% de los pacientes mostraron un patrón normal. El predominio en el déficit de factores de coagulación encontrada se relacionó con la encontrada en las pruebas convencionales de coagulación, pero llamó la atención que únicamente el 13% de

los tromboelastogramas mostraron un patrón normal contrastando con las pruebas convencionales en donde la mayoría de los pruebas reportaron un rango de normalidad, con lo que se concluye que se presenta un subdiagnóstico en las pruebas convencionales.

Tabla 9. Resultados del TEG

Tiempo de reacción R inicial*	n(45)	Porcentaje (%)
Normal	27	60.00
Menor de 2	0	0.00
Mayor de 3	18	40.00

Intervalo de K Inicial*	n(45)	Porcentaje (%)
Normal	34	75.56
Prolongado	10	22.22
Corto	1	2.22

Angulo Inicial*	n(45)	Porcentaje (%)
Normal	30	66.67
Obtuso	1	2.22
Agudo	14	31.11

Rango de MA Inicial*	n(45)	Porcentaje (%)
Normal	21	46.67
Amplia	13	28.89
Corta	11	24.44

Ly30 Inicial*	n(45)	Porcentaje (%)
Normal	42	93.33
Bajo	3	6.67
Alto	0	0.0

IC Inicial*	n(45)	Porcentaje (%)
Normal	27	60.00
Hipocoagulabilidad	16	35.56
Hipercoagulabilidad	2	4.44

**Tomado según valores del fabricante del equipo.*

En la variable R (tiempo de reacción) el 60% de la muestra en estudio presento un rango normal mientras que el 40% restante mostró un rango de R prolongado, que equivaldría a un déficit de factores de coagulación. Al analizar los niveles de K (tiempo de coagulación) se reportó un 75.56% de la población entre normal,

mientras que en el 22.2% mostro un valor de K prolongado, que también está acorde con una deficiencia de factores. De la misma manera se puede encontrar este patrón con el uso de antiagregantes plaquetarios. Por otro lado, un ángulo normal se encontró en el 66.67% de los pacientes mientras que el 31.11% revelaron un ángulo alfa agudo, que estaría en relación con el uso de anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios (el 51% de la muestra recibió ASA durante el estudio), un ángulo aumentado se vio en estados de hiperagregabilidad plaquetaria o hiperfibrinogenemia, del cual solamente se documentó 1 caso. Ahora bien, en el análisis de la amplitud máxima, el 46.67% de los pacientes tratados presentó un patrón normal. En relación con el MA amplio se evidenció en solo el 28.89%, el MA corto se asoció con el uso de ASA en esta población con un 24,4%. Al analizar el LY 30 (lisis a los 30 minutos) se presentaba en el 93.33% un patrón de normalidad en dicha variable De igual modo al análisis del MA, el índice de coagulabilidad mostró un comportamiento similar ya que el 60% de los pacientes exhibió un patrón de normalidad, también es de notar que en el 4.44% de los pacientes presentaron un patrón de hipercoagulabilidad.

Solamente al 13.33% de los pacientes se les identifico un trastorno de la coagulación por ambos métodos (TEG vs Convencional), en estos pacientes el INR fue prolongado, de igual manera el R se encontró mayor a 8, considerándose anormal: adicionalmente el 48.89% de la muestra presento patrones de normalidad entre ambas pruebas. El 31.11% de los pacientes analizados presentaron anomalías en el PTT al tiempo que sus valores R del TEG, eran mayores de 8. Se encontró que el 17.78% de los pacientes presentaron alteración en el PTT al mismo tiempo que presentaban valores de K largos o cortos, aunque el valor que más se relacionaba es el K prolongado ya que demuestra déficit de factores. En la comparación de los reportes sobre plaquetas y el patrón cualitativo del TEG, se mostró que en el 4.44% de los pacientes que presentaban disfunción plaquetaria por TEG, tenían plaquetas menores a 100.000, de igual forma cabe resaltar que tan solo el 2.22% de los pacientes enseñaron plaquetas menores a 100.000 y reportaban un patrón del TEG normal. Por otra parte, en la comparación entre el fibrinógeno y el patrón cualitativo del TEG, es de resaltar que el 15.56% de los pacientes de la investigación presentaban un fibrinógeno al ingreso menor a 200, al mismo tiempo que mostraron en el TEG deficiencia en algún factor de la coagulación. Al igual que con el fibrinógeno, se encontró en el 11.11% de los pacientes un dímero D positivo al igual que una deficiencia en algún factor de la coagulación por medio de la implementación del TEG.

En la comparación entre la medicación de los pacientes al ingreso de la institución, con el reporte de R generado por el TEG, el 11.11% de los pacientes reportaron anomalías en los valores de R mientras se hallaban consumiendo ASA al momento de la hospitalización. En contraste a la comparación de la medicación con el reporte de K, el 13.33% de los pacientes que reportaban anomalías en el valor K se encontraban medicados con ASA, en el momento del ingreso a la institución de salud.

11. DISCUSIÓN

Las alteraciones hematológicas en los pacientes sépticos críticamente enfermos están descritas en la literatura médica y se establecen dentro de las alteraciones fisiológicas medibles y evidentes para estos pacientes y respecto a lo cual comúnmente se toman decisiones de transfusión de hemoderivados. Este es de los pocos estudios disponibles en la literatura colombiana que describe los hallazgos del TEG en grupos de pacientes sépticos y el cual incluyó revisiones disponibles en la literatura mundial.

Al revisar la literatura, los hallazgos del estudio son similares a los resultados del estudio realizado en pacientes con cáncer en los que no encontró una relación exacta entre las pruebas convencionales y el TEG, ya que las primeras terminan de valorar la coagulación cuando se forman las primeras bandas de fibrina, haciendo al TEG un método más sensible (25). Así mismo, estos datos tienen semejanzas con los obtenidos en el estudio PROWESS (Recombinant Human Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis) donde se observó una disminución en la actividad de los factores de coagulación determinados por tromboelastografía.

La revisión de este trabajo, arrojó un primer dato que es el género que más se afecta por sepsis y alteraciones hematológicas como lo es el masculino; donde la frecuencia reportada en otros trabajos se divisa que predomina el género masculino con un 63% de la muestra [26]. A su vez el hallazgo de TEG anormal en la mayoría de los pacientes deja ver en primer lugar que si se encuentran deficiencias dentro de las pruebas funcionales. Este es un resultado esperado en pacientes sépticos que se puede explicar por la disfunción hepática con que pueden cursar y por la pérdida de proteínas en los procesos de estrés; concordando con estudios ya realizados en esta materia.(27)

Seguidamente se encontró a la alteración de la función de las plaquetas y, contrario a lo esperado según los reportes en la literatura para pacientes sépticos, la hiperfuncionalidad plaquetaria fue el hallazgo predominante en este tipo de alteración. La alteración en la función plaquetaria dada por hiperfuncionalidad plaquetaria contrasta con el alto uso de transfusión de plaquetas, solas o en combinación con otro hemoderivado. Este hallazgo podría sugerir un estado protrombótico o de actividad plaquetaria aumentada en los pacientes sépticos. En nuestro estudio hay divergencia y es un ítem que se debe seguir detalladamente en otros estudios que se realicen, y que tomen dicha variable bajo un estricto control de sesgos, puesto que es un punto esencial para así poder entender si en estos pacientes existe o no hiperfuncionalidad como lo dice la literatura al respecto(28); y a su vez dirigir el tratamiento en relación a esto.

En las pruebas de coagulación convencionales fue frecuente el reporte de pruebas

de protrombina normales (71%) pero no así para la tromboplastina, los PDF, el fibrinógeno y el recuento plaquetario. En estos últimos tres grupos la frecuencia de aparición siempre fue alta, igual que los TEG anormales, lo que indica que en la mayoría de los pacientes de este grupo en estudio es posible hallar alguna alteración de la coagulación. En ambas pruebas de coagulación, tanto TEG como convencionales, hay una alta frecuencia de resultados anormales para este grupo de pacientes, sin embargo, la concordancia entre cada prueba convencional y su equivalente en las mediciones del TEG no fue significativo en ningún caso. Hay varios factores que pueden explicar esta falta de concordancia, entre los cuales están algunos no evaluados como el estado nutricional, los gérmenes vinculados, los procedimientos quirúrgicos realizados o el uso de soporte renal.

De igual manera, variables como el sangrado y la causa de ingreso pueden afectar de forma independiente los resultados en cada grupo (pruebas convencionales anormales y TEG anormal) y no conocemos su distribución en este grupo de pacientes.

Otras variables evaluadas fueron el sangrado. El sangrado estuvo presente en más de la mitad de los pacientes. Esta variable podría tener un peso importante en las decisiones terapéuticas de transfusión y en el tiempo de estancia por la morbilidad asociada. No debe descartarse la presencia de sangrado como una de las causas de toma de TEG y por tanto esta condición pudo haber sesgado los resultados en este grupo de pacientes. En la literatura hay pocos estudios acerca de la posibilidad de sangrado en pacientes con sepsis, pero se han descrito casos en los que la coagulopatía tanto por factores de coagulación, alteración en la función de plaquetas y toxinas o etiologías dadas por el agente causante de la sepsis, lo que ocasiona sangrados no detectados por el personal médico, y que inciden en los desenlaces en cuanto al manejo y recuperación del paciente. (28)

Respecto a la influencia que la medicación con antiagregantes pudiera tener sobre el TEG para pacientes con ASA o con ASA más clopidogrel los hallazgos no son concluyentes y no se pueden comparar con lo proyectado en lo expuesto en la literatura. En cuanto a la utilización de heparinas, esta medicación no influyó los resultados, esto podría explicarse en que las muestras de esta población fueron procesadas con heparinasa para evitar su efecto en la tromboelastografía

No se determinó estadísticamente la concordancia entre los reportes del TEG y la conducta terapéutica dado que no hacía parte de los objetivos de este estudio, sin embargo el porcentaje de presentación de hiperfunción plaquetaria o de fibrinólisis no se relaciona con una frecuencia alta de disfunción; por lo que a futuro se debe establecer en un estudio prospectivo el peso independiente de cada prueba en la toma de decisiones terapéuticas y la significancia del TEG en la toma de decisiones del clínico.

12. CONCLUSIONES

Por lo anteriormente expuesto, se concluyó que la valoración funcional del TEG si muestra alteraciones funcionales de la coagulación en los pacientes que padecen sepsis; y podría aportar de manera integral y con mayor sensibilidad datos de las alteraciones hematológicas en el paciente crítico en relación con las pruebas convencionales.

La mayoría de los pacientes sépticos tenían algún grado de coagulopatía así las pruebas convencionales no lo manifestaran. Se logró el objetivo de realizar una descripción amplia y completa de las variaciones funcionales de la coagulación por TEG en pacientes críticos sépticos y respecto a sus pruebas de coagulación.

Los cambios hematológicos por antiagregantes se manifiestan en la MA del TEG pero sus cambios en este grupo de estudio son ambivalentes y no conclusivos.

Teniendo en cuenta lo encontrado en el estudio, deben plantearse investigaciones prospectivas que permitan establecer la utilidad real del TEG en el diagnóstico y la conducta clínica; así como la validación de la prueba en los escenarios de sepsis con y sin sangrado para identificar la verdadera utilidad del TEG en el contexto de sepsis; todo esto ya que no existe una prueba de oro en el diagnóstico de coagulopatía en sepsis. Se deben plantear estudios para valorar, en los pacientes sépticos críticos, el uso de TEG como herramienta para guiar las transfusiones de hemoderivados y como manera de optimizar los recursos y disminuir los riesgos inherentes a la transfusión.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anagnostopoulos P, Shepard A, et al. Analysis of Coagulation Changes Associated with Supraceliac Aortic Cross-clamping Using Thromboelastography. *Journal of Surgical Research* 2001; 98: 52–58.
2. Rochon, Antoine, Shore-Lesserson, Linda. Coagulation Monitoring. *Anesthesiology Clinics* 2006; 24: 839–856.
3. Alexander DC, et al. Correlation of thromboelastography with standard tests of anticoagulation in paediatric patients receiving extracorporeal life support. *Thromb Res* 2009.
4. Shore-Lesserson Linda, Manspeizer Heather, et al. Thromboelastography guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. *Anaesth and analg* 1999; 88: 312-319.
5. Salooja Nina, Perry J David. Thromboelastography. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2001; Vol 12, No 5.
6. Levi Marcel. The Coagulant Response in Sepsis. *Clinics.Chest Med* 2008; 29: 627–642.
7. Páramo J, Panizo E, et al. Coagulación 2009: una visión moderna de la hemostasia. *Rev Med Univ Navarra* 2009. Vol 53:19-23.
8. Piccini Nilsson. Coagulation. *The Osler Medical Handbook*. 2nd edition. Johns Hopkins University; 2006.
9. Brogly N. Impact of thrombocytopenia on outcome of patients admitted to ICU for severe community-acquired pneumonia. *J Infect* 2007 Aug; 55(2): 136-40.
10. Manzoni P. Is thrombocytopenia suggestive of organism-specific response in neonatal sepsis?. *Pediatr Int* 2009 April; 51(2):206-10.
11. Semple W John. Platelets play a direct role in sepsis-associated endothelial cell death. *Thromb Haemost* 2008; 99: 249.
12. Satran Robert, Almog Yaniv. The Coagulopathy of Sepsis: Pathophysiology and Management. *IMAJ* 2009; 5:516,520.
13. Chakradhar, Venkata. Thrombocytopenia in adult patients with sepsis: incidence, risk factors, and its association with clinical outcome. *Journal of Intensive Care* 2013; 1:9.
14. Vandijck DM, Blot SI, De Waele JJ, Hoste EA, Vandewoude KH, Decruyenaere JM: Thrombocytopenia and outcome in critically ill patients with bloodstream infection. *Heart Lung* 2010, 39: 21-26. 10.1016/j.hrtlng.2009.07.005
15. Sivula Mirka, Pettilä V, Niemi TT, Varpula M, Kuitunen AH et al. Thromboelastometry in patients with severe sepsis and disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2009; Vol 20 No6.

16. Zeerleder Sasha, Hack Erick, et al. Disseminated Intravascular Coagulation in Sepsis. Chest 2005; 128:2864–2875.
17. Ferrer R, Navas A. Papel de la coagulación en la fisiopatología de la lesión pulmonar aguda.Paralelismo con la sepsis. Med Intensiva 2008; 32(6) :304-11.
18. Bone R, Whitten Charles W. Toward an epidemiology and natural history of systemic inflammatory response syndrome. JAMA 2002; 268: 3452-3455.
19. Scarpelini, S, Rhind S, Nascimento B, et al. Normal range values for thromboelastography in healthy adult volunteers. Braz J Med Biol Res 2009; December, Volume 42: 1210-1217.
20. Gando Satoshi. Microvascular thrombosis and multiple organ dysfunction Syndrome. Crit Care Med 2010; Vol. 38, No. 2 (Supl).
21. Mallet SV, et al. Thrombelastography. British Journal of Anaesthesia 1992; 69: 307-313.
22. Medina L E, Caballero C, Risco R E, et al. Utilidad de la tromboelastografía en el diagnóstico temprano de las alteraciones de la coagulación en pacientes pediátricos graves. Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int 1996; 10(1) : 11- 17
23. Zuckerman L, Cohen E, Vagher JP, et al. Comparison of thromboelastography with common coagulation tests. Thrombosis and Haemostasis 1981; 46: 752-756.
24. Daudel Fritz, Kressler Ulf, Folly Hellene, et al. Thromboelastometry for the assessment of coagulation abnormalities in early and stablished adult sepsis: a prospective cohort study. Critical Care 2009, Volume 13, Number 2.
25. Scarpelini, S, Rhind S, Nascimento B, et al. Normal range values for thromboelastography in healthy adult volunteers. Braz J Med Biol Res 2009; December, Volume 42: 1210-1217.
26. López Rodríguez, Andrés. Coagulation disorders in sepsis. Med Intensiva.2005; Vol. 29 Núm.3 Abril 2005; 29:166-77.

ANEXOS

ANEXO A. INSTRUMENTO

Características sociodemográficas:

INGRESO: _____	CASO No: _____
EDAD: _____	
Género: Masculino <input type="checkbox"/>	Femenino <input type="checkbox"/>

Antecedentes farmacológicos:

ASA _____

AINES _____

Anticoncepción Oral _____

Clopidogrel _____

Heparina No Fraccionada : Profiláctica _____ Terapéutica _____

Heparina De Bajo Peso: Enoxaparína _____ Fondaparinux _____

Warfarina: _____
 Profiláctica _____ Terapéutica _____

Patrones funcionales de la coagulación

Valores Encontrados en TEG

	TEG inicial	TEG control	
R			
K			
Angulo			
MA			
IC			
LY 30			

Valores de Prueba de coagulación convencional

PT		
PTT		
PDF		
Dímero D		
Fibrinógeno		
Recuento Plaquetario		

ANEXO B. CRONOGRAMA

Tiempo de Ejecución: 12 meses

Tiempo de Recolección de datos: 45 días

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
<u>Inicio: 18.08.2015</u> <u>Lunes</u>	Revisión de la literatura	■	■	■	■	■	■													
FASE 1. CONCEPCION	Concepción de la idea preliminar	■	■	■	■	■	■													
	Planteamiento de la pregunta y los objetivos			■	■				■	■			■							
	Construcción del marco teórico					■	■	■	■	■										
FASE 2. PLANIFICACION	Definición de la Hipótesis y las variables									■	■		■							
	Selección del diseño										■	■								
	Selección de la muestra										■	■								
	Definición de las intervenciones y la medición										■	■								
FASE 3. IMPLEMENTACION	Recolección de datos												■	■	■	■	■	■		
FASE 4. ANALISIS	Análisis de los datos																	■	■	■
	Interpretación de los resultados																	■	■	■
FASE 5. COMUNICACIÓN	Determinación de los hallazgos																		■	■

ANEXO C. PRESUPUESTO

Recurso Humano			
Investigador 1	150 Horas	\$10.000	\$1.500.000
Asesores Académicos	20 Horas	\$60.000	\$1.200.000
Asesor Metodológico	20 Horas	\$60.000	\$1.200.000
Subtotal			\$3.900.000
Recurso Físico			
Papel carta	3 Resmas	\$10.000	\$30.000
Tinta para impresora	1 Cartucho	\$65.000	\$65.000
Subtotal			\$95.000
Recurso Tecnológico			
Computador¹	1	\$700.000	\$600.000
Impresora²	1	\$80.000	\$80.000
Hora internet	50	\$1.000	\$50.000
Subtotal			\$730.000
Subtotal general			\$4.725.000
Imprevistos (10%)			\$472.500
Total			\$5.197.500