

Tromboelastografía vs perfil de coagulación para riesgo de trombosis en el paciente con sepsis severa

Thromboelastography versus coagulation profile for the risk of thrombosis in the patient with severe sepsis

Dr. Felipe de Jesús Martín Pérez Rada, Dra. María Teresa Macías García, Dr. Raúl Omar Gómez González.

Unidad Médica de Alta Especialidad no. 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, México.

RESUMEN

Introducción: La sepsis severa predispone a la coagulación intravascular diseminada con riesgo de ocasionar microtrombosis y falla orgánica múltiple.

Objetivos: Determinar sensibilidad y especificidad de la tromboelastografía vs el perfil de coagulación para trombosis en pacientes con sepsis severa.

Métodos: Estudio observacional, analítico, comparativo, y prospectivo de mayo a septiembre del 2011 de pacientes con sepsis severa incluyendo en el estudio a > 18 años de ambos sexos, excluyendo a pacientes con hemorragia activa. Se solicitó al ingreso y a las 72 horas el perfil de coagulación y una tromboelastografía. Para variables numéricas se utilizó la prueba U de Mann-Whitney. Para variables cualitativas la prueba de χ^2 .

Resultados: Se analizaron 15 pacientes con una edad promedio de 46 años. Se reportó un incremento del fibrinógeno, del dímero D y de la proteína C, un descenso de la proteína S y de la antitrombina III. La tromboelastografía reportó un alargamiento de tiempo de reacción y del ángulo α , con un acortamiento de tiempo de coagulación y del índice de coagulación.

Conclusiones: El perfil de coagulación y la tromboelastografía tienen buena sensibilidad y baja especificidad para diagnosticar coagulación intravascular diseminada y evaluar el riesgo de trombosis en el paciente con sepsis severa.

Palabras clave: sepsis severa, tromboelastografía, perfil de coagulación.

ABSTRACT

Introduction: The severe sepsis predisposes to spread intravascular coagulation with risk of to provoke micro-thrombosis and multiple organ failure.

Objective: To determine the sensitivity and specificity of the thromboelastography versus coagulation profile for thrombosis in patients with severe sepsis.

Methods: A prospective, comparative, analytical and observational study was conducted from May to September, 2011 in patients presenting with severe sepsis including the study to those aged > 18 of both sexes, excluding those patients with active hemorrhage. Admission was needed and at 72 hours, the coagulation profile and a thromboelastography. For the numerical variables authors used the Mann-Whitney U-test of and for qualitative ones the X^2 test was used.

Results: Fifteen patients were studied with a mean age of 46 years. An increase of fibrinogen, of the D dimer and of the C protein, a decrease of S protein and the antithrombin III was reported. The thromboelastography reported a lengthening of reaction time and of a angle with a shortening of coagulation time and of coagulation rate.

Conclusions: The coagulation profile and the thromboelastography have a high sensitivity and a low specificity to diagnose a spread intravascular coagulation and to assess the risk of thrombosis in a patient with severe sepsis.

Key words: Severe sepsis, thromboelastography, coagulation profile.

INTRODUCCIÓN

La sepsis severa se define como una respuesta inflamatoria sistémica a la infección asociada a una ó más disfunciones orgánicas.¹

El American College of Chest Physician y la Society of Critical Care Medicine determinaron los criterios para sepsis, sepsis severa y choque séptico, definiendo así a la sepsis severa cuando está asociada con disfunción orgánica, hipoperfusión ó hipotensión, cuyas manifestaciones de hipoperfusión se pueden incluir, pero no están limitadas, a acidosis láctica, oliguria o alteraciones agudas del estado de consciencia. Mientras que el choque séptico se considera un estado de hipotensión que no responde a la administración suplementaria de líquidos intravenosos ameritando el uso de agentes vasopresores.²

La mortalidad de la sepsis se correlaciona con el número de fallas orgánicas y el grado de disfunción orgánica. Los pacientes sin falla orgánica enfrentan una tasa de mortalidad de aproximadamente 15 % comparados con el 70 % para aquellos con 3 ó más fallas orgánicas. Por lo tanto la prevención del deterioro de la disfunción orgánica es una meta primaria en el tratamiento de los pacientes con sepsis severa.³

Los sistemas de escalas sistémicas tales como el Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II), Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS) y la Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) se han desarrollado y refinado para pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) para proveer información pronóstica.⁴

En el aspecto hematológico, la activación de las vías intrínseca y extrínseca de la coagulación resulta en la generación de trombina mediante una cascada de factores

plasmáticos que interactúan entre sí para finalmente culminar en la conversión de fibrinógeno a fibrina, motivo por lo que la formación de trombina es el paso más importante en el sistema de coagulación.³

A las células endoteliales se les han señalado distintas funciones biológicas fundamentales como son la modulación de la coagulación, regulación del flujo microvascular, expresión de moléculas de adhesión, regulación de la migración de células a los tejidos y modulación del tono vascular. La modulación de la coagulación es una función esencial, la cual tiene como finalidad mantener el flujo microvascular que se realiza a través de varios mecanismos, entre ellos, la expresión de trombomodulina, la cual fija la trombina a la proteína C. Una vez activada la proteína C por trombomodulina y unida a su cofactor (proteína S) inactiva catalíticamente a los factores V y VIII, así como también a través de proteoglicanos como el heparán sulfato que se encuentra en la superficie endotelial, se potencia la acción de inhibidores de la coagulación como son la antitrombina III (ATIII) y el inhibidor del factor tisular. Lo mismo resulta a través de la síntesis y liberación del activador del plasminógeno, inhibición de la agregación plaquetaria mediada por prostaciclina y óxido nítrico, expresión de difosfatasa de adenosina la cual hidroliza el difosfato de adenosina que es un agonista plaquetario y finalmente la regulación del tono arteriolar y del flujo de la microcirculación a través de la producción de óxido nítrico y prostaciclina.⁵

Las alteraciones en la microcirculación son comunes en pacientes críticamente enfermos, especialmente en pacientes sépticos y la persistencia de las alteraciones está asociada con pobres resultados. Varios estudios han demostrado que la reología de las células rojas sanguíneas está alterada (incremento en la agregación, disminución de la deformabilidad, alteraciones de la forma de células rojas sanguíneas) en diferentes enfermedades, incluyendo el choque séptico, estados inflamatorios agudos tales como el postoperatorio, y condiciones crónicas tales como diabetes mellitus ó falla renal terminal. Estas alteraciones pueden participar en los cambios microcirculatorios vistos en sepsis, además de las limitantes posibles para la disponibilidad de oxígeno y que contribuye al desarrollo de falla orgánica.⁶

La respuesta sistémica del huésped a la infección ha estado asociada con activación de la coagulación, consumo de factores de anticoagulación, fibrinólisis inhibida, lesión endotelial e inflamación. La coagulopatía y la inflamación resultantes de sepsis severa frecuentemente llevan a disfunción orgánica múltiple y muerte.⁷

Corrigan y col., fueron los primeros en descubrir la asociación entre coagulopatía y choque séptico, a partir de esta publicación se amplió de manera importante el conocimiento de la relación entre infección, inflamación y hemostasia. La respuesta inflamatoria que se presenta en sepsis altera el equilibrio procoagulante-anticoagulante y las propiedades profibrinolíticas y anticoagulantes del endotelio vascular a antifibrinolíticas y procoagulantes.⁸

En la sepsis severa la coagulación se inicia por la expresión endotelial de factor tisular, inducida por mediadores inflamatorios, y se asocia a consumo de los inhibidores naturales de la coagulación antitrombina III, proteína C y proteína S. Como resultado de esta activación, se encuentran en plasma niveles elevados de complejo trombina-antitrombina (TAT). Los efectos sobre la fibrinólisis se ven dominados por niveles aumentados de inhibidor del activador del plasminógeno tipo I (PAI-1), que resulta en una fibrinólisis inadecuada. Aunque los niveles de activador del plasminógeno se encuentran aumentados, su actividad se ve inhibida por el PAI-1. El efecto neto es un

estado procoagulante, con depósitos diseminados de fibrina en la microvasculatura, que puede contribuir al desarrollo de disfunción orgánica múltiple.¹⁰

Las células endoteliales son capaces de expresar moléculas de adhesión y factores de crecimiento que no solo promueven la respuesta inflamatoria sino que también afectan la respuesta a la coagulación. Además se ha demostrado que las células endoteliales interfieren directamente con la iniciación y regulación de la formación y remoción de fibrina durante la infección severa.¹¹

Por lo tanto, la activación de las células endoteliales, por endotoxinas y/o citocinas, es fundamental en la patogénesis de la sepsis, amplifican la respuesta inflamatoria, el movimiento celular (polimorfonucleares, macrófagos) y la expresión de receptores de proteasa, los cuales son activados por factor VIIIa, IXa y trombina. Una vez activados inducen la síntesis de citocinas, quimiocinas y moléculas de adhesión por células endoteliales, estas pierden trombomodulina y heparán sulfato. Hay incremento en la síntesis del factor tisular, el cual impide la activación de la proteína C, el inhibidor del factor tisular y la ATIII, que asociado con la activación de la vía extrínseca por la expresión del factor tisular modifica el equilibrio procoagulante/anticoagulante con franco predominio procoagulante. Esta respuesta fisiopatológica modifica de manera significativa la microcirculación. Las células endoteliales una vez activadas amplifican la respuesta inflamatoria y se inicia un círculo vicioso de inflamación, apoptosis, consumo de proteína C, activación, disfunción y lesión endotelial, que evoluciona a trombosis microvascular y disfunción orgánica múltiple.¹²

Aunque hay un número de factores sistémicos interactivos que parecen promover el desarrollo de falla orgánica, las anormalidades de la coagulación inducidas por citoquinas juegan un papel mayor en el proceso. Múltiples estudios han sugerido una coagulopatía continua en la sepsis, con anormalidades continuas en la coagulación que se desarrollan antes del inicio de los síntomas clínicos de sepsis severa o choque séptico. La coagulopatía es evidenciada por consumo de las proteínas anticoagulantes y supresión del sistema fibrinolítico, dando lugar al depósito intravascular de fibrina responsable de falla orgánica múltiple en sepsis severa.¹²

Las citocinas proinflamatorias también juegan un papel primordial en el estado séptico con los siguientes efectos biológicos: síntesis de óxido nítrico, activación del factor nuclear Kappa Beta (FNKB), expresión del factor tisular (FT), modulación del gen de expresión de trombomodulina, activación de la fibrinólisis, expresión de moléculas de adhesión endotelial, activación de polimorfonucleares, fiebre, síntesis de proteínas de fase aguda por el hígado, modificación del metabolismo intermedio, así como maduración y diferenciación de células B, T y megacariocitos. Este proceso condiciona el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) que de no controlarse evoluciona a mal funcionamiento orgánico múltiple.¹³

El número de moléculas de trombomodulina por célula endotelial es constante. La concentración de trombomodulina está determinada por el número de células endoteliales que están en contacto con la sangre. El área de superficie de células endoteliales es mucho más grande en la microcirculación que en los grandes vasos sanguíneos lo que equivale a una concentración más elevada de trombomodulina en el lecho microvascular (500 nmol/L). Por este motivo la trombina generada por la activación de la coagulación es rápidamente removida de la microcirculación por la trombomodulina. La PCA mantiene la permeabilidad microvascular, pero al persistir el proceso inflamatorio se inhibe la expresión de trombomodulina lo que resulta en menor producción de PCA que junto al consumo de ésta resulta en trombosis microvascular,

que se amplifica por inhibición de la fibrinólisis debido a incremento en la síntesis del inhibidor del activador tisular del plasminógeno. Este proceso evoluciona a mal funcionamiento orgánico múltiple secundario a hipoxia e isquemia tisular generalizada.¹⁴

La PCA es una proteasa de serina con una vida media de 15 minutos. En estudios clínicos y experimentales de sepsis grave secundaria a infecciones por: Gram negativos (*Neisseria meningitidis*, *Salmonella typhi*, *Burkholderia pseudomallei*, *Rickettsia conorii*), Gram positivos (*Streptococcus pneumoniae*, *viridans*, β -hemolítico del grupo A) y parásitos (*Plasmodium falciparum*), se ha demostrado que la PCA disminuye hasta en 85 % de lo normal, lo cual se asocia a respuesta inflamatoria sistémica e incremento de la mortalidad.¹⁵

La actividad antitrombótica y profibrinolítica de la PCA es secundaria al bloqueo en la generación de los factores VIIIa, Va e inhibición en la generación trombina y a la neutralización del inhibidor del activador tisular del plasminógeno, lo que resulta en menor depósito de fibrina en la microcirculación y fibrinólisis más efectiva secundaria a mayor actividad de plasmina.¹⁵

La actividad antiinflamatoria de la PCA es fundamental en la regulación de la disfunción endotelial secundaria a mediadores citotóxicos liberados durante la respuesta inflamatoria y a su función moduladora sobre diferentes funciones celulares. Lo anterior resulta en menor daño endotelial y equilibrio entre la respuesta proinflamatoria y antiinflamatoria. Las funciones descritas en este aspecto de la PCA son: a) La PCA inhibe la producción de factor de necrosis tumoral alfa e IL 1-A por bloqueo de la translocación del factor nuclear Kappa B al núcleo celular. b) Desacopla la interacción de lipopolisacáridos sobre los receptores CD14 del sistema mononuclear. c) Modula la migración de macrófagos al sitio de lesión. d) Modula la expresión de moléculas de adhesión, fundamentalmente la selectina E sobre la superficie endotelial. e) Modula la respuesta inmune a través de su interacción con el complejo CD1 del sistema mayor de histocompatibilidad.¹⁵

De esta manera, la PCA en estados de sepsis grave y respuesta inflamatoria sistémica es uno de los principales reguladores del flujo en la microcirculación y de la función endotelial, por su actividad antitrombótica, profibrinolítica y antiinflamatoria.¹⁵

Por otro lado, la coagulación intravascular diseminada (CID) frecuentemente complica la sepsis. Dado que la definición de CID es difícil, diferentes sistemas de escalas fueron propuestas, sin embargo recientemente ha sido aceptado un sistema de escala por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis. Usando estos criterios, la CID puede ser encontrada en 25-50 % de los pacientes con sepsis y vistos como un fuerte predictor de mortalidad. La CID es un síndrome caracterizado por la activación de la coagulación intravascular culminando en la formación de fibrina intravascular y su depósito en la microvasculatura. El depósito de fibrina lleva a una obstrucción difusa de los lechos microvasculares resultando en una disfunción orgánica progresiva, tal como el desarrollo de insuficiencia renal, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA), hipotensión y falla circulatoria, y en algunos casos se puede desarrollar necrosis cutánea difusa y hasta gangrena de las extremidades. Así mismo y debido al consumo de los factores de coagulación y la interferencia en los productos de la degradación de la fibrina, puede ocurrir hemorragia difusa.^{16,17}

En la práctica clínica, los exámenes de coagulación sanguínea realizados rutinariamente solo demuestran de forma incompleta las anormalidades de la coagulación inducidas por sepsis y la hipercoagulación en particular, no es detectada.¹⁸

La vida media corta de la trombina activada impide la medición directa de las concentraciones plasmáticas de trombina. Sin embargo se pueden utilizar métodos como el ELISA para detectar la generación de trombina (fragmento F1+2), neutralización de la trombina (complejo trombina-antitrombina III), actividad de la trombina (fibrinopéptido A), y la formación de la trombina y su degradación (dímero D),¹⁸ y dado que el factor tisular es el iniciador más importante de la vía extrínseca de la coagulación también puede ser medido, aunque no hay estudios que evalúen precisamente el papel del factor tisular en pacientes con las definiciones recientes de sepsis severa y choque séptico.¹⁹

Por otro lado la tromboelastografía tiene la capacidad de medir las características viscoelásticas de la formación del coágulo sanguíneo en una muestra de sangre completa y puede proveer información adicional en la coagulación. La tromboelastografía evalúa la influencia de los factores plasmáticos y plaquetarios durante todas las fases del proceso de la coagulación. Así, permite analizar la iniciación de la coagulación, mediante el tiempo de reacción (r), la propagación de la formación del coágulo mediante el tiempo de cinética del coágulo (k) y el ángulo α , así como la firmeza final del coágulo sanguíneo mediante la máxima amplitud (MA) y el índice de coagulación (IC). La tromboelastografía ha ganado importancia en el manejo de enfermedades con hemorragia en pacientes en trauma y pacientes quirúrgicos. También ha sido usada para evaluar las alteraciones en la hemostasia en modelos in vitro de endotoxemia en pacientes con sepsis, reportando así una relación directa entre un retraso del tiempo de reacción (r) y la cinética de formación del coágulo (k) así como un acortamiento del ángulo α y de la firmeza del coágulo ante la presencia de coagulación intravascular diseminada.²⁰

MÉTODOS

Es un estudio prospectivo, comparativo, analítico y longitudinal que se realizó en la UCI de la UMAE 25, Monterrey, Nuevo León, México, en el periodo comprendido entre el 1º de mayo del 2011 al 30 de septiembre del 2011.

Criterios de Inclusión:

- Adultos Mayores de 18 años.
- Ambos sexos.
- Pacientes con criterios de sepsis severa según la College of Chest Physician y la Society of Critical Care Medicine.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes pediátricos.
- Pacientes con anticoagulación previa.

Criterios de Eliminación:

Pacientes con hemorragia activa a cualquier nivel orgánico.

Se analizaron los datos de todos los pacientes admitidos a la Unidad de Cuidados Intensivos de la Unidad Médica de Alta Especialidad #25 del Instituto Mexicano del Seguro Social en la ciudad de Monterrey, Nuevo León con el diagnóstico de sepsis severa en el periodo del 1º de mayo del 2011 al 30 de septiembre del 2011.

Los datos se analizaron con estadística descriptiva e inferencial. Para variables numéricas cuantitativas dependientes, como las derivadas de la severidad de la enfermedad, se utilizó un análisis de prueba ANOVA para mediciones repetidas de Friedman y para variables numéricas cuantitativas de intervalo se realizó la prueba U de Mann-Whitney. Para variables cualitativas se utilizó la Prueba de X². Finalmente se valoró la razón o cociente de probabilidad mediante la sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas.

RESULTADOS

A los 15 pacientes admitidos a la Unidad de Cuidados Intensivos con el diagnóstico de sepsis severa en el periodo comprendido se les solicitó perfil de coagulación y tromboelastografía al inició del diagnóstico y a las 72 horas.

Se encontró una edad promedio de 46 años, ([tabla 1](#)) 11 mujeres (73 %) y 4 hombres (27 %), cuya fuente principal de infección fue de origen abdominal (53 %), seguido de infección pulmonar (26 %), relacionada al catéter (7 %) y otros de causa desconocida (14 %), reportándose una estancia hospitalaria 13 días promedio y una letalidad global de 53 %.

Tabla 1. Características de todos los pacientes con sepsis severa

Universo	15
Edad (años)	46,2
Sexo	
Femenino	11
Masculino	4
Origen de infección	
Abdominal	8
Pulmonar	4
Relacionada a catéter	1
Desconocidas	2
Días de estancia en la UCI	13,2
Letalidad (%)	53

Los valores promedio del perfil de coagulación y de la tromboelastografía en todos los pacientes al día 1 y al día 3 son mostrados en la [tabla 2](#), donde se aprecia que solo hay una diferencia estadísticamente significativa en el valor del tiempo de reacción, no así en el resto de los parámetros, con una reducción no significativa de los Scores APACHE y SOFA.

Tabla 2. Valores promedio de todos los pacientes en el día 1 y en el día 3 del diagnóstico de sepsis severa

Parámetro	Valores normales	Día 1	Día 3	p
TP (seg)	12-15	17,3 ± 3,9	17 ± 4,2	0,73
TTP (seg)	28-33	29 ± 5,4	32 ± 9,1	0,38
Plaquetas (/10 ⁹ /L)	140-425	216 ± 171	305 ± 121	0,84
Fibrinógeno (mg/dl)	200-400	578 ± 78,9	605 ± 112	0,33
Dímero D (ng/dl)	0-400	3700 ± 1158	4520 ± 849	0,59
Proteína C (%)	66-129	79,5 ± 14	85 ± 15,2	0,42
Proteína S (%)	62-140	110 ± 20,4	105 ± 18,4	0,44
Antitrombina III (%)	76-122	70 ± 9,5	65 ± 6,6	0,06
Tiempo Reacción (seg)	4-8	4,2 ± 1,6	6,4 ± 3,3	0,005
Tiempo Coagulación (seg)	1-4	1,3 ± 1,4	1,3 ± 4,5	0,54
Ángulo α (°)	47-74	73 ± 10,9	74 ± 19,6	0,21
Máxima Amplitud (mm)	54-72	69 ± 9,5	70 ± 15,9	0,92
Índice Coagulación	-3-3	2,9 ± 1,5	2,1 ± 2,3	0,28
APACHE	< 10	11 ± 3,8	9 ± 5,7	0,39
SOFA	< 6	8 ± 3,0	6,0 ± 3,4	0,33

Los resultados son expresados como mediana ± DE. TP: Tiempo de protrombina; TTP: Tiempo de tromboplastina parcial; APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment. *Prueba U de Mann Whitney significancia p < 0,05.

En la [tabla 3](#) se reflejan los valores promedio de cada parámetro para los pacientes quienes cumplían los criterios de coagulación intravascular diseminada en el día 1 y 3 del inicio del diagnóstico de sepsis severa, con un incremento de niveles séricos de fibrinógeno, dímero D y proteína C, mientras que existió un descenso de los niveles de Proteína S, Antitrombina III en el perfil de coagulación, y e un acortamiento del tiempo de coagulación e índice de coagulación, con un alargamiento del tiempo de reacción, ensanchamiento del ángulo α y máxima amplitud, demostrando solamente diferencia estadística en los valores del tiempo de coagulación.

Tabla 3. Valores medios del perfil de coagulación y la tromboelastografía en los pacientes con sepsis severa y criterios de CID entre el día 1 y día 3 de inicio del diagnóstico

Parámetro	Valores normales	Sepsis severa con CID (día 1)	Sepsis severa con CID (día 3)	p
TP	12-15	18 ± 4,5	17,5 ± 3,5	0,86
TTP	28-33	31 ± 6,2	36 ± 10,8	0,33
Plaquetas (k/uL)	140-425	160 ± 167	170 ± 146	0,87
Fibrinógeno (mg/dl)	200-400	577 ± 98	611 ± 74	0,23
Dímero D (ng/dl)	0-400	3600 ± 1041	4680 ± 562	0,96
Proteína C (%)	66-129	87 ± 16,1	89,5 ± 10,4	0,41
Proteína S (%)	62-140	110 ± 15,3	106 ± 13,9	0,93
Antitrombina III (%)	76-122	72,5 ± 4,7	64 ± 6,3	0,42
Tiempo Reacción (seg)	4-8	5,4 ± 1,1	6,5 ± 4,4	0,18
Tiempo Coagulación (seg)	1-4	1,4 ± 0,1	1,1 ± 5,8	0,09
Ángulo α (°)	47-74	72,5 ± 2,2	73 ± 19,7	0,86
Máxima Amplitud (mm)	54-72	70 ± 4,1	70 ± 17,1	0,33
Índice Coagulación	-3-3	2,2 ± 0,8	2,1 ± 0,7	0,89
APACHE II Score	< 10	11,5 ± 3,6	9,5 ± 4,7	0,77
SOFA Score	< 6	8 ± 3,1	6 ± 2,9	0,42

Los resultados son mostrados como una mediana ± DE. CID: Coagulación Intravascular Diseminada; APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; *Prueba U de Mann Whitney significancia $p < 0,05$.

La [tabla 4](#) representa la sensibilidad y especificidad de ambos estudios para establecer el diagnóstico de coagulación intravascular diseminada en el paciente con sepsis severa según los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis, demostrando su alta sensibilidad para ambos métodos paraclínicos pero sin demostrar especificidad para el diagnóstico.

Tabla 4. Sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de coagulación intravascular diseminada en pacientes con sepsis severa

Parámetro	Sensibilidad	IC 95 %	Especificidad	IC 95 %
Plaquetas	0,38	0,04-0,71	1	1-1
TP	0,88	0,65-1,1	0,71	0,38-1,05
TTP	0,25	0,05-0,55	1	1-1
Fibrinógeno	1	1-1	0	0-0
Dímero D	1	1-1	0	0-0
Proteína C	0,25	0,05-0,55	0,86	0,6-1,2
Proteína S	0	0-0	1	1-1
Antitrombina III	0,63	0,29-0,96	0,14	-0,12-0,4
Tiempo Reacción	0,25	-0,05-0,55	0,29	-0,05-0,62
Tiempo Coagulación	0	0-0	0,71	0,38-1,05
Ángulo α	0,13	-0,1-0,35	0,29	-0,05-0,62
Máxima Amplitud	0	0-0	0,86	0,6-1,12
Índice de Coagulación	0,13	-0,1-0,35	0,14	-0,12-0,4
Tiempo de Lisis	0,38	0,04-0,71	0,29	-0,05-0,62

TP: Tiempo de protrombina, TTP: Tiempo de tromboplastina parcial, IC: Intervalo de confianza

DISCUSIÓN

El sistema de coagulación está comúnmente activado durante la sepsis como un resultado de reacciones cruzadas con el sistema de inflamación. En el presente estudio se evaluaron las anomalías de la coagulación en los pacientes con sepsis severa en la fase aguda de la enfermedad mediante el perfil de coagulación y las medidas de la tromboelastografía realizadas en el día 1 y día 3 de inicio del diagnóstico comparando ambos estudios con el nivel de severidad de la enfermedad mediante los sistemas de APACHE y SOFA.

Se estableció una alta mortalidad > 50 % de la población estudiada con el diagnóstico de sepsis severa, siendo la fuente de infección abdominal la más prevalente como causa etiológica, el sexo femenino el más afectado y una edad promedio de 45 años, reflejando una población joven y económicamente activa.

En relación a los estudios realizados, se demostró una relación directa con el incremento del dímero D y la proteína C y una disminución de proteína S y antitrombina III con el incremento de los sistemas APACHE y SOFA del día 1 al día 3; de igual manera se demostró una relación directa con el alargamiento del tiempo de reacción, tiempo de coagulación y el ángulo α y un acortamiento del índice de coagulación con el incremento en los puntajes de los sistemas de severidad de la enfermedad, sin embargo no se encontró una correlación positiva entre los 2 estudios

y se demostró una baja especificidad para el diagnóstico de coagulación intravascular diseminada que refleja el mayor trastorno de coagulación durante la sepsis severa, el choque séptico y la disfunción orgánica múltiple, haciendo difícil su evaluación para determinar su diagnóstico, tratamiento alternativo y pronóstico de la enfermedad en el paciente críticamente enfermo.

El perfil de coagulación y la tromboelastografía tienen buena sensibilidad pero baja especificidad con una correlación negativa entre ellos para diagnosticar coagulación intravascular diseminada y estratificar el riesgo de trombosis en el paciente con sepsis severa para de esa manera estratificar, tratar y pronosticar el curso de la enfermedad.

Se requieren más estudios con mayor número de pacientes para correlacionar el uso del perfil de coagulación y la tromboelastografía en los pacientes con sepsis severa, incluyendo pacientes con hemorragia y uso de anticoagulantes para establecer la severidad de la enfermedad e influir en el tratamiento aplicado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gary T Kinasewitz, S Betty Yan, Bruce Basson y col. Universal changes in biomarkers of coagulation and inflammation occur in patients with severe sepsis, regardless of causative micro-organism. *Critical Care* 2004; 8: 82-90.
2. Linda Peelen, Nicolette F. Influence of entry criteria on mortality risk and number of eligible patients in recent studies on severe sepsis. *Critical Care Medicine* 2005; 33: 2178-83.
3. Giulia Reggiori, Giovanna Occhipinti, Andrea de Gasperi, Jean Louis – Vincent, Michael Piagnerelli. Early alterations of red blood cell rheology in critically ill patients. *Critical Care Medicine* 2009; 37: 3041-46.
4. Matthias W. A. Angstwurm, Carl – Erick Dempfle, Michael Spannagl. New disseminated intravascular coagulation score: A useful tool to predict mortality in comparison with Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and Logistic Organ Dysfunction scores. *Critical Care Medicine* 2006; 34: 314-20.
5. Marcel Levi, Tymen T. Keller, Eric van Gorp, Hugo ten Cate. Infection and inflammation and the coagulation system. *Cardiovascular Research* 2003; 60, 26-39.
6. Todd W Rice, Arthur P Wheeler. Coagulopathy in Critically Ill Patients: Part 1: Platelet Disorders. *Chest* 2009; 136; 1622-30.
7. Stephen Trzeciak, Alan E. Jones, Nathan I. Shapiro y col. A prospective multicenter cohort study of the association between global tissue hypoxia and coagulation abnormalities during early sepsis resuscitation. *Critical Care Medicine* 2010; 38; 1092-1100.
8. Jean-Francois Dhainaut, Andrew F Shorr, William L. Macias y col. Dynamic evolution of coagulopathy in first day of severe sepsis: Relationship with mortality and organ failure. *Critical Care Medicine* 2005; 33; 341-8.
9. Sacha Zeerleder, C. Erick Hack, Walter A. Wuillemin. Disseminated Intravascular Coagulation in Sepsis. *Chest* 2005; 128; 2864-75.
10. Patricia C. Y. Liaw, Endogenous protein C activation in patients with severe sepsis. *Critical Care Medicine* 2004; 32, 214-18.
11. Marcel Levi and Tom van der Poll. Coagulation in sepsis: all bugs bite equally. *Critical Care* 2004; 8: 99-100
12. Raúl Carrillo-Esper, Jorge Alberto Gonzalez Salazar. Inflamación – Endotelio – Coagulación en sepsis. *Conceptos actuales. Cir Ciruj* 2002; 70; 433-41.
13. Brian L. Warren, Alain Eid, Pierre Singer y col. High-dose of antithrombin III in severe sepsis. *JAMA* 2001; 286; 1869-78.

14. Johannes N. Hoffmann, Dieter Mulbayer, Marianne Jochum, Dietrich Inthorn. Effect of long-term and high-dose antithrombin supplementation on coagulation and fibrinolysis in patients in severe sepsis. *Critical Care Medicine* 2004; 32, 1851-59.
15. Wolfram Ruf. New players in the sepsis protective activated protein C pathway. *J Clin Invest* 2010; 120 (9): 3084-87.
16. Gary T. Kinasewitz, Joe G. Zein, Gregory L. Lee y col. Prognostic value of a simple evolving disseminated intravascular coagulation score in patients with severe sepsis. *Critical Care Medicine* 2005; 33; 2214-21.
17. Susanne B. Willhelms, Frederik R. Huss, Goran Granath, Folke Sjoberg. Assessment of incidence of severe sepsis in Sweden using different way of abstracting International Classification of Disorders codes: difficulties with methods and interpretations of results. *Critical Care Medicine* 2010;38,1442-49.
18. Andrew F. Shorr, Stephen J. Thomas, Stephan A. Alkins, Thomas M. Fitzpatrick, Geoffrey S. Ling. D-dimer correlates with proinflammatory cytokine levels and outcomes in critically ill patients. *Chest* 2002; 121, 1262-68.
19. Jordan Kountchev, Klaudija Bijuklic, Romuald Bellmann, Cristian J Wiedermann, Michael Joanniddis. Reduction of D-dimer levels after therapeutic administration of antithrombin in acquired antithrombin deficiency of severe sepsis. *Critical Care* 2005; 9; 596-600.
20. Timothy S. Walsh, Simon J. Stanworth, Robin J. Prescott y cols. Prevalence, management, and outcomes of critically ill patients with prothrombin time prolongation in United Kingdom intensive care units. *Critical Care Medicine* 2010; 38, 1939-46.
21. Carl Erik H. Dempfle, Stephan Lorenz, Mathias Smolinsky y col. 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; 520-24.
22. Fritz Daudel, Ulf Kessler, Hellene Folly y col. Thromboelastometry for the assessment of coagulation abnormalities in early and established adult sepsis; a prospective cohort study. *Critical Care* 2009; 13; 1-8.
23. Prashant Sharma, Renu Saxena. A novel thromboelastographic score to identify overt disseminated intravascular coagulation resulting in a hypocoagulable state. *Am J Clin Pathol* 2010; 134: 97-102.
24. Johannes N Hoffmann, Kerstin Schick. Antithrombin and hypercoagulability in sepsis: insights from thromboelastography? *Critical Care* 2007; 11: 115.
25. Joachim Boldt, Tilo Menges, Matthias Wollbruk y cols. Platelet function in critically ill patients. *Chest* 1994; 106; 899-903.
26. Mirka Sivula, Ville Pettila, Tomi Niemi. Thromboelastometry in patients with severe sepsis and disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2009; 20: 419-26.
27. Linda A. Kirschenbaum, Wilma Correa Lopez, Patricia Ohrum, Anita Tsen, Jhon Kazin, Mark E. Astiz. Effect of recombinant activated protein C and low-dose heparin on neutrophil-endothelial cell interactions in septic shock. *Critical Care Medicine* 2006; 34, 2207-12.

Recibido: 16 de diciembre de 2011

Aprobado: 26 de diciembre de 2011

Felipe de Jesús Martín Pérez Rada. Unidad Médica de Alta Especialidad no. 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, Mexico. Dirección electrónica: draul_27@hotmail.com